



Bundesamt
für Strahlenschutz

Ressortforschungsberichte zum Strahlenschutz

Erweiterung und Aktualisierung von ProZES

(Programm zur Berechnung der Zusammenhangswahrscheinlichkeit
zwischen einer Erkrankung und einer Strahlenexposition)

Vorhaben 3618S72230

Helmholtz Zentrum München - Deutsches
Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH)

M. Eidemüller
J. Becker

Das Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz
und nukleare Sicherheit (BMU) und im Auftrag des Bundesamtes für Strahlenschutz
(BfS) durchgeführt.

Dieser Band enthält einen Ergebnisbericht eines vom Bundesamt für Strahlenschutz im Rahmen der Ressortforschung des BMU (Ressortforschungsplan) in Auftrag gegebenen Untersuchungsvorhabens. Verantwortlich für den Inhalt sind allein die Autoren. Das BfS übernimmt keine Gewähr für die Richtigkeit, die Genauigkeit und Vollständigkeit der Angaben sowie die Beachtung privater Rechte Dritter. Der Auftraggeber behält sich alle Rechte vor. Insbesondere darf dieser Bericht nur mit seiner Zustimmung ganz oder teilweise vervielfältigt werden.

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

Impressum

Bundesamt für Strahlenschutz
Postfach 10 01 49
38201 Salzgitter

Tel.: +49 30 18333-0
Fax: +49 30 18333-1885
E-Mail: ePost@bfs.de
De-Mail: epost@bfs.de-mail.de

www.bfs.de

BfS-RESFOR-181/21

Bitte beziehen Sie sich beim Zitieren dieses Dokumentes immer auf folgende URN:
[urn:nbn:de:0221-2021071527629](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:0221-2021071527629)

Salzgitter, Juli 2021

Erweiterung und Aktualisierung von ProZES

(Programm zur Berechnung der Zusammenhangswahrscheinlichkeit zwischen einer Erkrankung und einer Strahlenexposition)

Ergebnisbericht zu Projekt 3618S72230

Auftragnehmer:

Helmholtz Zentrum München
Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt
Institut für Strahlenmedizin (IRM)
M. Eidemüller, J.Becker

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

INHALTSVERZEICHNIS

ZUSAMMENFASSUNG ERGEBNISBERICHT	4
1. EINLEITUNG	5
2. ZIELSETZUNG UND RAHMENBEDINGUNGEN	6
3. PLANUNG UND ABLAUF DES VORHABENS	6
4. METHODISCHE GRUNDLAGEN VON PROZES	7
4.1 Definition der Zusammenhangswahrscheinlichkeit	7
4.2 Allgemeine Form der Risikomodelle	8
4.3 Multi-Modell-Inferenz	9
4.4 Berechnungsweise von ProZES	9
5. AP1 ERGÄNZEN FEHLENDER BERECHNUNGSMÖGLICHKEITEN	10
5.1 AP1.1 Multiples Myelom	10
5.2 AP1.2 Berechnungsmöglichkeiten zur Abschätzung der Zusammenhangswahrscheinlichkeit bei Erkrankungen an mehreren Primärtumoren ..	11
6. AP2 ÜBERARBEITEN DER BERECHNUNGSMÖGLICHKEITEN MIT VERBESSERUNGSBEDARF	14
6.1 AP2.1 Neuanalyse der Leukämie-Risikomodelle	14
6.1.1 Risikomodelle für die hämatopoetischen malignen Krankheiten nach niedrig-LET Exposition	14
6.1.2 "Twin-Modelle" für protrahierte und fraktionierte Expositionen	15
6.1.3 Details des Analyseverfahrens	16
6.1.4 HEM1-Modell	17
6.1.5 HEM2-Modell	18
6.1.6 HEM3-Modell	19
6.1.7 HEM4-Modell	21
6.2 AP2.2 Berechnungsverfahren für die Zusammenhangswahrscheinlichkeit von Lungenkrebs durch Radon und Radonfolgeprodukte im Bergbau	23
6.3 AP2.3 Berechnungsverfahren für die Zusammenhangswahrscheinlichkeit von Lungenkrebs durch Radon und Radonfolgeprodukten in Innenräumen	25
6.3.1 Bisher implementiertes ProZES-Modell zu Lungenkrebs durch Radon und Radonfolgeprodukte in Innenräumen	25
6.3.2 Effekte einer höheren Atemrate im beruflichen Bereich	25
6.3.3 Literaturübersicht und Auswertung hinsichtlich möglicher Korrekturfaktoren	26

6.3.4	Zusammenfassung der Literaturlauswertung	28
7.	AP3 VERBESSERUNG DER NUTZUNGSFREUNDLICHKEIT DES PROGRAMMS	29
7.1	AP3.2 Modellimplementation und Qualitätssicherung	29
7.1.1	Implementation der finalen Risikomodelle und Erweiterungen	29
7.1.2	Qualitätssicherung und Tests der implementierten Risikomodelle	29
7.1.3	Eingabe der Daten über ein Excel-Formular	30
7.2	AP3.1 Tutorial und Nutzungsfreundlichkeit.....	30
7.2.1	Warnhinweise zu Eingaben	31
7.2.2	Pop-Up-Hilfen	32
7.2.3	ProZES-Hilfe	32
7.2.4	ProZES-Tutorial	33
8.	REFERENZEN.....	35
9.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	37
10.	TABELLENVERZEICHNIS	37

Zusammenfassung Ergebnisbericht

Das Programm ProZES schätzt die Wahrscheinlichkeit ab, mit der eine vorangegangene Strahlenexposition bei einer bestimmten Person zu einer Krebserkrankung geführt hat (Zusammenhangswahrscheinlichkeit Z). Diese Wahrscheinlichkeit spielt eine wichtige Rolle bei Verfahren zur Anerkennung strahlenbedingter Berufskrankheiten. Aufbauend auf zwei früheren Vorhaben, in denen die ProZES-Software entwickelt wurde, wurden in dem vorliegenden Vorhaben Risikomodelle ergänzt und überarbeitet. Es wurde ein neues Risikomodell für Multiples Myelom entwickelt und in die Software implementiert. Die Modelle für Leukämie wurden neu evaluiert und überarbeitet. Das Modell für Lungenkrebs nach Radonexposition im Bergbau wurde durch ein aktuelleres Modell ersetzt. Das Modell für Lungenkrebs nach Radonexposition in Innenräumen wurde evaluiert und um den Effekt einer höheren Atemrate ergänzt. Ein Berechnungsverfahren zur Bestimmung der Zusammenhangswahrscheinlichkeit beim Vorliegen von mehreren Primärtumoren wurde in ProZES aufgenommen. Eine Qualitätssicherung der Modelle und der Software wurde vorgenommen. Die Programmoberfläche wurde überarbeitet. Die Hilfedatei wurde erweitert und ein Tutorial erstellt. Die aktuelle Software-Version soll als wissenschaftliche Grundlage für die Anerkennung strahlenbedingter Berufskrankheiten in Deutschland freigegeben werden.

1. EINLEITUNG

Tritt bei einer Person nach vorangegangener Strahlenexposition Krebs auf, so ist es möglich, dass dieser Krebs durch die Strahlung verursacht wurde. Da die Krebsentstehung durch Strahlung ein stochastischer Prozess ist, können hierfür nur Wahrscheinlichkeiten angegeben werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass der beobachtete Krebs durch Strahlung verursacht wurde, wird Zusammenhangswahrscheinlichkeit, Z , genannt. Die Basis für die Herleitung der Zusammenhangswahrscheinlichkeit sind Risikomodelle, die aus strahlenepidemiologischen Kohorten abgeleitet werden müssen. Die Zusammenhangswahrscheinlichkeit hängt von Krebsart, Alter bei Auftreten des Krebsfalls, Geschlecht, Exposition und anderen persönlichen Faktoren ab. Das Software-Paket ProZES, das in diesem Vorhaben weiterentwickelt wurde, schätzt diese Zusammenhangswahrscheinlichkeit quantitativ ab. Zusätzlich zu diesem Schätzwert der Zusammenhangswahrscheinlichkeit wird auch der Unsicherheitsbereich bestimmt.

Für Deutschland existieren die Strahlenepidemiologischen Tabellen in Papierform aus dem Jahre 1995 (Chmelevsky et al. 1995), aus denen Schätzungen für die Zusammenhangswahrscheinlichkeit abgeleitet werden können. Neue Erkenntnisse aus den Untersuchungen bei den japanischen Atombomben-Überlebenden und aus epidemiologischen Studien bei anderen strahlenexponierten Personengruppen machten eine Neubearbeitung der Strahlenepidemiologischen Tabellen notwendig.

Seit dem Jahre 2002 steht für die USA ein interaktives Berechnungsprogramm zur Zusammenhangswahrscheinlichkeit (Interactive RadioEpidemiological Program, abgekürzt IREP) im Internet zur Verfügung. Eine Durchsicht des Programms IREP hat ergeben, dass es nicht reichen würde, die deutschen Inzidenzdaten als Hintergrunddaten in IREP zu übernehmen, also einfach IREP zu kopieren, sondern dass es etlicher Änderungen bedarf. Diskussionen mit den Hauptautor*innen von IREP haben darüber hinaus gezeigt, dass es an weiteren Stellen Änderungsbedarf gab.

Vor diesem Hintergrund wurde in zwei früheren vom Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit (BMU) geförderten Forschungsvorhaben (3607S04570 und 3612S70030) die Software "ProZES" entwickelt. Um von der Testphase zu einer offiziell anerkannten Software zu gelangen, wurde eine Reihe von Ergänzungen und Änderungen für notwendig befunden, die in dem aktuellen Vorhaben umgesetzt werden sollten.

In dem Forschungsvorhaben sollte das Software-Paket ProZES weiterentwickelt werden. ProZES sollte nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen eine Abschätzung der Zusammenhangswahrscheinlichkeit zwischen einer Krebserkrankung und einer vorangegangenen Strahlenexposition vornehmen. ProZES sollte entsprechend den Erfahrungen aus der Testphase überarbeitet werden. Die Abschätzungen der Zusammenhangswahrscheinlichkeit spielen u.a. in Verfahren zur Anerkennung von strahlenbedingten Berufskrankheiten eine wichtige Rolle. ProZES lässt sich für nahezu alle Krebsarten anwenden. Zusätzlich zur Expositionsgeschichte müssen die Anwender*innen die Krebsart, das Jahr der Diagnose, das Geschlecht und das Geburtsjahr angeben. ProZES ist sowohl für akute wie auch protrahierte Expositionen anwendbar. ProZES kann die Zusammenhangswahrscheinlichkeit für drei Hauptarten von Expositionen berechnen. Bei allgemeiner Strahlenexposition durch niedrig-LET Strahlung wird eine Eingabe der Organ-Äquivalentdosis in mSv erwartet. Darunter werden in ProZES alle Expositionssituationen verstanden, die sich nicht auf Lungenkrebs durch Radon-Inkorporation beziehen. Dies betrifft alle Krebsarten. In aller Regel wird es sich um externe Expositionen handeln, es können jedoch auch Zusammenhangswahrscheinlichkeiten für interne Expositionen durch Inkorporation - mit Ausnahme von Radon - berechnet werden. Handelt es sich um Strahlenarten mit einem Strahlungswichtungsfaktor größer eins, so muss dies von den Anwender*innen bei Angabe der Organ-Äquivalentdosis berücksichtigt werden. Für Lungenkrebs nach Radon-Expositionen im Bergbau wird eine Eingabe der Exposition in Form von Working Level Months erwartet. Für Lungenkrebs nach Radon-Expositionen in Innenräumen wird eine Eingabe der Exposition in Form von der Radon-Aktivitätskonzentration in Bq m^{-3} und der Aufenthaltsdauer erwartet.

2. ZIELSETZUNG UND RAHMENBEDINGUNGEN

Ziel dieses Forschungsvorhabens war die Weiterentwicklung der ProZES-Software zur Berechnung der Zusammenhangswahrscheinlichkeit zwischen einer Krebserkrankung und vorangegangener Strahlenexposition. Die Software wurde mit neuen strahlenepidemiologischen Daten und aktuellen Modellen zum Strahlenrisiko entwickelt. Dabei wurden für die häufigsten Krebserkrankungen eigens entwickelte Modelle verwendet; für die anderen Krebsarten wurden gruppierte Modelle, bei denen mehrere Krebsarten zusammengefasst wurden, entwickelt. Auf Basis der Erfahrungen, u.a. von wissenschaftlichen Expert*innen der Strahlenschutzkommission und den Berufsgenossenschaften, wurden in einem Fachgespräch Vorschläge zur Erweiterung, Aktualisierung und Verbesserung der Software erarbeitet. Diese sollten in diesem Forschungsvorhaben umgesetzt werden.

Ein Ziel des Projektes war das Ergänzen fehlender Berechnungsmöglichkeiten (AP1), die bisher nicht Teil von ProZES waren. Zum einen sollte ein Risikomodell für Multiples Myelom entwickelt (AP1.1) und in die Software implementiert werden. Zum anderen ist es möglich, dass eine Person mit vorangegangener Strahlenexposition nicht nur an einem, sondern an mehreren Primärtumoren erkrankt. Für diesen Fall sollte ein Berechnungsverfahren entwickelt und implementiert werden, dass die Zusammenhangswahrscheinlichkeit abschätzt, dass mindestens einer der Tumoren von der Strahlenexposition verursacht wurde (AP1.2).

In einem weiteren Teilprojekt sollten die Berechnungsmöglichkeiten verschiedener Tumorarten überprüft und gegebenenfalls aktualisiert werden. Dies betrifft zum einen die implementierten vier Leukämiemodelle (AP2.1). Diese Modelle sind sehr komplex aufgrund ihrer starken Alter-, Dosis- und Geschlechtsabhängigkeiten. Ferner sollten eine Überprüfung und Überarbeitung der Modelle von Lungenkrebs nach Radonexposition im Bergbau (AP2.1) und in Innenräumen (AP2.2) erfolgen.

Die Software sollte in Bezug auf die Nutzungsfreundlichkeit verbessert werden (AP3). Es wurden Verbesserungen an der graphischen Oberfläche diskutiert und vorgeschlagen, die im Rahmen dieses Projektes umgesetzt werden sollten. Zudem sollte ein Tutorial erstellt werden, das anhand von Beispielen die Anwendung und Funktionalität von ProZES vorstellt (AP3.1). Im Arbeitspaket AP3.2 sollten die finalen Risikomodelle implementiert und getestet werden.

3. PLANUNG UND ABLAUF DES VORHABENS

Das Projekt wurde in drei Arbeitspaketen durchgeführt:

AP1) Ergänzen fehlender Berechnungsmöglichkeiten:

- Das Programm wurde um ein Risikomodell für Multiples Myelom erweitert.
- Das Programm wurde um die Möglichkeit, Abschätzungen der Zusammenhangswahrscheinlichkeit bei Erkrankungen an mehreren Primärtumoren durchzuführen, erweitert.

AP2) Überarbeiten der Berechnungsmöglichkeiten mit Verbesserungsbedarf:

- Die Leukämiemodelle wurden re-evaluiert und durch eine erneute Analyse der LSS-Daten überarbeitet.
- Das Berechnungsverfahren für die Zusammenhangswahrscheinlichkeit von Lungenkrebs durch Radon und Radonfolgeprodukte im Bergbau wurde überarbeitet.
- Das Berechnungsverfahren für die Zusammenhangswahrscheinlichkeit von Lungenkrebs durch Radon und Radonfolgeprodukte in Innenräumen wurde re-evaluiert und ergänzt.

AP3) Verbessern der Nutzungsfreundlichkeit des Programms:

- Tutorial und Nutzungsfreundlichkeit:
 - Die Hilfedatei wurde überarbeitet und ein Tutorial wurde neu erstellt.
 - Die Nutzungsfreundlichkeit der Software wurde verbessert und es wurden Pop-up-Hilfen eingebaut.
 - Plausibilitätsprüfungen für Eingabeparameter wurden eingebaut.

- Modellimplementation und Qualitätssicherung:
 - Die neuen Modelle wurden in die Software implementiert.
 - Ein Test der neuen Modelle mit Beispielrechnungen für verschiedene Expositionsszenarien wurde vorgenommen.
 - Tests und Qualitätssicherung der Software wurden vorgenommen.
 - Die Dateneingabe per Excel-Datei wurde ermöglicht.

Während der Erweiterung und Aktualisierung von ProZES in dem aktuellen Forschungsvorhaben gab es einen intensiven Austausch mit der Fachbetreuung des BfS.

4. METHODISCHE GRUNDLAGEN VON PROZES

Bevor die Ergebnisse dieser Arbeitspakete im Detail vorgestellt werden, wird kurz auf die Definition der Zusammenhangswahrscheinlichkeit und die Prinzipien der Herleitung der Risikomodelle eingegangen. Eine ausführlichere Darstellung und weitere Hintergründe finden sich in Ulanowski et al. (2020) und den Abschlussberichten der beiden vorangegangenen Projekte (Jacob et al. 2013, Ulanowski et al. 2016). Diese sind erhältlich über die ProZES-Webseite, www.bfs.de/prozes. Dort finden sich auch aktuelle Informationen und ein Link zum Download der Software.

4.1 DEFINITION DER ZUSAMMENHANGSWAHRSCHEINLICHKEIT

ProZES berechnet die Zusammenhangswahrscheinlichkeit, Z , die die Wahrscheinlichkeit angibt, dass ein aufgetretener Krebsfall von einer vorhergegangenen Strahlenexposition verursacht wurde. Da die Verursachung von Krebs durch Strahlenexposition ein stochastischer Prozess ist, kann hierfür nur eine Wahrscheinlichkeit angegeben werden. Diese Zusammenhangswahrscheinlichkeit wird definiert als

$$Z = \frac{h}{\lambda} = \frac{h}{\lambda_0 + h}, \quad (4-1)$$

Dabei ist λ_0 die Krebsrate einer nicht-exponierten Bevölkerung, die der Person in Bezug auf Alter, Geschlecht und Geburtsjahr entspricht, h das abgeleitete zusätzliche strahleninduzierte Risiko und λ die abgeleitete totale Krebsrate nach Strahlenexposition. In ProZES werden diese Größen und ihre Unsicherheiten berechnet und daraus die Zusammenhangswahrscheinlichkeit und ihre Unsicherheitsverteilung bestimmt.

Das Strahlenrisiko h wird über Modelle beschrieben, die in unterschiedlicher Form von Dosis, Alter, Zeit seit Exposition und anderen Faktoren abhängen können. Diese Modelle werden aus Anpassungen an Daten von strahlenepidemiologischen Kohorten gewonnen.

ProZES liegen Risikomodelle des zusätzlichen relativen Risikos (ERR, excess relative risk) oder des zusätzlichen absoluten Risikos (EAR, excess absolute risk) zugrunde. Das zusätzliche absolute Risiko drückt die strahleninduzierte Erhöhung der Krebsrate aus, $EAR=h$, während das zusätzliche relative Risiko diese Erhöhung relativ zu Hintergrundrate darstellt, $ERR=h/\lambda_0$. EAR und ERR hängen von der Dosis sowie möglichen weiteren Faktoren wie Alter, Alter bei Exposition oder Zeit seit Exposition ab. Eine besondere Stellung nimmt die Kohorte der Atombombenüberlebenden von Hiroshima und Nagasaki (LSS, Life Span Study) ein. Diese ist die mit Abstand aussagekräftigste Kohorte weltweit und erlaubt es, organspezifische Risikomodelle nach externer Exposition für die häufigsten Krebsarten herzuleiten, sowie weitere Modelle für Gruppen von weniger oft auftretenden Krebsarten. Es gibt weitere große Kohorten mit chronischen Expositionen, wie z.B. die INWORKS-Studie (Leuraud et al. 2015, Richardson et al. 2015). Die Risikoschätzer für alle Krebsarten stimmen gut mit der LSS-Kohorte überein. Jedoch weisen organspezifische Risikoschätzer große Unsicherheiten auf und deshalb können diese Kohorten für ProZES nicht verwendet werden.

Die Zusammenhangswahrscheinlichkeit in Gl. (4-1) bezieht sich auf eine aktuell lebende Person in Deutschland. Die Modelle für das Strahlenrisiko werden jedoch an strahlenepidemiologischen Kohorten wie der LSS entwickelt, die sich in vielfältiger Weise von der aktuellen deutschen Situation unterscheiden können. So gibt es z.T. erhebliche Unterschiede in den Inzidenzraten für Krebs

zwischen Japan und Deutschland. Nimmt man an, dass die relativen strahleninduzierten Krebsraten zwischen beiden Bevölkerungsgruppen gleich sind, $ERR_{GER}=ERR_{LSS}$, so handelt es sich um einen multiplikativen Risikoübertrag. Nimmt man das gleiche für die absoluten strahleninduzierten Krebsraten an, $EAR_{GER}=EAR_{LSS}$, so handelt es sich um einen additiven Risikoübertrag. Da man nicht weiß, welcher Risikoübertrag vorzuziehen ist, simuliert ProZES diesen Risikoübertrag mit einer Gleichverteilung zwischen multiplikativ und additiv. Dies bedeutet, dass bei jeder Simulation ein Zufallswert erzeugt wird, der zwischen einem reinem additiven und einem reinen multiplikativen Übertrag liegt. Die beiden Arten des Übertrags werden bei der Berechnung von λ dann entsprechend gewichtet (Ulanowski et al. 2020). Für die Art des Risikoübertrags ist es unerheblich, ob das aus den Kohorten gefittete Risikomodell ein ERR- oder EAR-Modell ist, da man aus jeder Modellart die strahleninduzierten relativen und absoluten Risiken berechnen kann. In aller Regel werden die beiden verschiedenen Arten des Risikoübertrags zu ähnlichen Ergebnissen führen, wenn die Hintergrund-Krebsraten in beiden Bevölkerungen ähnlich sind. Sind die Raten jedoch stark unterschiedlich, wird sich dies auch dementsprechend auf den Risikoübertrag auswirken. Weitergehende Informationen finden sich in Ulanowski et al. (2020).

4.2 ALLGEMEINE FORM DER RISIKOMODELLE

Um für eine strahlenexponierte Person die Zusammenhangswahrscheinlichkeit berechnen zu können, inwieweit eine Krebserkrankung mit der Strahlenexposition zusammenhängt, werden Risikomodelle benötigt. Diese beschreiben, in welcher Weise das Krebsrisiko von der Strahlenexposition und anderen Faktoren abhängt. Sie werden im Vorfeld geschätzt. Die ProZES-Software greift dann auf die Ergebnisse dieser Risikomodelle zurück. Hier soll kurz auf die allgemeine Form der Risikomodelle eingegangen werden, wie sie auch in diesem Vorhaben verwendet wurden, um die Risikomodelle für Multiples Myelom (5.1), Leukämieuntergruppen (6.1) und Lungenkrebsmodelle nach Radonexposition (6.2, 6.3) neu zu entwickeln bzw. zu re-evaluieren.

Das Strahlenrisiko in einer epidemiologischen Kohorte wie z.B. in der Life Span Study, LSS, der japanischen Atombombenüberlebenden, kann mittels eines Modells des zusätzlichen relativen (ERR) oder absoluten (EAR) Risikos quantifiziert werden:

$$\lambda = \lambda_0(1 + ERR) = \lambda_0 + EAR. \quad (4-2)$$

Dabei ist λ die volle Krebsinzidenzrate und λ_0 die Hintergrundrate ohne Strahlenexposition. Die Hintergrundrate kann über eine Funktion mit mehreren Parametern dargestellt werden,

$$\lambda_0 = f(\beta|a, s, cy, X), \quad (4-3)$$

wobei a das Alter, s das Geschlecht, cy das Kalenderjahr und X mögliche weitere Faktoren wie z.B. Geburtsjahr, Rauchen oder andere Eigenschaften darstellt. Der Parametervektor β wird aus einem Fit an die Kohorte angepasst. Das Risiko kann über das EAR oder das ERR modelliert werden. Die Risikofunktionen können in der folgenden verallgemeinerten Form dargestellt werden:

$$\left. \begin{matrix} ERR \\ EAR \end{matrix} \right\} = r(\beta_r|d, s) g(\beta_g|s, a, e, tse), \quad (4-4)$$

wobei r die (möglicherweise geschlechtsabhängige) Dosis-Wirkungs-Beziehung der Dosis d ist, die linear, quadratisch oder sonstiger Form sein kann. Die Funktion g beschreibt die Modifikatoren des Risikos wie z.B. Alter a , Alter bei Exposition e oder Zeit seit Exposition tse . Die funktionalen Abhängigkeiten und Modellparameter β_r und β_g werden aus einer Anpassung an die epidemiologischen Daten mittels Maximum-Likelihood Anpassung gewonnen. Die Likelihood gibt an, wie plausibel die Daten für konkrete Werte der Modellparameter β_r und β_g sind. Je größer die Likelihood, desto besser beschreiben die Modellparameter die Daten. Durch die Maximum-Likelihood-Schätzung werden also Werte für die Modellparameter gesucht, die für die Daten am plausibelsten sind.

Eine abgeleitete Größe zur Modellbeurteilung ist die Devianz, die über den negativen Logarithmus der Likelihood ermittelt wird.

In die Berechnung der Zusammenhangswahrscheinlichkeit gehen weitere Elemente, wie z.B. ein Faktor für die Latenzzeit zwischen Exposition und Krebs, Korrektur für Dosisrateneffekte, Methode der

Multi-Modell-Inferenz oder Berechnung der Unsicherheiten ein. Diese Elemente werden in den ersten beiden ProZES Reports besprochen (Jacob et al. 2013, Ulanowski et al. 2016).

4.3 MULTI-MODELL-INFERENZ

Es gibt nicht ein wahres Risikomodell für eine Krebsart, sondern es können unterschiedliche plausible Risikofunktionen mit verschiedenen Einflussgrößen, d.h. Effektmodifikatoren, an die Daten angepasst werden. Oft weisen verschiedene Modelle eine ähnliche Güte der Anpassung auf und können nicht alleine aufgrund statistischer Kriterien verworfen werden. Deshalb wird bei der Multi-Modell-Inferenz (MMI) nicht nur ein bestes Modell ausgewählt, sondern das Risiko wird auf Basis mehrerer plausibler Modelle bestimmt. Die Risikoabschätzungen sind damit nicht so abhängig von der Wahl eines einzigen Modells. In aller Regel stimmen verschiedene Modelle in Bereichen von Einflussgrößen (z.B. von Dosis oder Alter), in denen es viele Daten gibt, gut überein. Außerhalb dieser Bereiche liefern die Modelle voneinander abweichende Ergebnisse. Mit MMI wird deshalb auch eine verbesserte Charakterisierung der Unsicherheiten erreicht, die von der Auswahl des Risikomodells herrühren.

Wenn für mehrere Risikomodelle das Beurteilungskriterium, wie die Devianz, gleich ist, dann ist ein Modell mit weniger Parametern vorzuziehen, da dieses in aller Regel mit kleineren Parameterunsicherheiten und dementsprechend stabileren Risikovorhersagen verbunden ist. Daher berücksichtigt das Akaike-Informationskriterium $AIC = -2\ln(Likelihood(ML - \text{Schätzer})) + 2 \cdot n$ die Anzahl n der Parameter. Werden mehrere Modelle mit MMI berücksichtigt, so erhält jedes Modell ein Gewicht, dass sich aus seinem AIC ergibt. Die Gewichte sind standardisiert, dass sie sich zu eins addieren.

Neben diesem statistischen Kriterium können jedoch auch andere Gründe die Wahl der Modelle und Gewichte beeinflussen. So kommt es z.B. vor, dass es große Unterschiede zwischen Männer und Frauen in Bezug auf das Strahlenrisiko oder Altersabhängigkeiten gibt, die biologisch nicht plausibel erscheinen. So findet man z.B. für Lymphome ein Nullrisiko für Frauen, aber ein signifikantes Risiko für Männer. Daher verwendet ProZES zu je 50% ein gemeinsames und zu 50% ein geschlechts-spezifisches Risikomodell. Ein anderer Grund kann vorliegen, wenn zusätzliche Informationen von anderen Kohorten berücksichtigt werden sollen. Für CML-Leukämie findet sich in der LSS eine deutliche Abhängigkeit von der Zeit seit Exposition, die in der INWORKS-Nukleararbeiter-Studie jedoch nicht beobachtet wird. Daher enthält ProZES auch drei CML-Modelle mit unterschiedlichen zeitlichen Abhängigkeiten und alle drei CML-Modelle werden gleich gewichtet.

4.4 BERECHNUNGSWEISE VON PROZES

Die Berechnungsweise von ProZES ist in Abbildung 4-1 dargestellt. Für jede einzelne Simulation wird eine Zusammenhangswahrscheinlichkeit bestimmt. Für eine Abschätzung des Unsicherheitsbereiches der Zusammenhangswahrscheinlichkeit ist jedoch eine Vielzahl von Simulationen nötig. Wird die Berechnung gestartet, berechnet ProZES N -Mal den Wert von Z , wobei N der Anzahl der vom Nutzer eingestellten Simulationen entspricht. Zurzeit ist der Standardwert von N bei 5.000 mit einem Maximum von 50.000. Für jede einzelne Simulation wird dann ein Risikomodell entsprechend der MMI-Gewichtung w_i ausgewählt. Für eine einzelne Berechnung werden die Parameter des Risikomodells aus ihren Unsicherheitsverteilungen unter Berücksichtigung der Korrelationsmatrix erzeugt. Weiterhin werden die Faktoren für die Latenzzeit F_L , des Transferfaktors f , das Perzentil für den Dosisrateneffekt (DREF, dose rate effectiveness factor) und die Hintergrundrate der Zielbevölkerung simuliert. LSS-basierte Modelle erhalten einen zusätzlichen Faktor, der die Unsicherheiten der Dosimetrie und des Strahlenwichtungsfaktors für Neutronen berücksichtigt. Es wird angenommen, dass diese Faktoren spezifisch für das Individuum sind, d.h. sie werden bei jeder Simulation neu berechnet, aber zwischen mehreren möglichen Expositionen gleich gelassen. Anschließend wird eine Schleife über die verschiedenen Expositionen ausgeführt. Für jede Exposition wird ein Wert mittels der von Nutzer angegebenen Unsicherheitsverteilung simuliert. Der Latenzzeitfaktor und der DREF werden entsprechend der Zeit seit Exposition und Dosisrate ausgerechnet und angewandt. Schließlich werden die Expositionen addiert und Z für diese Simulation bestimmt. Am Ende kann man über alle N Z -Werte den Median und die Perzentile von Z berechnen.

Auf diese Weise erhält man nicht nur einen Schätzwert für Z, sondern auch einen Unsicherheitsbereich, in den die Unsicherheiten der Modelle und verschiedener Faktoren eingehen.

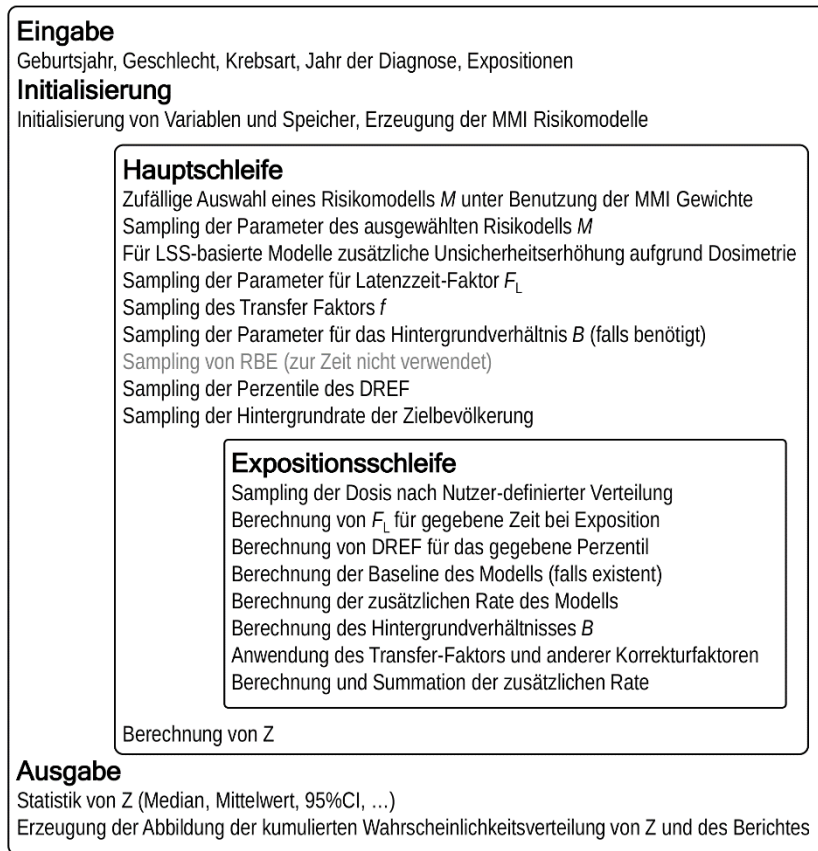


Abbildung 4-1: Berechnungsweise von ProZES

5. AP1 ERGÄNZEN FEHLENDER BERECHNUNGSMÖGLICHKEITEN

5.1 AP1.1 MULTIPLES MYELOM

ProZES enthielt bisher kein Risikomodell für Multiples Myelom. Hsu et al. (2013) fanden in ihrer Analyse der LSS-Daten einen positiven, wenn auch nicht statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Strahlenexposition und dem Risiko für das multiple Myelom. Diese Ergebnisse ermöglichen es, das Risiko von Multiplem Myelom aus der Studie der Atombombenüberlebenden von Hiroshima und Nagasaki (LSS-Kohorte) herzuleiten. Der LSS-Datensatz 'lsshempy.csv' (aktuelle Fassung auf der RERF Webseite <https://www.rerf.or.jp/en/library/data-en/>) enthält auch die Daten zum Multiplem Myelom. Dieser wurde in Form von ERR- und EAR- Risikomodellen mit der ProZES-Methodologie analysiert und ausgewertet. Die Risikomodelle sind in der ProZES-Software implementiert.

Für das Multiple Myelom (MM) wurde der Datensatz der LSS-Kohorte auf Basis des Follow-ups von Hsu et al. analysiert. In der Kohorte existieren 136 Fälle von MM. Es wurde eine parametrische Baseline angepasst, die von Alter a , Geschlecht m/f und Geburtsjahr b abhängig ist, sowie das zusätzlich relative Risiko (ERR) und das zusätzliche absolute Risiko (EAR) bestimmt.

$$\lambda_0(10^{-4}PY^{-1}) = \exp \left[m\beta_1 + f\beta_2 + \beta_3 \ln \left(\frac{a}{70} \right) + \beta_4 \ln^2 \left(\frac{a}{70} \right) + \beta_5 \left(\frac{b - 1915}{10} \right) \right] \quad (5-1)$$

Das zusätzliche strahlenbedingte Risiko wird auf zwei unterschiedliche Arten geschätzt. In der einen Variante hängt das EAR linear von der Dosis ab:

$$EAR(10^{-4}PY^{-1}) = \beta_6 D \quad (5-2)$$

In der anderen Variante hängt das ERR linear von der Dosis ab:

$$ERR = \beta_6 D \quad (5-3)$$

Die Parameter sämtlicher Modelle wurden über Maximum-Likelihood-Schätzung bestimmt.

Tabelle 5-1: Geschätzte Parameter β_i mit Standardfehlern σ_i für die Risikomodelle MM

i	EAR-MM		ERR-MM	
	β_i	σ_i	β_i	σ_i
1	0,055	0,161	0,001	0,160
2	-0,144	0,127	-0,175	0,128
3	5,797	0,697	5,594	0,668
4	-3,469	2,430	-2,665	2,091
5	0,255	0,070	0,242	0,068
6	0,091	0,082	0,431	0,384

Das Hintergrundrisiko ist vom Geschlecht abhängig und größer für Männer als für Frauen. Diese neuen Modelle wurden in die Software implementiert.

5.2 AP1.2 BERECHNUNGSMÖGLICHKEITEN ZUR ABSCHÄTZUNG DER ZUSAMMENHANGSWAHRSCHEINLICHKEIT BEI ERKRANKUNGEN AN MEHREREN PRIMÄRTUMOREN

ProZES wurde um die Möglichkeit erweitert, die Zusammenhangswahrscheinlichkeit Z zu berechnen für den Fall, dass zwei oder mehrere Primärtumoren vorhanden sind. Die totale Zusammenhangswahrscheinlichkeit Z_{total} gibt dabei an, mit welcher Wahrscheinlichkeit bei gleichzeitiger Berücksichtigung aller Primärtumoren mindestens einer davon durch Strahlung verursacht wurde. Diese Zusammenhangswahrscheinlichkeit ist größer als jede der Einzelwahrscheinlichkeiten Z_i . In Anhang 1 zu diesem Bericht findet sich eine ausführliche Darstellung der Herleitung und dazugehöriger Simulationsrechnungen. Im Folgenden werden die Herleitung und Ergebnisse zusammenfassend vorgestellt. Zuerst wird die Berechnungsmethode für feste Werte von Zusammenhangswahrscheinlichkeiten ohne Unsicherheiten hergeleitet. Dann wird das Berechnungsverfahren für Z-Werte mit Unsicherheiten diskutiert, wie es auch in ProZES implementiert ist. Anschließend wird mit dem Berechnungsverfahren von IREP verglichen.

In der folgenden Herleitung geht die Annahme ein, dass die Entstehung von zwei oder mehreren Primärtumoren als unabhängig voneinander angesehen werden kann. Aufgrund der stochastischen Natur der Krebsentstehung durch Strahlung und der Tatsache, dass nur Primärtumoren betrachtet werden, wird dies im Allgemeinen gut erfüllt sein. Es können jedoch Abhängigkeiten vorliegen, wenn z.B. die Behandlung des ersten Tumors einen weiteren Krebsfall induziert oder beschleunigt hätte. Im Falle einer positiven Korrelation bei der Entstehung der Primärtumoren wird eine Berechnung der Zusammenhangswahrscheinlichkeit nach der Formel, die eine Unabhängigkeit der Tumoren voraussetzt, einen größeren Wert für Z ergeben als unter Berücksichtigung einer potentiellen Abhängigkeit.

X_i gibt im Folgenden an, ob der Primärtumor i strahleninduziert ist ($X_i = 1$) oder nicht ($X_i = 0$). Z_i ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Primärtumor i strahleninduziert ist. Die X_i werden nun als unabhängig angenommen. Daraus folgt: Die Wahrscheinlichkeit, dass kein Krebsfall durch Strahlung verursacht

wurde, ist das Produkt $\prod_i (1 - Z_i)$. Die Wahrscheinlichkeit, dass mindestens einer der Krebsfälle durch Strahlung verursacht wurde, ist dann entsprechend:

$$Z_{total} = 1 - (1 - Z_1)(1 - Z_2) \quad (5-4)$$

$$Z_{total} = 1 - \prod_i (1 - Z_i) \quad (5-5)$$

für den Fall von 2 oder mehreren Krebsfällen.

Jedes der einzelnen Z_i ist mit einer Unsicherheit behaftet, d.h. sie hat eine eigene Wahrscheinlichkeitsverteilung mit zugehörigen Perzentilen Z_i^p , wobei p das Perzentil repräsentiert. So ist z.B. $p=50$ der Median; $p=16$ und $p=84$ stellen für den Fall einer Normalverteilung den 1σ -Bereich dar. Für diesen allgemeinen Fall lässt sich Z_{total} analog zu Gl. (5-4) berechnen: Zuerst berechnet man mit ProZES die Zusammenhangswahrscheinlichkeiten der einzelnen Z_i . Für das Perzentil p , für das man Z_{total}^p berechnen will, werden anschließend als Eingabe die entsprechenden Werte der Z_i^p für dieses Perzentil benötigt und die totale Zusammenhangswahrscheinlichkeit kann über folgende Formel approximiert werden:

$$Z_{total}^{(p)} = 1 - \prod_i (1 - Z_i^{(p)}) \quad (5-6)$$

Diese Formel ist exakt für den Fall, dass die Z_i 's vollständig korreliert sind. Dies stellt keinen Widerspruch zur unabhängigen Entstehung der Primärtumoren dar: Die X_i 's können bei gegebenem Z_i unabhängig sein, auch wenn die Z_i korreliert sind. Jedes Z_i ist mit Unsicherheit behaftet und hat eine Unsicherheitsverteilung.

Die Unsicherheiten kommen von verschiedenen Quellen, wie z.B. Organdosen, Modellunsicherheiten, DREF-Faktor oder Transferfaktor zwischen japanischer und deutscher Bevölkerung. Die Z_i 's können mehr oder weniger zwischen verschiedenen Krebsfällen korreliert sein. Im Allgemeinen ist es nicht möglich, den Grad der Korrelation zu bestimmen.

Im Anhang wurde mittels einer Simulationsstudie ausführlich untersucht, wie sich der Grad der Korrelation der Z_i 's auf die totale Zusammenhangswahrscheinlichkeit auswirkt. Dabei wurde gefunden, dass der Median auch für den nur teilweise korrelierten oder unkorrelierten Fall hervorragend durch Gl. (5-6) beschrieben wird. Für sehr kleine oder große Perzentile wurden diese Unterschiede größer. Wichtig ist dabei, dass die anhand Gl. (5-6) berechneten Unsicherheiten größer sind als die "wahren" Werte aus den Simulationen. Die in ProZES berechneten Werte geben eher einen zu weiten Unsicherheitsbereich an und können daher als konservativ betrachtet werden.

Der Fall von zwei Primärtumoren wird in Abbildung 5-1 für den Median illustriert. Um eine totale Zusammenhangswahrscheinlichkeit über 50% zu erhalten (grüne Linie), ist es z.B. ausreichend, wenn der Median jedes einzelnen $Z_i^{(50\%)}$ bei 30% liegt. Jedoch reicht es nicht aus, wenn ein Wert für $Z_i^{(50\%)}$ bei 30% und der andere bei 20% liegt.

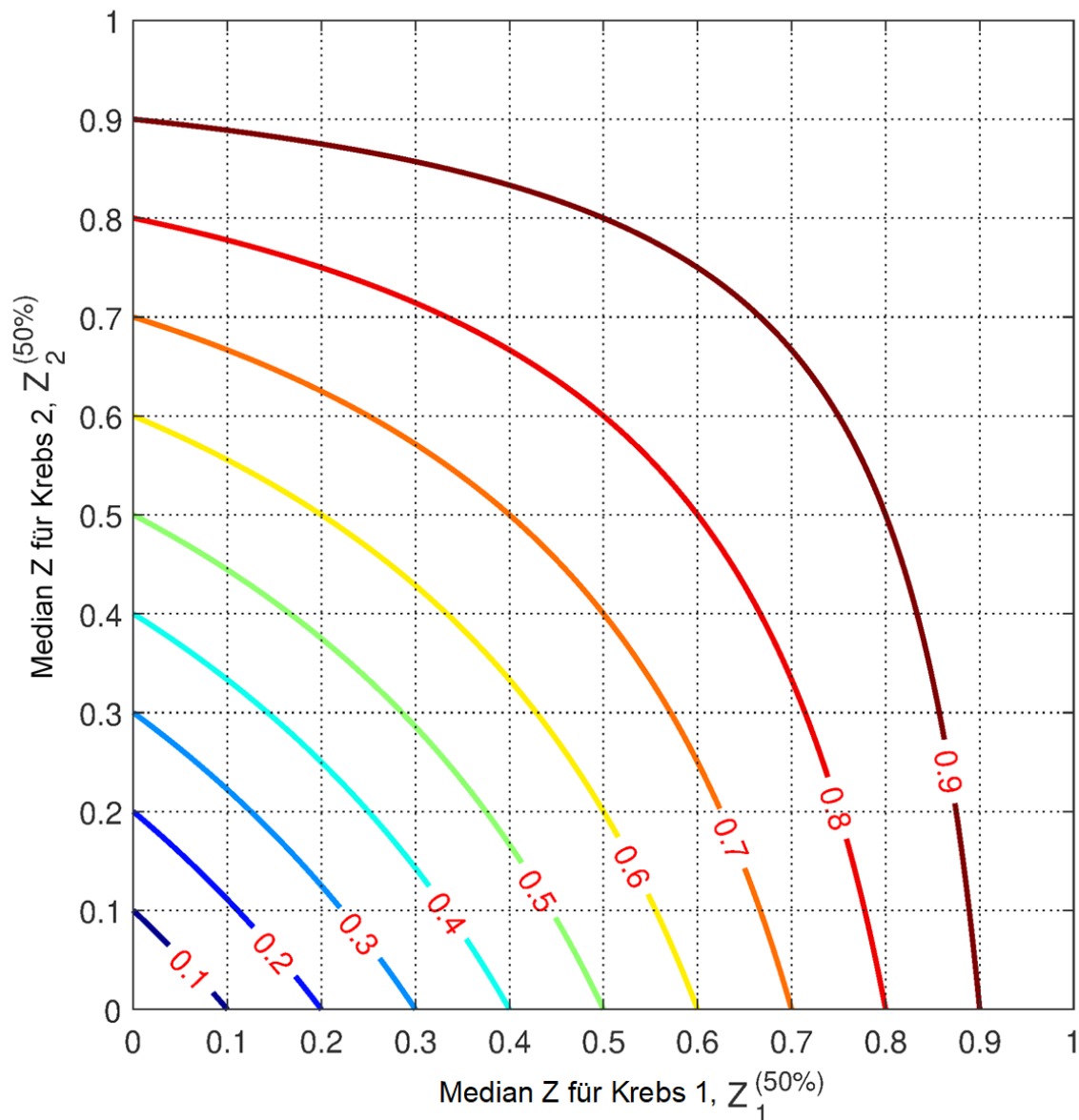


Abbildung 5-1: Der Median der Wahrscheinlichkeitsverteilung der Gesamt-Zusammenhangswahrscheinlichkeit Z_{total} , dass mindestens einer von zwei Krebsfällen durch Strahlung verursacht wurde, in Abhängigkeit der Mediane der einzelnen Zusammenhangswahrscheinlichkeiten Z_1 und Z_2 .

In den USA wird für Entschädigungsansprüche auf das obere 99%-Perzentil der Z-Verteilung Bezug genommen. Dementsprechend ist die für IREP relevante Größe $Z_{total}^{(99\%)}$. Das Berechnungsverfahren von IREP ist identisch zu Gl. (5-6) für das 99%-Perzentil. Ebenso wird darauf hingewiesen, dass diese Gleichung exakt für korrelierte Z_i s ist und die Zusammenhangswahrscheinlichkeit für nur teilweise korrelierte Z_i s überschätzt wird (Kocher et al. 2008). Dies ist konsistent mit den hier abgeleiteten Ergebnissen.

In der ProZES-Software wird die Berechnung der Zusammenhangswahrscheinlichkeit für multiple Primärtumoren in einer eigenen Registerkarte durchgeführt. Dies ist in Abbildung 5-2 dargestellt. Die Benutzer*innen müssen zuerst die Zusammenhangswahrscheinlichkeit für jeden Primärtumor einzeln berechnen. Danach wird der jeweilige Median (oder das gewünschte Perzentil) in die entsprechenden Textboxen auf der rechten Seite eingetragen und die Zusammenhangswahrscheinlichkeit, dass mindestens ein Primärtumor durch Strahlung verursacht wurde, wird anhand Gl. (5-6) berechnet und

Ausgabe
Grafik
Multiple Primärtumoren

Bitte berechnen Sie zuerst die Zusammenhangswahrscheinlichkeit für jeden Primärtumor einzeln und tragen Sie dann den jeweiligen Median der Verteilung der Zusammenhangswahrscheinlichkeit (Z) in das entsprechende Feld ein. Das Programm errechnet dann die Wahrscheinlichkeit, dass bei gleichzeitiger Berücksichtigung aller Primärtumoren mindestens einer davon strahleninduziert ist.

Anzahl der Primärtumoren" 2

1. Primärtumor, Z" 0.3
2. Primärtumor, Z" 0.4

Berechnen

Wahrscheinlichkeit" 0.58

ausgegeben.

Abbildung 5-2: Reiter „Multiple Primärtumoren“ in ProZES

6. AP2 ÜBERARBEITEN DER BERECHNUNGSMÖGLICHKEITEN MIT VERBESSERUNGSBEDARF

6.1 AP2.1 NEUANALYSE DER LEUKÄMIE-RISIKOMODELLE

Die bisher in ProZES implementierten Risikomodelle für Leukämie gehören zu den komplexesten Modellen des Programms. Sie weisen z.T. erhebliche Alters- oder Geschlechtsabhängigkeiten auf. Im Rahmen eines Fachgesprächs mit Vertretern des BMU, des BfS, der SSK-Arbeitsgruppe „Strahlenepidemiologische Tabellen“ des Ausschusses „Strahlenrisiko“ und den Berufsgenossenschaften wurde der Wunsch geäußert, eine kritische Evaluation der bisherigen Modelle vorzunehmen und diese gegebenenfalls zu aktualisieren. Der Fokus der Analysen sollte dabei vor allem auf der Robustheit der Modelle liegen, d.h. die Modelle sollen plausible und robuste Risikowerte liefern auch für Expositionsszenarien, für die nur wenig oder kaum Daten in der LSS (Life Span Study) der Atombombenüberlebenden verfügbar sind, die aber im Rahmen von beruflichen Entschädigungsverfahren denkbar sind. In diesem Arbeitspaket wurde deshalb eine Re-Evaluation der Leukämie-Modelle anhand der LSS-Daten vorgenommen. Nach einer allgemeinen Beschreibung der Leukämie-Risikomodelle wird kurz auf die für diese Modelle relevante Methode der "Twin-Modelle" eingegangen, sowie die Prinzipien der Analyse beschrieben. Eine ausführlichere Beschreibung findet sich in dem zweiten ProZES-Report (Ulanowski et al. 2016). Anschließend werden die einzelnen Risikomodelle diskutiert. Dabei wird jeweils das bisher implementierte Modell dargestellt und anschließend das neu entwickelte Modell diskutiert.

6.1.1 Risikomodelle für die hämatopoetischen malignen Krankheiten nach niedrig-LET Exposition

Die Modelle für die Risikobestimmung nach Strahlenexposition basieren auf den Daten der LSS-Kohorte von 1950-2001. Insgesamt wurden in dieser Kohorte 944 Leukämiefälle beobachtet. Für die Risikomodelle wurden die Leukämieunterarten in ähnlicher Weise gruppiert wie in Hsu et al. (2013) vorgeschlagen. In der Veröffentlichung von Hsu et al. (2013) werden Hintergründe und die zugrundeliegenden Daten detailliert beschrieben. Die Gruppierung der bisher implementierten ProZES-Modelle wurde übernommen und unverändert gelassen (Ulanowski et al. 2020). Im Unterschied zu Hsu et al. (2013) wurde die chronische lymphoblastische Leukämie (CLL) in die Gruppe der Lymphome aufgenommen.

Folgende Leukämietypen wurden in ProZES zusammengefasst und implementiert:

Tabelle 6-1: Hämatopoetische maligne Krankheiten in ProZES

Code	Hämatopoetische maligne Krankheiten	Fälle
HEM1	Akute lymphoblastische Leukämie (ALL, C91.0), prolymphozytische Leukämie B-Zell Typ (C91.3), lymphatische Leukämie/unspezifisch (C91.9)	43
HEM2	Hodgkin Lymphom (C81), Non-Hodgkin Lymphom (C82,C83,C85,C86), peripheres und kutanes T-Zell Lymphom(C84), maligne immunproliferative Krankheiten (C88), chronische lymphoblastische Leukämie (CLL, C91.1), Haar-Zell-Leukämie (C91.4)	449
HEM3	Akute myeloblastische Leukämie (AML, C92.0), atypische chronische myeloische Leukämie (C92.2), Myelosarcom (C92.3), akute Promyelozyten-Leukämie (C92.4), akute myelomonozytäre Leukämie (C92.5), Monozyten-Leukämie (C93), sonstige Leukämien näher bezeichneten Zelltyps (C94), sonstige Leukämien nicht näher bezeichneten Zelltyps (C95), bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes (C96)	176
HEM4	Chronische myeloische Leukämie (CML, C92.1)	75

In dem LSS-Datensatz wurden von Hsu et al. insgesamt 944 Fälle von Leukämie bei der Auswertung berücksichtigt, darunter 136 für das Multiple Myelom (s. 5.1), 47 T-Zellen-Leukämie und 18 Fälle von Leukämien anderen Typs. Die 18 nicht näher klassifizierten Leukämien wurden nicht in die ProZES-Risikomodellierung aufgenommen.

T-Zell-Leukämie bei Erwachsenen wird durch Viren verursacht und scheint nicht strahleninduziert zu sein (Hsu et al. 2013). Daher wurde es nicht in die ProZES-Risikomodellierung aufgenommen.

Aus folgenden Gründen gehören die Leukämie-Risikomodelle zu den anspruchsvollsten Modellen in der Risikobestimmung von Krebserkrankungen:

- I. Aufgrund der relativ kleinen Anzahl von Fällen und dem hohen Anteil strahleninduzierter Erkrankungen (30-50%) ist es schwierig, die spontan auftretenden von den strahleninduzierten Fällen zu trennen.
- II. Die Baseline und das Strahlenrisiko sind oft stark geschlechtsabhängig.
- III. Die Risikomodelle weisen einen starken zeitabhängigen Einfluss auf; erreichtes Alter bei Erkrankung, Alter bei Exposition und vergangene Zeit seit Exposition beeinflussen die Modelle stark.
- IV. Die Latenzzeit bis zum Ausbruch maligner hämatopoetischer Erkrankungen ist deutlich kürzer als für solide Tumoren.
- V. Die gefundenen Dosiswirkungsbeziehungen waren nicht-linear für verschiedene Leukämie-Gruppen, am stärksten für AML.

Da das Follow-up erst 1950 begann, liegen für kleine Zeiträume nach Exposition (<5 Jahre) keine Daten aus der LSS Kohorte vor. Für diese Zeiträume stellen die Modelle daher eine Extrapolation dar. Für weniger als 2 Jahre nach Exposition wird das Risiko durch den Latenzzeit-Faktor für Leukämie unterdrückt (Jacob et al. 2013, Ulanowski et al. 2016).

6.1.2 "Twin-Modelle" für protrahierte und fraktionierte Expositionen

Eine Nichtlinearität der Dosiswirkungsbeziehung führt zu problematischen Risikoabschätzungen für protrahierte (kontinuierliche und langandauernde) und fraktionierte (mehrere einzelne) Expositionen, die den Normalfall bei Expositionsszenarien für Kompensationsansprüche darstellen. Risikomodelle werden für gewöhnlich durch die epidemiologischen Daten im mittleren bis hohen Dosisbereich bestimmt. Eine simple Extrapolation der nichtlinearen Dosis-Wirkungs-Beziehung in den Niedrig-Dosisbereich kann zu einer unplausiblen Risikoabschätzung führen.

Folgendes Expositionsszenario sei als Beispiel zum besseren Verständnis aufgeführt: Angenommen, es erfolgte eine fraktionierte Exposition von 10 kurzzeitigen Expositionen von je 100 mGy, bei einer Gesamtdosis von 1 Gy und die ausgebrochene Krankheit sei AML. Das angenommene Risikomodell

soll ein Modell mit quadratischer Dosisabhängigkeit sein, das bei AML das höchste AIC-Gewicht besitzt. Für dieses Modell reduziert die fraktionierte Exposition von 10x100 mGy das Risiko um einen Faktor von 10 gegenüber einer kurzzeitigen, einmaligen Exposition von 1 Gy. Eine noch stärkere Fraktionierung von 100x10 mGy würde dieses Risiko sogar um einen Faktor 100 verringern bei gleicher Gesamtdosis. Protrahierte Exposition kann als Grenzfall einer Fraktionierung mit einer hohen Anzahl an sehr geringen Dosen gesehen werden und das Risiko würde für diesen Grenzfall ganz verschwinden.

Um solche falschen Extrapolationen zu vermeiden, wurde die Methode der "Twin"-Modelle für die Leukämie-Gruppen eingeführt. Dabei wird für jedes Modell mit einer nicht-linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung ein weiteres "Twin"-Modell mit einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung berücksichtigt, das auf derselben Baseline beruht. Auf Basis aller berücksichtigten Modelle werden mit dem üblichen MMI-Verfahren die entsprechenden AIC-Gewichte bestimmt. In jeder Simulation wird ein Modell entsprechend seines Gewichtes ausgewählt. Fällt die Auswahl auf das "Twin"-Modell mit nicht-linearer Dosis-Wirkungs-Beziehung, wird zusätzlich das Risiko des linearen "Twin"-Modells berechnet und der größere Wert für Z von beiden "Twin"-Modellen ausgewählt. Wird der "Twin" mit der linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung anhand seines Gewichtes ausgewählt, so wird nur dieses Risiko bestimmt. Diese Methode wählt für genügend kleine Dosen das lineare Modell aus und sorgt für eindeutige und plausible Risikowerte auch für fraktionierte und protrahierte Expositionen. Für höhere Dosen entspricht diese Methode der üblichen MMI-Gewichtung in fast allen Fällen.

6.1.3 Details des Analyseverfahrens

Für die Neuanalyse der Leukämie-Modelle wurden in erster Linie der Einfluss der einzelnen Parameter auf die Baseline und Dosis-Wirkungs-Beziehung überprüft. Die Auswahl der Parameterterme erfolgte nach den allgemeinen Prinzipien von ProZES (Ulanowski et al. 2020). Bei der Re-Evaluation wurde besonderes Augenmerk darauf gerichtet, dass die Modelle für verschiedene prinzipiell mögliche Expositionsszenarien plausible Werte sowohl für das Hintergrund- als auch für das Strahlenrisiko liefern, z.B. für Expositionsszenarien mit geringer Zeit zwischen Erkrankung und Exposition, für die keine Daten in der LSS vorliegen.

In die bisher implementierten Modelle gingen Angaben über Personen ein, die sich während der Detonation nicht in den Städten Hiroshima und Nagasaki aufhielten, sondern in deren Umland. Die Re-Analyse ergab, dass diese Parameter zum Teil nicht statistisch signifikant waren. Sie wurden entsprechend aus den neuen Modellen entfernt.

Effekt des Geburtsjahres

In mehreren der bisherigen Leukämie-Modelle war für das Hintergrundrisiko ein Term enthalten, der sich quadratisch mit dem Geburtsjahr b verhält, $\sim (b - 1915)^2$. Dieser Term beeinflusst das Verhalten des Hintergrundrisikos bei der LSS. Der Term ist beispielhaft in Abbildung 6-1 dargestellt. Man erkennt ein Maximum der natürlich auftretenden Fälle um 1915. Innerhalb von ca. 20 Jahren davor und danach fällt diese Rate auf die Hälfte ab, je größer der Zeitraum, desto mehr sinkt das Hintergrundrisiko. Eine derartige Schwankung innerhalb weniger Jahrzehnte erscheint jedoch nicht realistisch. Weicht das Alter bei Exposition stark vom Alter „30 Jahre“ ab, dem Mittelwert des Alters bei Exposition in der LSS, so kann der Risikoübertrag nach Deutschland durch das in diesem Fall stark abfallende Hintergrundrisiko zu unplausiblen Werten führen. Deshalb wurde bei der Anpassung der neuen Modelle auf einen solchen Term verzichtet, auch wenn er nach statistischen Kriterien relevant wäre.

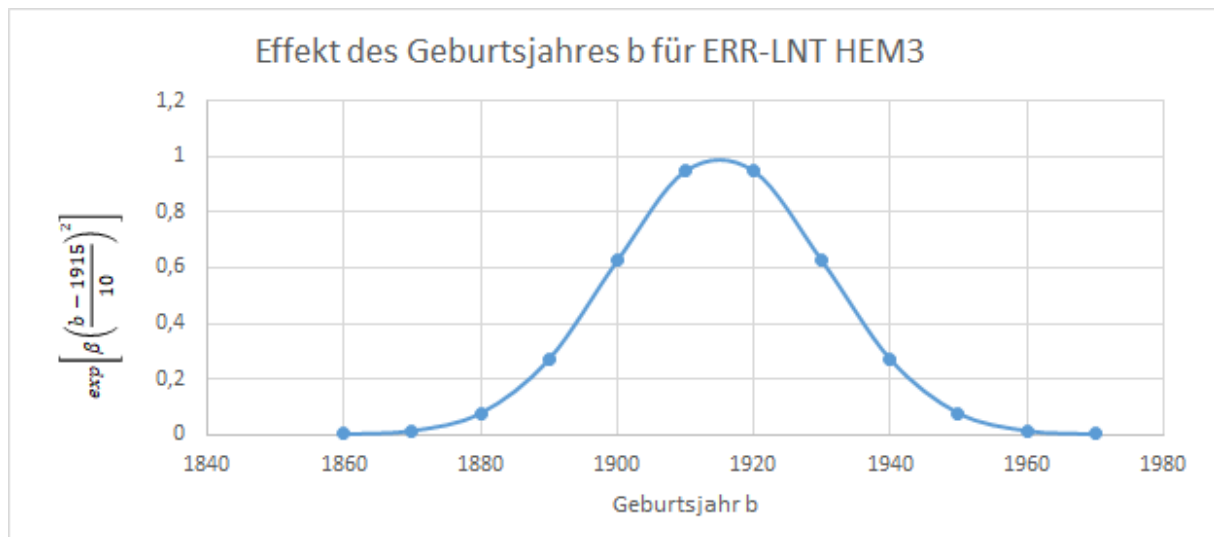


Abbildung 6-1 Beispielhafte Darstellung des Einflusses des quadratischen Terms der Geburtskohorte auf die Baseline für die Gruppe HEM3 ERR-TLS mit $\beta = -0,208$

6.1.4 HEM1-Modell

Akute lymphoblastische Leukämie (ALL), prolymphozytische Leukämie B-Zell Typ (C91.3), lymphatische Leukämie/unspezifisch (Code: HEM1, ICD: C91.0, C91.3, C91.9)

Die Gruppe HEM1 umfasst nur 43 Fälle in der LSS-Kohorte, aber einen hohen Anteil von ungefähr 50% strahleninduzierten Fällen. Daher ist es schwierig, eine verlässliche Baseline zu bestimmen. Es wurde eine altersabhängige Tendenz in der gemeinsamen Baseline für beide Geschlechter gefunden. Bei genauer Betrachtung der Fallanzahl stellte sich heraus, dass es nur einen einzigen Fall von ALL in Nagasaki gab. In den zuvor implementierten Risikomodellen wurde diese Ortsinformation berücksichtigt, die außerdem einen sehr großen Standardfehler aufwies und die Qualität des Fits nicht verbesserte.

Die Baseline wird nun durch folgende Funktion beschrieben:

$$\lambda_0(10^{-4}PY^{-1}) = \exp(\beta_1 + \beta_2 \ln \frac{a}{70}) \quad (6-1)$$

Die Risikofunktionen wurden überprüft. Dabei wurden die bisherigen Modelle auch weiterhin als die besten Modelle identifiziert:

$$EAR_{LNT}(10^{-4}PY^{-1}) = D\beta_3 \cdot \exp \left[\beta_4 \ln \left(\frac{a}{70} \right) + \beta_5 f \right] \quad (6-2)$$

$$EAR_{QDR}(10^{-4}PY^{-1}) = 1.12 \cdot \beta_3 \cdot D^2 \cdot \exp \left[\beta_4 \ln \left(\frac{a}{70} \right) + \beta_5 f \right] \quad (6-3)$$

Die Risikofunktionen mit der Dosis D haben dieselben Effektmodifikatoren für Alter a und Geschlecht f bei linearer und quadratischer Dosis-Wirkungs-Beziehung. Der Faktor 1,12 ist ein Korrekturfaktor aufgrund der Unsicherheitsabschätzungen bei der retrospektiven Dosimetriebestimmung der LSS-Kohorte bei quadratischer Dosis-Wirkungs-Beziehung (Pierce et al. 1990). Die Variable f steht für „Frauen“ ($f=1$), und nimmt für Männer den Wert Null an. Das lineare Modell EAR-LNT stellt den „Twin“ für das quadratische Modell dar.

Tabelle 6-2: Geschätzte Parameter β_i mit Standardfehlern σ_i der Risikofunktionen HEM1

i	EAR-LNT		EAR-QDR	
	β_i	σ_i	β_i	σ_i
1	-2,350	0,264	-2,335	0,262
2	1,720	0,767	1,270	0,810
3	0,271	0,135	0,169	0,087
4	-1,785	0,370	-1,867	0,383
5	-0,934	0,480	-0,907	0,512

Das zusätzliche absolute Risiko (EAR) fällt für beide Modelle mit dem Alter ab. Für die Frauen ist das EAR kleiner als für die Männer.

6.1.5 HEM2-Modell

Hodgkin-Lymphom (C81), Non-Hodgkin-Lymphom(C82,C83,C85,C86), peripheres und kutanes T-Zell Lymphom(C84), maligne immunproliferative Krankheiten (C88), chronische lymphoblastische Leukämie (CLL, C91.1), Haar-Zell-Leukämie (C91.4) (Code: HEM2, ICD: C81-C86, C88, C91.1, C91.4)

Diese Gruppe wird stark vom Non-Hodgkin-Lymphom dominiert mit 402 von insgesamt 449 Fällen. Von diesen 449 Fällen waren 103 nicht in der Stadt zum Zeitpunkt des Atombombenabwurfs. Das Hodgkin-Lymphom stellt die zweitstärkste Gruppe mit 35 Fällen dar. Für chronische lymphatische Leukämie (CLL) wird in der Literatur kontrovers diskutiert, ob CLL durch Strahlung verursacht wird. Neuere Studien finden jedoch einen Zusammenhang zwischen Strahlung und CLL (Hsu et al. 2013, Zablotska et al. 2013, Ojha et al. 2018) und für ProZES wurde beschlossen CLL in die HEM2 Gruppe zu integrieren. CLL ist eine sehr seltene Krankheit in Japan mit nur 10 Fällen in der LSS-Kohorte.

Bei einem getrennten Fit für die Geschlechter ergäbe sich ein Nullrisiko durch Strahlung für Frauen aber ein signifikantes Strahlenrisiko für Männer, was biologisch unplausibel erscheint. Der Fit über beide Geschlechter zusammen resultiert in einem signifikanten positiven Risiko. Diese Ergebnisse stimmen mit den bisherigen Implementierungen überein. Es wurden daher wieder für beide Geschlechter die gleichen Risikomodelle angewendet. Insgesamt wurden vier Modelle entwickelt: zwei ERR- und zwei EAR-Modelle basierend auf einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung und zwar jeweils ein Modell für beide Geschlechter gemeinsam und jeweils ein Modell für Männer spezifisch:

- EAR-LNT und EAR-LNT-male
- ERR-LNT und ERR-LNT-male

Bei jedem Risikomodell wird dieselbe Baseline verwendet. Diese neugefundene Baseline λ_0 ergibt sich wie folgt:

$$\lambda_0(10^{-4}PY^{-1}) = \exp \left[\beta_1 m + \beta_2 f + \beta_3 \ln \frac{a}{70} + \beta_4 m \ln^2 \frac{a}{70} + \beta_5 \left(\frac{b - 1915}{10} \right) \right]. \quad (6-4)$$

Die Baseline wurde für Frauen und Männer gemeinsam geschätzt. Die Variablen f und m kennzeichnen die Geschlechter, b das Geburtsjahr und a das erreichte Alter bei Erkrankung. Die Risikomodelle sind linear und enthalten keine Modifikatoren.

$$EAR(10^{-4}PY^{-1}) = \beta_6 D \quad (6-5)$$

$$ERR = \beta_6 D \quad (6-6)$$

Da die Dosis-Wirkungs-Beziehung mit der Dosis D linear ist, gibt es kein Twin-Modell.

Die vier Modelle (jeweils ein gemeinsames Risikomodell, ERR-LNT und EAR-LNT, und je eines für Männer, d.h. EAR-LNT-male und ERR-LNT-male, siehe Tabelle 6-3) werden identisch zu den bisher implementierten ProZES-Modellen angewendet. Die Parameter β_i sind mit ihren Standardfehlern σ_i in Tabelle 6-3 gegeben. Für die Modelle EAR-male-LNT und ERR-male-LNT wurden nur die Männer in der Dosis-Wirkungs-Beziehung betrachtet.

Tabelle 6-3: Geschätzte Parameter β_i mit Standardfehler σ_i der Risikofunktionen HEM2

i	EAR- LNT		EAR- male-LNT		ERR- LNT		ERR- male-LNT	
	β_i	σ_i	β_i	σ_i	β_i	σ_i	β_i	σ_i
1	1,257	0,076	1,241	0,076	1,229	0,077	1,198	0,077
2	0,761	0,066	0,769	0,066	0,742	0,068	0,768	0,068
3	4,538	0,299	4,528	0,299	4,513	0,292	4,512	0,292
4	1,181	0,366	1,008	0,366	1,290	0,308	1,288	0,308
5	0,250	0,037	0,249	0,037	0,248	0,037	0,248	0,037
6	0,134	0,140	0,626	0,140	0,294	0,205	0,608	0,205

Aus Tabelle 6-3 für den ERR-Term β_6 erkennt man, dass das Strahlenrisiko, das lediglich die Männer berücksichtigt, etwa doppelt so hoch ist wie das gemeinsame Risiko. Daher wird eine Berücksichtigung mittels MMI Risikowerte ergeben, die zwischen dem Risiko für Männer und dem gemeinsamen Modell liegen. Für Frauen ergibt sich eine konservative Abschätzung des Risikos.

6.1.6 HEM3-Modell

Akute myeloblastische Leukämie (AML, C92.0), atypische chronische myeloische Leukämie, Myelosarcom, akute Promyelozyten-Leukämie (C92.4), akute myelomonozytäre Leukämie, Monozyten-Leukämie, sonstige Leukämien näher bezeichneten Zelltyps (C94), sonstige Leukämien nicht näher bezeichneten Zelltyps, bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes (Code: HEM3, ICD: C92.0, C92.2, C92.3, C92.4, C92.5, C93-C96)

Eine charakteristische Eigenschaft der HEM3-Modelle ist die stark nicht-lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung. Das heißt, alle Risikomodelle zeigen ein geringes Risiko pro Dosis für niedrige Dosen, und ein höheres Risiko für hohe Dosen.

Die in ProZES bisher implementierten Modelle sind:

- ERR-TLS mit linearer Dosis-Wirkungs-Beziehung und Knotenpunkt
- ERR-QDR mit quadratischer Dosis-Wirkungs-Beziehung
- EAR-TLS mit linearer Dosis-Wirkungs-Beziehung und Knotenpunkt
- EAR-QDR mit quadratischer Dosis-Wirkungs-Beziehung.

Für die beiden Modelle mit quadratischer Dosis-Wirkungs-Beziehung gibt es die entsprechenden Twin-Modelle, die einen linearen Spline-Verlauf mit einem Knotenpunkt haben (TLS-Modelle: threshold-linear-spline). Das Risiko steigt in diesen Modellen linear mit einer kleineren Steigung bis 0,7 Gy an, und oberhalb dieser Dosis mit einer größeren Steigung. Durch die Twin-Modelle wird sichergestellt, dass für fraktionierte und protrahierte Expositionen kein verschwindendes Risiko errechnet wird.

Die neue Baseline für die ERR-Modelle ist

$$\lambda_0(10^{-4}PY^{-1}) = \exp\left(\beta_1 m + \beta_2 f + \beta_3 \ln \frac{a}{70} + \beta_4 \ln^2 \frac{a}{70} + \beta_5 \frac{b - 1915}{10}\right). \quad (6-7)$$

Es wurden Modelle gewählt, die keine Effektmodifikatoren für die Dosis-Wirkungs-Beziehungen enthalten:

$$ERR_{TLS} = \begin{cases} \beta_6 D & \text{für } D < \tau \\ \tau \beta_6 + \beta_7 (D - \tau) & \text{sonst} \end{cases} \quad (6-8)$$

$$ERR_{QDR} = 1,12 D^2 \beta_6. \quad (6-9)$$

Der Knotenpunkt $\tau = 0,7 \text{ Gy}$ markiert den Übergang von dem niedrigeren Risiko zum höheren Risiko.

Die Formeln für die Baseline der EAR-Modelle ergibt sich zu:

$$\lambda_0(10^{-4}PY^{-1}) = \exp \left[\beta_1 m + \beta_2 f + (\beta_3 m + \beta_4 f) \ln \frac{a}{70} + (\beta_5 m + \beta_6 f) \ln^2 \frac{a}{70} + \beta_7 \left(\frac{b - 1915}{10} \right) \right] \quad (6-10)$$

Hier bleiben die Risikofunktionen unverändert:

$$EAR_{TLS}(10^{-4}PY^{-1}) = \exp \left[\beta_8 \ln \frac{a}{70} + \beta_9 \ln^2 \left(\frac{a}{70} \right) \right] \times \begin{cases} \beta_{10} D & \text{für } D < \tau \\ \tau \beta_{10} + \beta_{11} (D - \tau) & \text{sonst} \end{cases} \quad (6-11)$$

$$EAR_{QDR}(10^{-4}PY^{-1}) = \exp \left[\beta_8 \ln \frac{a}{70} + \beta_9 \ln^2 \left(\frac{a}{70} \right) \right] \cdot 1,12 D^2 \beta_{10}. \quad (6-12)$$

Tabelle 6-4: Geschätzte Parameter β_i mit Standardfehlern σ der Risikofunktionen HEM3

i	EAR-TLS		EAR-QDR		ERR-TLS		ERR- QDR	
	β_i	σ_i	β_i	σ_i	β_i	σ_i	β_i	σ_i
1	0,213	0,135	0,225	0,133	0,008	0,131	0,035	0,126
2	-0,756	0,145	-0,721	0,138	-0,668	0,126	-0,638	0,120
3	4,235	0,801	4,193	0,780	3,761	0,458	3,765	0,458
4	3,920	0,741	3,788	0,698	1,561	0,274	1,561	0,274
5	1,029	0,793	1,048	0,760	0,128	0,059	0,127	0,059
6	1,680	0,472	1,608	0,458	1,332	0,914	2,212	0,486
7	0,180	0,069	0,176	0,068	7,615	1,887		
8	2,511	0,854	2,721	0,850				
9	1,375	0,476	1,482	0,467				
10	0,798	0,453	1,233	0,285				
11	4,243	1,221						

Die Knotenpunkte $\tau = 0,7 \text{ Gy}$ für EAR-TLS und ERR-TLS wurden nicht geschätzt, sondern im Intervall $[0;1,5]$ in $0,1 \text{ Gy}$ Schritten manuell variiert, während der Rest der Parameter über den Optimierungsalgorithmus in R gefittet wurde. Die endgültigen Werte für τ wurden anhand der besten Devianz für das Intervall von $[0;1,5]$ festgestellt und festgehalten. Sie weisen daher keinen Standardfehler auf.

6.1.7 HEM4-Modell

Chronische myeloische Leukämie (CML) (Code: HEM4, ICD: C92.1)

In der statistischen Analyse wurde für die Baseline, wie auch im bisher implementierten Modell, ein Unterschied in der Altersabhängigkeit von Männern und Frauen gefunden, die Parameter für die Ortsangaben wurden vernachlässigt:

Als Hintergrundrate ergibt sich

$$\lambda_0(10^{-4}PY^{-1}) = \exp\left[\beta_1 + (\beta_2 m + \beta_3 f) \ln \frac{a}{70}\right]. \quad (6-1)$$

Anschließend wurden sowohl ERR- als auch EAR-Modelle gefittet. Die Devianz der EAR-Modelle lag jedoch etwa 10 Punkte über den entsprechenden ERR-Modellen, daher werden im Folgenden lediglich ERR-Modelle verwendet. Die verschiedenen Effektmodifikatoren (Zeit seit Exposition, Alter bei Exposition, erreichtes Alter) wurden einzeln mit einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung getestet. Der eindeutig stärkste Effekt wurde mit Zeit seit Exposition erzielt. Danach wurde getestet, ob zusätzlich noch einer der beiden anderen Modifikatoren eine Rolle spielt. Für Alter bei Exposition wurde keine weitere Abhängigkeit gefunden. Die Hinzunahme von erreichtem Alter verbesserte die Devianz zwar um 3-4 Punkte je nach Modell (grenzwertig signifikant), jedoch zeigte eine genauere Analyse, dass es bei Hinzunahme dieses Terms wohl zu einem "Overfitting" der Daten kommt. Der Alters-Term führt beispielsweise zu einem sehr hohen ERR für Personen mit einem Alter unter 30-40 Jahren, für die es nur wenig Daten aus der LSS gibt. Dies wird problematisch beim Risikoübertrag auf die bei Kompensationsverfahren möglichen Expositionsszenarien. Um robuste Risikomodelle zu erhalten, wurde deshalb auf einen solchen Alters-Term verzichtet.

Die Risikomodelle für ProZES sind somit ERR-Modelle. Drei Modelle wurden identifiziert, die jeweils ihre Vor- und Nachteile haben. Alle ERR-Modelle sind linear in der Dosis und zwei der Modelle haben eine Effektmodifikation, die von der Zeit seit Exposition abhängt. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, den Zeit-seit-Expositions-Effekt in die Modelle einzubauen.

1. Zwei-Stufen Modell:

Hier werden 3 separate Risikowerte angepasst, einer für Zeit seit Exposition (*tse*, time since exposure) weniger als 10 Jahre, einer für Zeit seit Exposition zwischen 10 und 40 Jahren und einer für Zeit seit Exposition mehr als 40 Jahre:

$$ERR_{Stufe} = \begin{cases} \beta_4 \cdot D & 0 < tse < 10 \\ \beta_5 \cdot D & 10 < tse < 40 \\ \beta_6 \cdot D & 40 < tse \end{cases} \quad (6-14)$$

Dieses Modell wurde durch einer deskriptiven Datenanalyse motiviert. Tatsächlich findet man mit diesem Modell die geringste Devianz und beste Beschreibung der epidemiologischen Daten. Anhand der Parameter in Tabelle 6-5 findet man den höchsten Risikowert für den kleinsten *tse*-Bereich, ein mittleres Risiko für den mittleren Bereich und ein verschwindendes Risiko für den größten *tse*-Bereich.

$$ERR_{Stufe} = \begin{cases} 40,7 \text{ Gy}^{-1} \cdot D & 0 < tse < 10 \\ 5,7 \text{ Gy}^{-1} \cdot D & 10 < tse < 40 \\ 0 \text{ Gy}^{-1} \cdot D & 40 < tse \end{cases} \quad (6-15)$$

Für die Anwendung in ProZES ist dieses Modell als alleiniges Modell jedoch sehr problematisch. Die diskontinuierlichen Sprünge bei 10 und 40 Jahren sind nicht nur biologisch unplausibel, sie können auch dazu führen, dass z.B. dieselbe Person mit *tse*=9,9 Jahren entschädigt wird, und mit 10,1 Jahren weit davon entfernt ist. Ebenso ergibt das Modell ein Nullrisiko für *tse*>40 Jahre.

2. Exponentialmodell:

Die Altersabhängigkeit wird hier mit einer Exponentialfunktion beschrieben:

$$ERR_{exp} = \beta_4 \cdot D \cdot e^{\beta_5 \cdot tse} = 74,2 \text{ Gy}^{-1} \cdot D \cdot e^{-0,11 a^{-1} tse} \quad (6-16)$$

Die Devianz ist um etwa 7 Punkte schlechter als das 2-Stufen Modell, dafür enthält es weniger Parameter. Die Risikofunktion ist kontinuierlich ohne problematische Sprünge. Allerdings sorgt die funktionale Abhängigkeit dafür, dass das Modell für sehr kleine $tse < 5$ Jahre zu sehr großen Risiken extrapoliert (für die es in der LSS keine Daten gibt) und für große $tse > 40$ Jahre fast ein Nullrisiko ergibt. In beiden Bereichen stellt das Risiko eine Modellextrapolation dar, die vor allem durch die funktionale Form und die Daten im mittleren tse -Bereich getrieben wird.

3. Konstantes Modell:

In der INWORKS-Studie zu Leukämie unter Nukleararbeiter*innen (Leuraud et al. 2015, Daniels et al. 2017) wurde ebenfalls die Abhängigkeit bei CML von tse untersucht. Die statistische Power ist deutlich schlechter als in der LSS, jedoch gibt es keinen klaren Hinweis auf eine Altersabhängigkeit. Das zentrale Risiko pro Dosis war $ERR = 11,17 \text{ Gy}^{-1}$. Auf die tse -Bereiche verteilt sich das ERR pro Gy wie folgt mit starken Schwankungen:

$$ERR_{\text{INWORKS}} = \begin{cases} 23,12 \text{ Gy}^{-1} & 2 < tse < 10 \\ -28,8 \text{ Gy}^{-1} & 10 < tse < 20 \\ 59,9 \text{ Gy}^{-1} & 20 < tse < 30 \\ -13,5 \text{ Gy}^{-1} & tse > 30. \end{cases} \quad (6-17)$$

Da kein Trend erkennbar ist, wird als drittes Modell für ProZES deshalb noch ein Risikomodell angepasst, das unabhängig von tse ist, auch wenn die Devianz in der LSS deutlich schlechter ist. Dieses Modell gibt ein plausibles Risiko für alle tse und ist kompatibel mit den Resultaten von INWORKS. Allerdings reflektiert es nicht die in den LSS-Daten beobachtete tse -Abhängigkeit:

$$ERR_{\text{const}} = \beta_4 \cdot D = 8,2 \text{ Gy}^{-1} \cdot D \quad (6-18)$$

Wie ausführlich diskutiert, haben alle Modelle signifikante Schwächen, die sie als alleiniges Modell nur schlecht geeignet für ProZES machen. Deshalb wurde entschieden, alle drei Modelle in ProZES aufzunehmen und sie mit der Methode der Multi-Modell-Inferenz zu gewichten. Da es schwierig ist, die verschiedenen Gründe, die für oder gegen ein Modell sprechen, quantitativ zu berücksichtigen, soll jedes Modell mit dem Gewicht von 1/3 berücksichtigt werden. Damit wird kein Modell bevorzugt und es werden die wichtigsten Schwächen jedes einzelnen Modells reduziert: Die Stufenänderung von Modell 1 ist weniger ausgeprägt, das starke Ansteigen von Modell 2 für kleine tse wird reduziert und Modell 3 sorgt für ein nicht-verschwindendes Risiko auch für hohe tse . Dennoch wird durch die Multi-Modell-Inferenz Methode die starke tse -Abhängigkeit, die in den LSS-Daten vorhanden ist, im Risiko berücksichtigt. Mit Expositionsszenarien wurde überprüft, dass dieses Vorgehen unplausible Risikoverläufe vermeidet.

Tabelle 6-5: Geschätzte Parameter β_i mit Standardfehlern σ_i der Risikofunktion HEM4

i	ERR- const		ERR- Stufe		ERR-exp	
	β_i	σ_i	β_i	σ_i	β_i	σ_i
1	-1,915	0,196	-1,756	0,180	-1,755	0,182
2	-0,030	0,282	0,478	0,294	0,510	0,298
3	1,948	0,56	2,521	0,574	2,585	0,578
4	8,222	2,438	40,705	12,988	74,228	31,922
5			5,658	2,303	-0,108	0,027
6			0	n.b ¹		

¹ nicht bestimmbar

6.2 AP2.2 BERECHNUNGSVERFAHREN FÜR DIE ZUSAMMENHANGSWAHRSCHEINLICHKEIT VON LUNGENKREBS DURCH RADON UND RADONFOLGEPRODUKTE IM BERGBAU

Die Modelle für ProZES zu Lungenkrebs durch Radon und Radonfolgeprodukte im Bergbau beruhen auf den Ergebnissen der Wismut-Kohorte. Diese ist von besonderer Relevanz für Bergleute in Deutschland, gleichzeitig ist sie die weltweit größte Kohorte zu Lungenkrebs nach Radonexposition von Bergleuten. Das bisher in ProZES implementierte Modell beruht ebenfalls auf der Wismut-Kohorte, allerdings wurde die Abhängigkeit des Risikos von Zeit seit Exposition, Alter bei Exposition und Expositionsrate bisher nicht berücksichtigt. Für die Aktualisierung von ProZES sollten neue Modelle der Wismut-Kohorte verwendet werden, die auch eine Abhängigkeit von Zeit seit Exposition und Alter des Risikos berücksichtigen.

Die nun verwendeten Modelle der Wismut-Kohorte wurden vom Bundesamt für Strahlenschutz entwickelt. Sie beruhen auf den Analysemethoden, die in Kreuzer et al. (2015) und Kreuzer et al. (2018) ausführlich beschrieben sind. In unterschiedlichen Uranbergarbeiterstudien hat sich herausgestellt, dass sowohl zeitliche Effekte (Alter und Zeit seit Exposition) als auch die Expositionsrate Einfluss auf das zusätzliche relative Risiko pro Gesamtradonexposition haben. So fällt z.B. das relative zusätzliche Risiko mit zunehmender Zeit seit Exposition ab. Die neuen Modelle sollen diese Abhängigkeiten berücksichtigen und es wurden verschiedene Modelle entwickelt, von denen für ProZES zwei Modelle ausgewählt wurden. Eines wurde anhand aller Personen in der Wismut-Kohorte, die zwischen 1946 und 1989 bei der Wismut beschäftigt waren, abgeschätzt und deckt damit alle Expositionsszenarien der Wismut-Kohorte ab. Das zweite Modell diente der Untersuchung von niedrig Radonexponierten, unterhalb von 100 WLM. Die Analysen waren deshalb auf Personenjahre unter Risiko <100 WLM beschränkt.

In den Modellen in Kreuzer et al. (2018) wurde das Hintergrundrisiko (bzw. die Baseline) abhängig von Alter und Kalenderjahr nicht kontinuierlich (also parametrisch), sondern stratifiziert geschätzt, d.h. es wurde für jede Kombination aus gruppiertem Alter und Kalenderjahr ein separater Parameter bestimmt. Da ProZES eine kontinuierliche Beschreibung des Hintergrundrisikos benötigt, wurden die Modelle von Kreuzer et al. (2018) neu angepasst, indem eine parametrische Form der Baseline gefunden wurde. Diese orientiert sich an der Baseline von Zaballa und Eidemüller (2016), in der die Lungenkrebsrate neben dem Alter auch noch vom Kalenderjahr abhängt. Im Unterschied zu Zaballa und Eidemüller (2016) wurde dabei statt eines quadratischen Kalenderjahreffekts eine lineare Abhängigkeit verwendet, da eine quadratische Abhängigkeit potentiell zu Verzerrungen des Risikos führen kann (s. Diskussion zu quadratischen Geburtsjahreffekten bei den Leukämiemodellen, s. 6.1.3).

Modell 1:

$$\lambda(a, cy, w, er, e, t) = \lambda_0(a, cy) \cdot [1 + ERR(w, er, e, t)]$$

$$= \lambda_0(a, cy) \cdot [1 + \beta_{radon} w \times \exp[\psi(er - 3) + \alpha(e - 30) + \varepsilon(t - 20)]] \quad (6-19)$$

Hierbei ist a das Alter, cy das Kalenderjahr, w die kumulative Radonexposition, er die Expositionsrate, e das Alter bei medianer Exposition und t die Zeit seit medianer Exposition. Für dieses Modell wurde eine parametrische Baseline angepasst. Im Falle einer stratifizierten Baseline entspricht dieses Modell dem Modell (5) aus Kreuzer et al. (2018).

Modell 2 für <100 WLM:

$$\lambda(a, cy, w, e, t) = \lambda_0(a, cy) \cdot [1 + ERR(w, e, t)]$$

$$= \lambda_0(a, cy) \cdot [1 + \beta_{radon} w \times \exp[\alpha(e - 30) + \varepsilon(t - 20)]] \quad (6-20)$$

Im Unterschied zu Modell 1 gab es bei Beschränkung der Analysen auf unter 100 WLM keine statistisch signifikante Abhängigkeit des ERR/WLM von der Expositionsrate. Auch für dieses Modell wurde eine parametrische Baseline angepasst. Im Falle einer stratifizierten Baseline entspricht dieses Modell dem Modell (3) aus Kreuzer et al. (2018).

In ProZES wurde für beide Modelle folgende parametrische Baseline bzw. Hintergrundrate verwendet:

$$\lambda_0(a, cy) = \exp \{ \beta_1 + \beta_2 \ln(a/60) + \beta_3 \max^2(0, \ln(a/56)) + \beta_4 (cy - 1983) \}. \quad (6-21)$$

Ab dem Alter von 56 ändert sich die durch den Term $\beta_2 \ln(a/60)$ beschriebene Hintergrundrate. Die Zentrierung des Kalenderjahres bei 1983 (Mittelwert der Kalenderjahre gewichtet nach Personenjahren) dient nur der Normierung und ändert nicht die Hintergrundrate. Die Parameterwerte der beiden Modelle sind in nachfolgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 6-6: Geschätzte Parameter mit Standardfehlern zu Modell 1 und 2 für Lungenkrebs nach Radonexposition im Bergbau.

Parameter	Modell 1	Modell 1 σ	Modell 2	Modell 2 σ
β_1	-6,245	0,042	-6,261	0,05582
β_2	7,915	0,245	8,751	0,4327
β_3	-9,084	0,6227	-11,23	1,282
β_4	-0,005440	0,002076	-0,007787	0,002369
β_{Radon}	0,005404	0,0005305	0,02064	0,004968
ψ	-0,07194	0,01036	-	-
α	-0,04121	0,006622	-0,07791	0,0262
ε	-0,05202	0,005704	-0,08871	0,02112

Die Änderung des relativen Risikos mit dem Alter bei Exposition, der Zeit seit Exposition und der Expositionsrate erhält man durch das Einsetzen der Werte von Tabelle 6-6 in die Gleichungen (6-19) und (6-20) mit folgender Überlegung: Im Modell 1 entspricht der Faktor, mit dem das zusätzliche relative Risiko von der Expositionsrate modifiziert wird, $\exp(\psi) = \exp(-0,07194) = 0,931$ bei einer Zunahme von 1 WL, somit fällt das relative Risiko um 6,9% pro 1 WL Zunahme der Expositionsrate ab. Setzt man die Werte von $\alpha = -0,04121$ und $\varepsilon = -0,05202$ für die Parameter „Alter bei medianer Exposition“ und „Zeit seit medianer Exposition“ in die Exponentialfunktion ein, so erhält man, dass das relative Risiko um 34% pro 10 Jahren Zunahme mit dem „Alter bei Exposition“ abfällt, sowie um 41% pro 10 Jahren Zunahme mit der „Zeit seit Exposition“ abfällt. Entsprechend fällt in Modell 2 das relative Risiko um 54% pro 10 Jahre Zunahme mit dem Alter bei Exposition, sowie um 59% pro 10 Jahre Zunahme mit der Zeit seit Exposition ab.

Während des Forschungsvorhabens hat sich herausgestellt, dass die Architektur von ProZES es nicht zulässt, diese Modelle ihrer Struktur entsprechend in ProZES zu implementieren. Während sich die Effekte von „Zeit seit medianer Exposition“, „Alter bei medianer Exposition“ und ggf. „Expositionsrate“ in den Modellen von Kreuzer et al. (2018) auf die gesamte Expositionshistorie eines Bergarbeiters beziehen, werden sie bei der Risikobestimmung in ProZES als Effekte der Variablen „Zeit seit Exposition“, „Alter bei Exposition“ und ggf. „jährliche Expositionsrate“ für jedes Expositionsjahr separat verwendet. Die Auswirkungen, die sich daraus ergeben, wurden bei beiden Modellen mittels verschiedener Expositionsszenarien ausführlich untersucht. Dabei hat sich herausgestellt, dass die Abweichungen, die sich durch die Vorgehensweise in ProZES ergeben, bei dem Modell mit Expositionsrate (Modell 1) sehr groß sind. Das Modell mit Expositionsrate gemäß Kreuzer et al. (2018) kann daher nicht in ProZES umgesetzt werden. Bei Verwendung des Modells < 100 WLM ohne Expositionsrate (Modell 2) sind die Abweichungen, die sich durch die Vorgehensweise in ProZES ergeben, hingegen relativ gering. Das Modell < 100 WLM ohne Expositionsrate (Kreuzer et al. 2018) ist durch ProZES näherungsweise umsetzbar. Das Modell 2 ist deshalb nur für kumulative Expositionen bis 100 WLM geeignet. Bei Verwendung des Modells 2 muss die Berechnung der Zusammenhangswahrscheinlichkeit in ProZES daher auf kumulative Expositionen bis 100 WLM beschränkt werden.

6.3 AP2.3 BERECHNUNGSVERFAHREN FÜR DIE ZUSAMMENHANGSWAHRSCHEINLICHKEIT VON LUNGENKREBS DURCH RADON UND RADONFOLGEPRODUKTEN IN INNENRÄUMEN

Im Rahmen dieses Vorhabens wurde das bisher in ProZES implementierte Berechnungsverfahren für die Zusammenhangswahrscheinlichkeit von Lungenkrebs durch Radon und Radonfolgeprodukte in Wohnräumen hinsichtlich seiner Eignung für den Arbeitsplatz überprüft. Dabei sollten insbesondere die Größe und Form der Strahlenwirkungsbeziehung sowie mögliche Modifikationen des Strahlenrisikos durch Altersabhängigkeiten, Rauchverhalten und Geschlecht untersucht werden. Dies wurde anhand einer Literaturrecherche und -auswertung vorgenommen. Zudem wurde der Effekt einer höheren Atemrate bei Berufen mit erhöhter körperlicher Belastung in dem neuen Modell berücksichtigt.

Anhang 2 enthält eine vollständige Darstellung und Diskussion der Literatursauswertung und Begründung des Modells. Im Folgenden werden die Ergebnisse zusammenfassend vorgestellt.

Zuerst wird das bisher in ProZES implementierte Modell zu Lungenkrebs durch Radon und Radonfolgeprodukte in Innenräumen dargestellt. Anschließend wird der Effekt einer höheren Atemrate bei Berufen mit erhöhter körperlicher Belastung diskutiert. Schließlich werden die Ergebnisse der Auswertung der Literatur zu möglichen Effektmotifikatoren zusammengefasst.

6.3.1 Bisher implementiertes ProZES-Modell zu Lungenkrebs durch Radon und Radonfolgeprodukte in Innenräumen

Das in ProZES implementierte Modell zu Lungenkrebs nach Exposition gegenüber Radon und Radonfolgeprodukten in Innenräumen beruht auf einer großen gepoolten europäischen Studie (Darby et al. 2005, 2006). Die Analyse von Darby et al. ist von besonderer Bedeutung nicht nur wegen der großen Anzahl an Fällen, sondern auch wegen der Berücksichtigung von Unsicherheiten bei den Radonkonzentrationen sowie wegen der ausführlichen Analyse möglicher effektmotifizierender Variablen. Die individuelle Radonexposition wurde in der Studie als zeit-gewichteter Durchschnitt der Radonkonzentrationen in allen Wohnungen, die eine Person in den 5-35 Jahren vor der Erkrankung bewohnt hat, berechnet. Darby et al. haben ein statistisches Modell angepasst, bei dem das zusätzliche Risiko (ERR) für Lungenkrebs proportional zur durchschnittlichen zeit-gewichteten Radonkonzentration ist. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung ließ sich in der Studie von Darby et al. als annähernd linear ohne Hinweis auf eine Schwelle beschreiben. Nach Korrektur des Risikoschätzers für zufällige Schwankungen der gemessenen Radonkonzentrationen über die Jahre ergab sich ein Anstieg des ERR um 16 % pro 100 Bq/m³ bei einer Expositionsdauer von etwa 30 Jahren. Das ERR unterscheidet sich in dieser gepoolten Auswertung nicht signifikant zwischen verschiedenen Altersgruppen, den Geschlechtern oder Personen mit unterschiedlichem Rauchverhalten. Anhang II geht ausführlich auf Variablen ein, die das Lungenkrebsrisiko durch Radonexposition in Innenräumen modifizieren könnten.

Das ProZES-Modell zur Berechnung der Zusammenhangswahrscheinlichkeit für Lungenkrebs durch Radonexposition am Arbeitsplatz in Innenräumen orientiert sich am Modell von Darby et al. (2005, 2006) und ist linear in der Radonkonzentration und der Aufenthaltszeit:

$$ERR = \beta \cdot q \cdot T \quad (6-22)$$

Dabei ist q die von den Anwender*innen eingegebene Radon-Konzentration in Innenräumen in Bq m⁻³ und T ist die gesamte Aufenthaltsdauer in Stunden. Für den Parameter β verwendet ProZES zur Berücksichtigung der Schätzungenauigkeit eine Normalverteilung mit folgendem Mittelwert und Standardabweichung (s. Anhang 2):

$$\mu(Bq^{-1}m^3h^{-1}) = 1,01 \cdot 10^{-8} \text{ und } \sigma(Bq^{-1}m^3h^{-1}) = 0,42 \cdot 10^{-8}. \quad (6-23)$$

6.3.2 Effekte einer höheren Atemrate im beruflichen Bereich

Das Modell von Darby et al. (2005, 2006) beschreibt das Lungenkrebsrisiko durch Radon in Wohnungen. Für ProZES sind jedoch nur berufliche Strahlenexpositionen relevant. Überträgt man das Modell von Darby et al. (2005, 2006) auf berufliche Strahlenexpositionen, ist es sinnvoll, beruflich

bedingte, höhere Atemraten zu berücksichtigen, da höhere Atemraten zu einem höheren Lungenkrebsrisiko führen. Dies lässt sich folgendermaßen begründen: Der bei weitem größte Teil der Exposition der Lunge beruht auf den Radon-Zerfallsprodukten und nicht auf Radon selber, da das eingeatmete Edelgas wieder ausgeatmet wird. Ein großer Teil der inhalierten Radon-Zerfallsprodukte wird aufgrund der kurzen Halbwertszeit (<30 min) in den Atemwegen der Lunge deponiert und gelangt kaum in andere Körperteile.

Eine erhöhte Atemrate führt zu einer stärkeren Deposition von Radon-Zerfallsprodukte in der Lunge. Die Dosis hängt folglich von der Atemrate ab. Um die Atemrate bei der Berechnung der Zusammenhangswahrscheinlichkeit zu berücksichtigen, wird das ProZES-Modell um einen entsprechenden Faktor erweitert:

$$ERR = \beta \cdot f_{AR} \cdot q \cdot T, \quad (6-24)$$

wobei β , q und T identisch zu Gl. (6-22) sind. f_{AR} ist der mit der Atemrate verbundene Korrekturfaktor. Die gesamte Aufenthaltsdauer T in Stunden entspricht der Arbeitszeit. In Deutschland war die durchschnittliche berufliche Arbeitszeit in den Jahren 2000-2018 etwa 1400 Stunden/Jahr gemäß OECD (2019). Rechnungen der ICRP haben gezeigt, dass die in der gesamten Lunge deponierte Exposition sich annähernd proportional zur Atemrate verhält (ICRP 2017). Der in ProZES verwendete Korrekturfaktor ergibt sich somit zu:

$$f_{AR} = \frac{AR_{occ}}{AR_{home}} \quad (6-25)$$

AR_{home} ist dabei die häusliche Atemrate und AR_{occ} die berufliche Atemrate. Den Anwender*innen von ProZES wird die Option geboten, entweder eine überwiegend sitzende oder eine stärker körperliche berufliche Tätigkeit auszuwählen. Im ersten Fall wird entsprechend $f_{AR} = \frac{0,86}{0,83} = 1,04$ verwendet, im zweiten Fall $f_{AR} = \frac{1,2}{0,83} = 1,45$.

6.3.3 Literaturübersicht und Auswertung hinsichtlich möglicher Korrekturfaktoren

Das bisher implementierte Modell für das zusätzliche relative Risiko ist linear in der Gesamtexposition, und enthält keine weiteren Modifikatoren hinsichtlich Altersabhängigkeiten, Rauchverhalten oder Geschlecht. Zusätzlich zum Darby-Modell wurde eine Literaturübersicht erstellt und bezüglich der folgenden Fragestellungen ausgewertet:

1. Soll als zentraler Risikowert weiterhin das Ergebnis von Darby et al. mit einem ERR von 0,16 pro 100 Bq m⁻³ verwendet werden? Sind die Ergebnisse anderer Studien signifikant verschieden zu diesem Wert?
2. Gibt es einen statistisch und quantitativ belegbaren Zusammenhang zwischen relativem Risiko und Alter oder Zeit seit Exposition?
3. Gibt es einen statistisch und quantitativ belegbaren Zusammenhang zwischen relativem Risiko und Geschlecht?
4. Gibt es einen statistisch und quantitativ belegbaren Zusammenhang zwischen relativem Risiko und Rauchverhalten?
5. Gibt es statistisch und quantitativ belegbare Hinweise für eine Abweichung von einer linearen Expositions-Wirkungs-Beziehung?

Es wurde eine Literaturübersicht zu neueren Studien (ab 2006) zu Lungenkrebs nach Radonexposition in Wohnräumen erstellt. Dazu wurden auch die wichtigen gepoolten Studien aus Europa (Darby et al. 2005, 2006), Nordamerika (Krewski et al. 2005, 2006) und China (Lubin et al. 2004) aufgenommen. Eine Tabelle zu diesen Studien findet sich im Anhang II. Es handelt sich bei den Studien um Fall-Kontroll-Studien und es wurden relative Risiken (bzw. Odds Ratios, diese können für praktische Zwecke den relativen Risiken gleichgesetzt werden) bestimmt.

Zusammenfassend wurde gefunden:

1. Zentraler Risikowert:

Die Ergebnisse aller Studien sind konsistent mit dem Risikowert von Darby et al. (2005, 2006), basierend auf in dieser Studie ermittelten (unkorrigiert für Unsicherheiten der Radonmessungen) Radonaktivitätskonzentrationen. Insbesondere unterstützen die große nordamerikanische Studie von Krewski et al. (2005, 2006) sowie die chinesische Studie von Lubin et al. (2004) diesen Risikowert. Nach Korrektur des durch Expositionsunsicherheiten entstehenden Bias erhielt Darby den zentralen Risikowert von $ERR=0,16$ (95%CI: 0,05; 0,31) pro 100 Bq m⁻³. Eine solche Korrektur konnte in den amerikanischen und chinesischen Studien nicht durchgeführt werden. Jedoch wurden in diesen Studien Teilgruppen analysiert, von denen die Autor*innen erwarteten, dass sie eine genauere Expositionsbestimmung aufwiesen. Dabei wurden erhöhte Risikowerte gefunden, die mit dem korrigierten Wert von Darby gut kompatibel waren, wenngleich sie größere Unsicherheiten besaßen.

2. Abhängigkeit des Risikos vom Alter und von Zeit seit Exposition:

Nur in wenigen Studien wurde eine explizite Abhängigkeit des Risikos von verschiedenen Altersgruppen untersucht. In Bergarbeiterstudien wurde der Effekt vom erreichten Alter u.a. mit dem BEIR VI exposure-age-concentration-Modell untersucht. Dabei zeigte sich ein signifikantes Absinken des ERR/WLM mit zunehmendem erreichtem Alter. In Darby et al. ergab sich kein klarer Trend, jedoch war das relative Risiko in der Altersgruppe >64 um etwa einen Faktor 2 kleiner als in der Altersgruppe 55-64. In Krewski et al. gab es einen klaren Trend für ein kleineres relatives Risiko bei höherem Alter, allerdings nicht statistisch signifikant ($p=0,09$). Zusammen mit anderen Studien gibt es Hinweise, dass das relative Risiko mit dem Alter kleiner werden könnte, allerdings gibt es keinen konsistenten Trend über mehrere Studien hinweg. Zudem ist dieser Effekt bei keiner Studie signifikant und auch die mögliche Größe eines potentiellen Trends lässt sich nicht quantitativ belastbar bestimmen. In ProZES wird keine Altersabhängigkeit angenommen.

Die Abhängigkeit des Lungenkrebsrisikos von der Zeit seit Exposition wurde in Bergarbeiter-Studien untersucht und kürzer zurückliegende Radonexpositionen haben einen größeren Einfluss auf das Risiko als länger zurückliegende. Aus den untersuchten Studien in Innenräumen lassen sich jedoch keine Informationen darüber gewinnen, wie das Risiko von der Zeit seit Exposition abhängt. Der Grund liegt darin, dass die Bewohner gemäß Studiendesign bis zum Ende der Studie exponiert waren und ihre Wohnhäuser nur selten wechselten, so dass die individuellen Expositionen in Innenräumen in den verschiedenen Kategorien der Zeit seit Exposition nur wenig variierten und die Expositionen stark korreliert sind. Zurzeit gibt es international keine Empfehlung, das Risiko für Radonexposition in Innenräumen vom Expositionszeitraum abhängig zu machen. Ohne eine solche Empfehlung ist es konservativ, verschiedene Expositionszeiträume gleich zu gewichten. Dies ist auch konsistent mit den Analysen der untersuchten Studien. Das Modell von ProZES weist deshalb aktuell keine Abhängigkeit von der Zeit seit Exposition auf.

3. Geschlechtsabhängigkeit des Risikos:

Separate Analysen des relativen Risikos für Männer und Frauen führen bei den Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die Darby-Studie findet ein deutlich höheres relatives Risiko für Männer als für Frauen, wenn auch nicht statistisch signifikant ($p=0,19$). Dem entgegen steht die Krewski-Studie, die ein umgekehrtes Ergebnis aufweist. Die chinesische Studie fand dagegen keine Variation zwischen Männern und Frauen. Es ist somit plausibel, für ProZES ein Modell zu nehmen, das auf einem gemeinsamen Risikowert für beide Geschlechter basiert.

4. Abhängigkeit des Risikos vom Rauchverhalten:

In einer Reihe von Studien waren detaillierte Information zum Rauchverhalten verfügbar und es wurde die Wechselwirkung von Strahlung und Rauchen untersucht. In Darby et al. war das relative Radonrisiko kaum abhängig vom Rauchen, lediglich die Kategorie der lebenslangen Nicht-Raucher*innen wies ein erhöhtes Risiko auf, allerdings mit großen Unsicherheiten ($p=0,98$ für Heterogenität). Krewski et al. fand keinen Unterschied zwischen dem relativen Radonrisiko von Raucher*innen und Nicht-Raucher*innen. Die Ergebnisse anderer Studien variierten stark, manche fanden insbesondere einen hohen relativen Risikowert für lebenslange Nicht-Raucher*innen. In keiner Studie war jedoch der Unterschied signifikant. Wegen der Heterogenität und großen Unsicherheiten

der Ergebnisse können keine belegbaren und robusten separaten Radon-Risikowerte für Nicht-Raucher*innen oder verschiedene Rauchintensitäten angegeben werden. Das ProZES-Modell für Radon in Innenräumen, das ein relatives Risikomodell ist, ist deshalb unabhängig vom Rauchverhalten. Absolute Risiken hängen natürlich stark vom Rauchverhalten ab.

5. Linearität der Expositions-Wirkungs-Beziehung:

Fast alle untersuchten Studien haben ein Modell mit linearer Expositions-Wirkungs-Beziehung verwendet. Insbesondere war die Analyse von Darby et al. in den verschiedenen Expositions-kategorien sehr konsistent mit einer linearen Expositions-Wirkungs-Beziehung und es wurde auch kein Hinweis auf eine Schwelle gefunden. Die Risikowerte dieser Studien für einzelne Expositions-kategorien weisen große Unsicherheiten auf, da die Expositionen in Wohnräumen generell relativ klein sind, verglichen z.B. mit Bergleuten. Daher ist es aus diesen Studien sehr schwer, Informationen zur Expositions-Wirkungs-Beziehung zu erhalten. In ProZES wird ebenfalls ein lineares Modell verwendet.

6.3.4 Zusammenfassung der Literaturlauswertung

Das neue ProZES-Modell basiert weiterhin auf den Ergebnissen der Studie von Darby et al. (2005, 2006). Diese Analyse besticht nicht nur durch ihre große Anzahl an Fällen, sondern auch durch ihre umfassende und detailreiche Analyse. Sie ist die einzige Studie, die in der Lage war, quantitativ für die Unsicherheiten der Radonmessungen zu korrigieren, was den zentralen Risikowert verdoppelte. Ferner beruht sie auf einer europäischen Bevölkerung und ist dadurch in besonderem Maße für ProZES relevant. In ihrem Review zu Lungenkrebs nach Radon in Wohnräumen empfiehlt UNSCEAR (2006) ebenfalls die Verwendung der Ergebnisse der Darby-Studie mit einem Risikowert von $ERR=0,16$ (95%CI: 0,05; 0,31) pro 100 Bq m⁻³.

Aus der Literaturlauswertung konnte kein quantitativ belastbarer Zusammenhang des Risikos mit weiteren möglichen Modifikatoren gefunden werden.

In Bergarbeiterstudien (BEIR VI 1999) hat sich eine Abnahme des Lungenkrebsrisikos mit zunehmendem erreichtem Alter und zunehmendem zeitlichen Abstand zur medianen Exposition gezeigt.

Aus den Studien zu Radonexposition in Innenräumen konnte keine konsistente Abhängigkeit des Risikos vom erreichten Alter festgestellt werden. Das Risikomodell von ProZES ist unabhängig vom erreichten Alter. Da in der Auswertung der Studien zu Radonexposition in Innenräumen, wie z.B. in der gepoolten Studie durch Darby et al. (2005, 2006), der Einfluss von Zeit seit Exposition aus methodischen Gründen nicht berücksichtigt werden konnte, kann dieser Einfluss auch bei der Berechnung der Zusammenhangswahrscheinlichkeit von Lungenkrebs durch Radon in Innenräumen mit ProZES nicht berücksichtigt werden. Mit ProZES berechnete Zusammenhangswahrscheinlichkeiten für Expositionen, die zeitlich weit zurückliegen, sollten daher sehr vorsichtig interpretiert werden. Gleiches gilt bei sehr kurzer Expositions-dauer, da das Modell von Darby et al. (2005, 2006) auf einer Expositions-dauer von etwa 30 Jahren beruht und die Übertragung des Risikos auf eine kürzere Expositions-dauer mit einer entsprechenden Unsicherheit verbunden ist.

Das neue ProZES-Modell für Radon-Exposition in Innenräumen entspricht dem alten Modell, basierend auf Darby et al. mit einer linearen Abhängigkeit von Radon-Konzentration und Aufenthaltszeit, erweitert um den Effekt einer veränderten Atemrate und ist in Gl. (6-24) gegeben.

7. AP3 VERBESSERUNG DER NUTZUNGSFREUNDLICHKEIT DES PROGRAMMS

Das Arbeitspaket umfasst die Unterpunkte AP3.1 Tutorial und Nutzungsfreundlichkeit und AP3.2 Modellimplementation und Qualitätssicherung. Zuerst wird an dieser Stelle der Unterpunkt AP3.2 Implementierung der Risikomodelle und deren Überprüfung besprochen, ehe auf die umfangreichen Änderungen zur Verbesserung der Nutzungsfreundlichkeit zu AP3.1 eingegangen wird.

7.1 AP3.2 MODELLIMPLEMENTATION UND QUALITÄTSSICHERUNG

7.1.1 Implementation der finalen Risikomodelle und Erweiterungen

Die Risikomodelle für das Multiple Myelom und das Radon-Bergbaumodell wurden neu implementiert. Die Risikomodelle zu HEM1-4 wurden im Quellcode entsprechend angepasst. Das Modell zur Berechnung des Lungenkrebsrisikos durch Radon in Innenräumen ist durch die Atemrate erweitert worden. Für alle betrachteten Modelle sind umfangreiche Testszenarien in ProZES berechnet worden.

7.1.2 Qualitätssicherung und Tests der implementierten Risikomodelle

ProZES gibt für die Endbenutzer*innen nur die Zusammenhangswahrscheinlichkeit Z für Alter bei Erkrankung aus. Ein direkter Vergleich von Z inklusive Risikotransfer bei Alter a mit den ursprünglich gefitteten EAR- bzw. ERR-Modellen über den Altersbereich einer Kohorte ist daher schwierig. Aus diesem Grund wurde in der grafischen Oberfläche ein zusätzlicher Reiter erstellt, der die programmintern berechneten zusätzlichen absoluten und relativen Risiken über einen Altersbereich darstellt. Dieser Tab dient nur zur internen Qualitätskontrolle und wird ausgeblendet werden, wenn das Programm veröffentlicht werden wird.

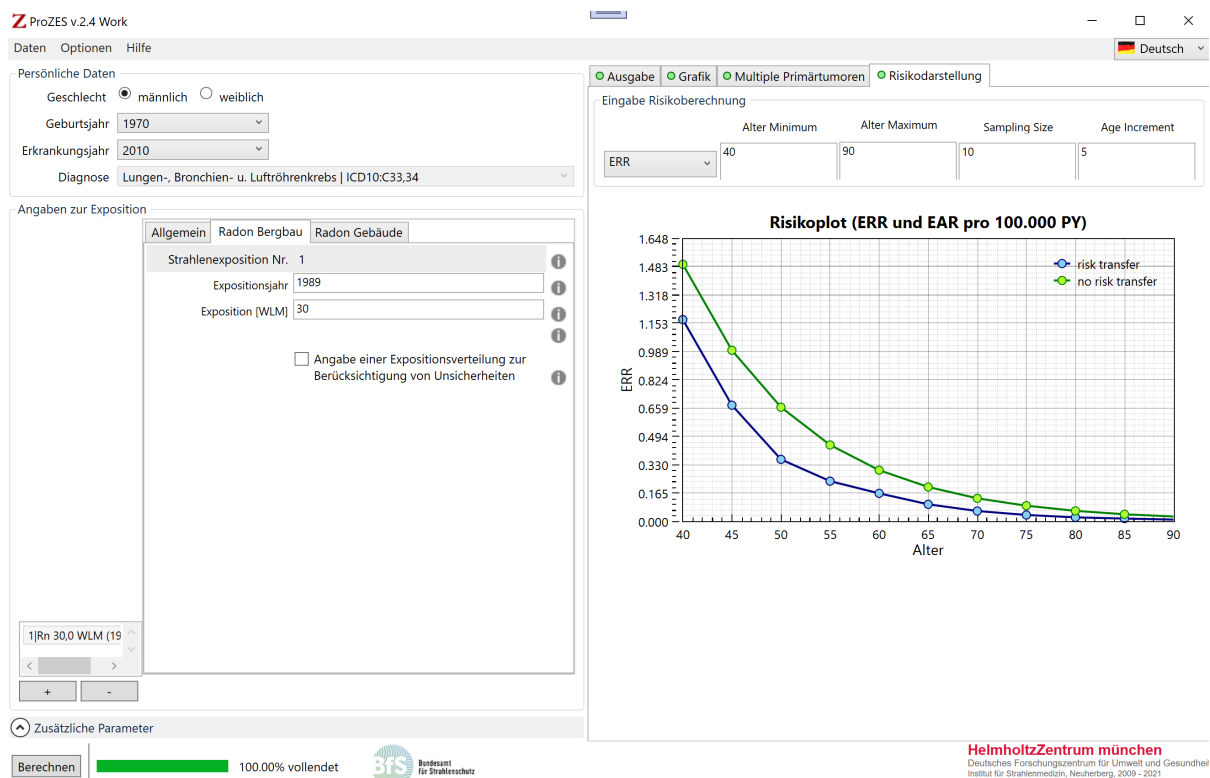


Abbildung 7-1: Grafische Oberfläche von ProZES mit Registerkarte „Risikodarstellung“

In der Registerkarte „Risikodarstellung“ kann ein Altersbereich für die x-Achse angegeben werden. Über eine Auswahlliste kann EAR, ERR oder Z dargestellt werden (y-Achse). Der gewünschte Wert für ein Alter kann durch das Klicken auf den Punkt der Kurve entnommen werden.

Mithilfe dieser Darstellung konnte die Implementierung der Risikomodelle besonders für die Modelle 1 und 2 bei Radon-Bergbau und HEM1-HEM4 überprüft werden. Es wurden auch Testszenarien, die zwar möglich aber unwahrscheinlich sind, in die Tests einbezogen, um zu prüfen, ob die Modelle bei einer starken Extrapolation noch plausible Werte liefern. Die Testszenarien umfassen einmalige und protrahierte Expositionen. Für kein Testszenario haben sich unplausible Werte ergeben.

7.1.3 Eingabe der Daten über ein Excel-Formular

Es ist in ProZES möglich, Exceldateien einzulesen und auszugeben. Auf diese Option wird in der neu erstellten Hilfe des Programms ausführlich eingegangen. Expositionsszenarien können in ProZES erzeugt und als „xlsx“-Exceldatei abgespeichert werden und so direkt in der Exceldatei bearbeitet werden. Eine direkte Bearbeitung in der Exceldatei ist besonders für Expositionsszenarien im Bergbau zu empfehlen, da diese oft über viele Jahre gehen.

7.2 AP3.1 TUTORIAL UND NUTZUNGSFREUNDLICHKEIT

In der Testversion der Software stellte sich heraus, dass die grafische Oberfläche als wenig intuitiv und verständlich empfunden wurde. In einem intensiven Austausch mit der Fachbetreuung des BfS zu den Punkten:

- Erstellung eines Tutorials mit Beispielrechnungen,
- Überarbeitung der Hilfe-Datei des geänderten Programms,
- Überprüfung von Möglichkeiten geeigneter Pop-up-Hilfen und deren Implementierung
- Überprüfung der Wertebereiche der verschiedenen Eingabeparameter. Für unplausible Werte sollte ein geeignetes Vorgehen implementiert werden (z. B. Warnmeldungen, Information, dass keine Berechnung möglich ist oder anderes),

Es wurden umfangreiche Änderungen durchgeführt, um die Nutzererfahrung zu verbessern. Abbildung 7-2 zeigt die resultierende Oberfläche für die Endbenutzer*innen. Der Reiter zur Berechnung der Zusammenhangswahrscheinlichkeit für Multiple Primärtumoren ist optional einblendbar.

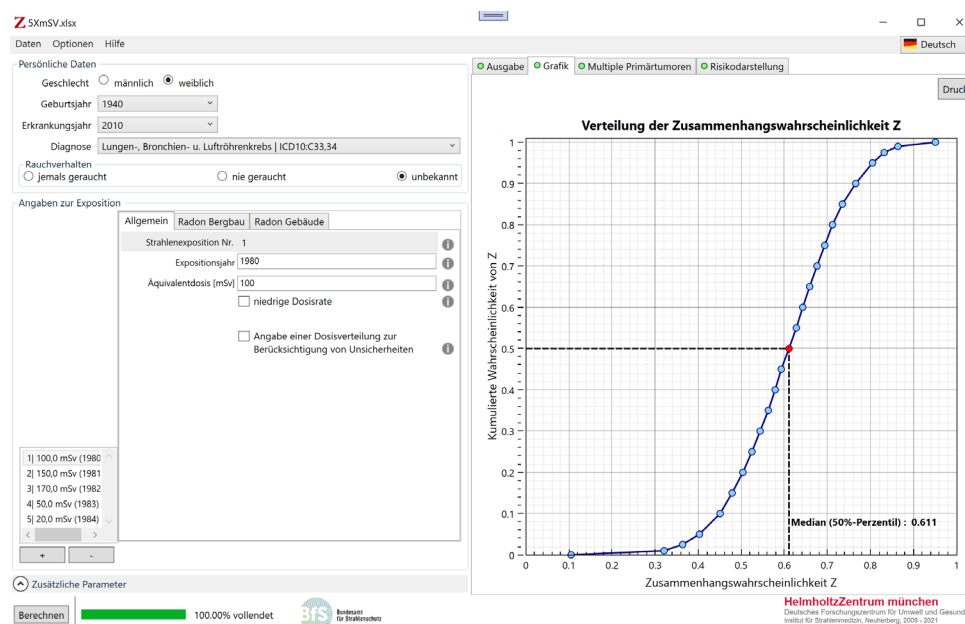


Abbildung 7-2 Grafische Oberfläche von ProZES mit grafischer Darstellung der Zusammenhangswahrscheinlichkeit und eingeblendeten Reiter „Multiple Primärtumoren“

ProZES kann die Zusammenhangswahrscheinlichkeit für drei Hauptarten von Expositionen berechnen:

1. Für allgemeine Strahlenexpositionen. Darunter werden in ProZES alle Expositionssituationen verstanden, die sich nicht auf Inkorporation von Radon beziehen. Für diese Expositionssituationen wird eine Eingabe der Organ-Äquivalentdosis in mSv erwartet. Dies betrifft alle Krebsarten. In aller Regel wird es sich um externe Expositionen (SSK, 2017) handeln, es können jedoch auch Zusammenhangswahrscheinlichkeiten für interne Expositionen durch Inkorporation - mit Ausnahme von Radon - berechnet werden. Handelt es sich um Strahlenarten mit einem Strahlungswichtungsfaktor größer eins, so muss dies von den Anwender*innen bei Angabe der Organ-Äquivalentdosis berücksichtigt werden. In ProZES wird für die Berechnung der Zusammenhangswahrscheinlichkeit für diese Expositionssituationen der Reiter "Allgemein" verwendet.
2. Für Lungenkrebs nach Radon-Expositionen im Bergbau. Hier wird eine Eingabe der Exposition in Form von Working Level Months erwartet.
3. Für Lungenkrebs nach Radon-Expositionen in Innenräumen. Hier wird eine Eingabe der Exposition in Form von der Radon-Aktivitätskonzentration in Bq m⁻³ erwartet.

Die grafische Oberfläche der Software wurde überarbeitet, um die für ProZES relevanten Hauptszenarien direkt in der Eingabemaske abzubilden.

The screenshot shows the 'Allgemein' tab of the ProZES input mask. It contains the following fields and options:

- Strahlenexposition Nr.: 3
- Expositionsjahr: 1982
- Äquivalentdosis [mSv]: 170
- ☐ niedrige Dosisrate
- ☐ Angabe einer Dosisverteilung zur Berücksichtigung von Unsicherheiten

Information icons (i) are present next to each input field.

Abbildung 7-3 Eingabemaske der Strahlenexposition von ProZES

7.2.1 Warnhinweise zu Eingaben

In der Software wurden Warnhinweise für Fälle implementiert, in denen sehr unwahrscheinliche Werte für die Dosis, Exposition oder Radon-Aktivitätskonzentration eingegeben werden.

The screenshot shows the 'Allgemein' tab of the ProZES input mask with the following values:

- Strahlenexposition Nr.: 1
- Expositionsjahr: 1990
- Äquivalentdosis [mSv]: 10000

A warning dialog box titled 'Dosisbereich' is displayed over the input fields. The message reads: 'Bitte Angabe zur Dosis (Par1) überprüfen. Der Wert für eine Berechnung sollte zwischen 0-4000 mSv sein. Par1 = 10000'. The dialog has 'OK' and 'Abbrechen' buttons.

Abbildung 7-4 Warnhinweis für die Eingabe einer Dosis größer als 4000 mSv

Es steht den Benutzer*innen frei, die Berechnung durchzuführen. In analoger Weise wurde dies ebenfalls für die Radon-Expositionen umgesetzt. Sollten Eingabeparameter im unzulässigen Wertebereich liegen, wird die Berechnung verweigert.

7.2.2 Pop-Up-Hilfen

Um die Benutzer*innen durch die grafische Oberfläche zu führen, wurden zahlreiche Pop-Up-Hilfen, insbesondere zu den Eingabefeldern, implementiert. Diese Erläuterungen erscheinen nur, wenn der Nutzer mit der Maus über die entsprechenden Steuerelemente fährt. Als optische Hilfestellung wurden viele Icons eingefügt, um den Nutzer auf diese Hinweise aufmerksam zu machen, s. Abbildung 7-5.

Abbildung 7-5 Icons für Pop-Up-Hilfen

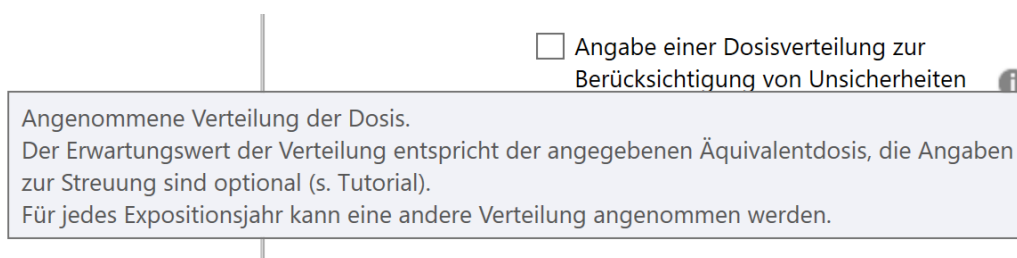


Abbildung 7-6 Beispiel für Pop-Up-Hilfe

7.2.3 ProZES-Hilfe

Die einzelnen Funktionen und Optionen von ProZES sind im Hilfetext dargelegt, der unter dem Menüeintrag „Hilfe“ aufgerufen werden kann. Der Hilfetext der Testversion wurde komplett überarbeitet und mit vielen Screenshots unterlegt.

Die hauptsächlichen Funktionen von ProZES und wie eine Eingabe im Falle eines Berechnungswunsches im Allgemeinen zu tätigen ist, wurden ausführlich in der Hilfe des Programms beschrieben. Im Wesentlichen umfasst die Hilfe folgende Punkte:

Inhaltsverzeichnis ProZES-Hilfe

EINLEITUNG	2
PROGRAMMOBERFLÄCHE	4
Eingabebereich	4
Ausgabebereich	4
EINGABEPARAMETER	5
Persönliche Daten	5
Weitere Informationen.....	5
Diagnose	6

Weitere Informationen.....	6
Rauchverhalten bei Lungenkrebs	6
Angaben zur Strahlenexposition	9
Tab „Allgemein“	10
Tab „Radon Bergbau“	10
Tab „Radon Gebäude“	11
Die Berücksichtigung von Unsicherheiten in der Verteilung der Dosis bzw. der Exposition	12
Weitere Informationen.....	13
Speichern und Laden von Eingabedaten - Einlesen Exceldateien	17
AUSGABEBEREICH	19
Grafik der Zusammenhangswahrscheinlichkeit	20
Ausgabe-Bericht.....	21
MULTIPLE PRIMÄRTUMOREN	22
ZUSÄTZLICHE PARAMETER.....	23
Anfangswert für den Zufallsgenerator	23
Anzahl der Simulationen- Sampling	23
Detaillierte Z-Verteilung.....	23
PUBLIKATIONEN	24
ALLGEMEINE INFORMATION.....	24

Der Wortlaut des Hilfetextes unterliegt Änderungen und kann der aktuellen Version der Software entnommen werden.

7.2.4 ProZES-Tutorial

Das Tutorial dient als Ergänzung zur Hilfe und erläutert mit spezifischen Beispielen für Expositionsszenarien die Anwendung von ProZES. Im Tutorial werden auch die möglichen Berechnungsoptionen, die abhängig von der Eingabe der Benutzer*innen sind, an konkreten Beispielen erklärt.

Im Wesentlichen deckt das Tutorial folgende Punkte ab:

Inhaltsverzeichnis Tutorial

EINLEITUNG	2
WICHTIGE INFORMATIONEN ZUR ALLGEMEINEN EIN- UND AUSGABE	2
Eingabe	2
Weitere Informationen für die Eingabe der Dosis bei allgemeiner Strahlenexposition	3
Berücksichtigung von Unsicherheiten für Expositionsangaben.....	3
Ausgabe	3
1. BEISPIEL MAGENKREBS – GRUNDLEGENDE FUNKTIONEN	3
Ausgabe-Bericht.....	5
Ausgabe – Grafik der Zusammenhangswahrscheinlichkeit.....	6
2. BEISPIEL DARMKREBS – KLEINE DOSISRATE, DOSISUNSICHERHEITEN	7
Mehrfachexpositionen	7
Effekte einer kleinen Dosisrate / Arbeitszeit	9

Berücksichtigung von Dosisunsicherheiten in der Eingabe	11
3. BEISPIEL AKUTE MYELOISCHE LEUKÄMIE (AML) – ZUSÄTZLICHE PARAMETER	13
Detaillierte Z-Verteilung.....	13
Anzahl der Simulationen	14
Startwert Zufallsgenerator	16
4. BEISPIEL BRUSTKREBS – MEHRFACHE EXPOSITION, EXCEL-TEMPLATE	17
Excel Template erzeugen und bearbeiten	19
5. BEISPIEL LUNGENKREBS – VERSCHIEDENE ARTEN VON EXPOSITIONEN.....	20
a) Lungenkrebs und Rauchen nach allgemeiner Exposition	21
Rauchverhalten „nie geraucht“	21
Rauchverhalten unbekannt.....	22
„jemals geraucht“ mit unbekanntem Rauchverhalten.....	23
„jemals geraucht“ mit bekanntem Rauchverhalten.....	24
b) Lungenkrebs nach beruflicher Exposition durch Radon im Bergbau	25
c) Lungenkrebs nach Exposition durch Radon in Innenräumen.....	27
i. Konstante Radonaktivitätskonzentration von 800 Bq/m ³	27
ii. Unterschiedliche Radonaktivitätskonzentrationen	28
6. ZUSAMMENHANGSWAHRSCHEINLICHKEIT BEI MULTIPLen PRIMÄRTUMOREN	28
ALLGEMEINE INFORMATION.....	30

Es sei angemerkt, dass das Tutorial laufend angepasst wird und in der jeweiligen aktuellen Version von ProZES zu finden ist.

8. REFERENZEN

- [1] BEIR. (1999). *Health Effects of Exposure to Radon: BEIR VI*. The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/5499>
- [2] Chmelevsky, D., E. Nekolla, and D. Barclay. 1995. "Strahlenepidemiologische Tabellen -Die Berechnung von Verursachungswahrscheinlichkeiten Bösartiger Neubildungen Nach Vorausgegangener Strahlenexposition." BMU-1995-420 Band 420.
- [3] Daniels, Robert D, Stephen J Bertke, David B Richardson, Elisabeth Cardis, Michael Gillies, Jacqueline A O Hagan, Richard Haylock, et al. 2017. "Examining Temporal Effects on Cancer Risk in the International Nuclear Workers' Study." *International Journal of Cancer* 1269: 1260–69. <https://doi.org/10.1002/ijc.30544>.
- [4] Darby, S., D. Hill, A. Auvinen, J. M. Barros-Dios, H. Baysson, F. Bochicchio, H. Deo, et al. 2005. "Radon in Homes and Risk of Lung Cancer: Collaborative Analysis of Individual Data from 13 European Case-Control Studies." *BMJ* 330 (7485): 223–26. <https://doi.org/10.1136/bmj.38308.477650.63>.
- [5] Darby, S., D. Hill, H. Deo, A. Auvinen, J.M. Barros-Dios, H. Baysson, F. Bochicchio, et al. 2006. "Residential Radon and Lung Cancer--Detailed Results of a Collaborative Analysis of Individual Data on 7148 Persons with Lung Cancer and 14,208 Persons without Lung Cancer from 13 Epidemiologic Studies in Europe." *Scandinavian Journal of Work Environment and Health* 32 (Suppl 1): 1–83. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16538937/>.
- [6] Hsu, Wan Ling, Dale L. Preston, Midori Soda, Hiromi Sugiyama, Sachiyo Funamoto, Kazunori Kodama, Akiro Kimura, et al. 2013. "The Incidence of Leukemia, Lymphoma and Multiple Myeloma among Atomic Bomb Survivors: 1950–2001." *Radiation Research* 179 (3): 361–82. <https://doi.org/10.1667/RR2892.1>.
- [7] Jacob, P., J. Kaiser, and A. Ulanowski. 2013. "ProZES – a Tool for Assessment of Assigned Share of Radiation in Probability of Cancer Development." www.bfs.de/prozes.
- [8] Kocher, David C., A Iulian Apostoaei, Russell W. Henshaw, F Owen Hoffman, Mary K. Schubauer-Berigan, Daniel O. Stancescu, Brian A. Thomas, John R. Trabalka, Ethel S. Gilbert, and Charles E. Land. 2008. "Interactive RadioEpidemiological Program (IREP): A Web-Based Tool for Estimating Probability of Causation/Assigned Share of Radiogenic Cancers." *Health Physics* 95 (1): 119–47. <https://doi.org/10.1097/01.HP.0000291191.49583.f7>.
- [9] Kreuzer, M, N Fenske, M Schnelzer, and L Walsh. 2015. "Lung Cancer Risk at Low Radon Exposure Rates in German Uranium Miners." *British Journal of Cancer* 113: 1367–69.
- [10] Kreuzer, M, C Sobotzki, M Schnelzer, and N Fenske. 2018. "Factors Modifying the Radon-Related Lung Cancer Risk at Low Exposures and Exposure Rates among German Uranium Miners." *Radiation Research* 189: 165–76.
- [11] Krewski, Daniel, Jay H. Lubin, Jan M. Zielinski, Michael Alavanja, Vanessa S. Catalan, R William Field, Judith B. Klotz, et al. 2005. "Residential Radon and Risk of Lung Cancer." *Epidemiology* 16 (2): 137–45. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000152522.80261.e3>.
- [12] Krewski, Daniel, Jay H. Lubin, Jan M. Zielinski, Michael Alavanja, Vanessa S. Catalan, R. William Field, Judith B. Klotz, et al. 2006. "A Combined Analysis of North American Case-Control Studies of Residential Radon and Lung Cancer." *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A* 69 (7–8): 533–97. <https://doi.org/10.1080/15287390500260945>.
- [13] Leuraud, Klervi, David B. Richardson, Elisabeth Cardis, Robert D. Daniels, Michael Gillies, Jacqueline A. O'Hagan, Ghassan B. Hamra, et al. 2015. "Ionising Radiation and Risk of Death from Leukaemia and Lymphoma in Radiation-Monitored Workers (INWORKS): An

International Cohort Study." *The Lancet Haematology* 2 (7): 10–15.
[https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00094-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00094-0).

- [14] Lubin, Jay H., Zuo Yuan Wang, John D. Boice, Zhao Yi Xu, William J. Blot, Long de Wang, and Ruth A. Kleinerman. 2004. "Risk of Lung Cancer and Residential Radon in China: Pooled Results of Two Studies." *International Journal of Cancer* 109 (1): 132–37.
<https://doi.org/10.1002/ijc.11683>.
- [15] Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, Hamra GB, Haylock R, Laurier D, Leuraud K, Moissonnier M, Schubauer-Berigan MK, Thierry-Chef I, Kesminiene A. 2015 "Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retro-spective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS)." *BMJ* 351:h5359 (Erratum in: *BMJ* 351:h6634)
- [16] Ojha, J, I Dyagil, SC Finch, RF Reiss, AJ de Smith, S Gonseth, M Zhou, et al. 2018. "Genomic Characterization of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) in Radiation-Exposed Chornobyl Cleanup Workers." *Environmental Health* 17 (43).
- [17] SSK. 2017. Band 43: Berechnungsgrundlage Für Die Ermittlung von Körper-Äquivalentdosen Bei Äußerer Strahlenexposition. 3. Auflage.
https://www.ssk.de/SharedDocs/Publikationen/VeroeffentlichungenderSSK/Band_43_neu.html
- [18] Ulanowski, A., M. Eidemüller, D. Güthlin, J.C. Kaiser, E. Shemiakina, and P. Jacob. 2016. "ProZES – a Tool for Assessment of Assigned Share of Radiation in Probability of Cancer Development (Part II)." Neuherberg. www.bfs.de/prozes.
- [19] Ulanowski, Alexander, Elena Shemiakina, Denise Güthlin, Janine Becker, Dale Preston, A Iulian Apostoaei, F Owen Hoffman, Peter Jacob, Jan Christian Kaiser, and Markus Eidemüller. 2020. "ProZES: The Methodology and Software Tool for Assessment of Assigned Share of Radiation in Probability of Cancer Occurrence." *Radiation and Environmental Biophysics*.
<https://doi.org/10.1007/s00411-020-00866-7>.
- [20] Zablotska, LB, D Bazyka, JH Lubin, N Gudzenko, MP Little, M Hatch, S Finch, et al. 2013. "Radiation and the Risk of Chronic Lymphocytic and Other Leukemias among Chornobyl Cleanup Workers." *Environ Health Perspect* 121: 59:65.

9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 4-1: Berechnungsweise von ProZES	9
Abbildung 5-1: Wahrscheinlichkeit (Median) der Gesamt-Zusammenhangswahrscheinlichkeit Z_{total} , dass mindestens einer von zwei Krebsfällen durch Strahlung verursacht wurde, in Abhängigkeit der einzelnen Zusammenhangswahrscheinlichkeiten (Median) Z_1 und Z_2	12
Abbildung 5-2: Oberfläche ProZES	13
Abbildung 6-1 Beispielhafte Darstellung des Einflusses des quadratischen Terms der Geburtskohorte auf die Baseline für die Gruppe HEM3 ERR-TLS mit $\beta = -0,208$	16
Abbildung 7-1: Grafische Oberfläche von ProZES mit Registerkarte „Risikodarstellung“	28
Abbildung 7-2 Grafische Oberfläche von ProZES mit grafischer Darstellung der Zusammenhangswahrscheinlichkeit	29
Abbildung 7-3 Eingabemaske der Strahlenexposition von ProZES	30
Abbildung 7-4 Warnhinweis für die Eingabe einer Dosis größer als 4000 mSv.....	30
Abbildung 7-5 Icons für Pop-Up-Hilfen	31
Abbildung 7-6 Beispiel für Pop-Up-Hilfe	31

10. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 5-1: Geschätzte Parameter β_i mit Standardfehlern σ_i für die Risikomodelle MM	10
Tabelle 6-1: Hämatopoetische maligne Krankheiten in ProZES	14
Tabelle 6-2: Geschätzte Parameter β_i mit Standardfehlern σ_i der Risikofunktionen HEM1.....	17
Tabelle 6-3: Geschätzte Parameter β_i mit Standardfehler σ_i der Risikofunktionen HEM2.....	18
Tabelle 6-4: Geschätzte Parameter β_i mit Standardfehlern σ der Risikofunktionen HEM3	19
Tabelle 6-5: Geschätzte Parameter β_i mit Standardfehlern σ_i der Risikofunktion HEM4.....	21
Tabelle 6-6: Geschätzte Parameter mit Standardfehlern zu Modell 1 und 2 für Lungenkrebs nach Radonexposition im Bergbau.	23