



Bundesamt
für Strahlenschutz

Erläuterungen zu in ProZES nicht berücksichtigten Erkrankungen

BfS-58/24

Maria Schnelzer
Markus Eidemüller
Janine Becker
Felix Heinzl
Peter Scholz-Kreisel

Bundesamt für Strahlenschutz
Fachgebiet Strahlenepidemiologie und -risikobewertung

prozes@bfs.de

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

Bitte beziehen Sie sich beim Zitieren dieses Dokumentes immer auf folgende URN:

urn:nbn:de:0221-2024042643443

April/2024

Inhalt

1	Einführung	4
2	Abschätzung der Verursachungswahrscheinlichkeit in ProZES	4
3	Erläuterungen zu Erkrankungen, die in ProZES nicht berücksichtigt sind	8
3.1	Nicht berücksichtigte Krebserkrankungen	8
3.1.1	Expositionen durch Radon und seine Folgeprodukte und andere Krebsarten als Lungenkrebs	8
3.1.2	Malignes Melanom	9
3.1.3	In-situ-Neubildungen, Neubildungen unsicheren oder unbekanntem Verhaltens und Myelodysplastisches Syndrom	10
3.2	Andere Erkrankungen als Krebs	11
3.2.1	Krankheiten des Kreislaufsystems	11
3.2.2	Katarakt (Grauer Star)	12
3.2.3	Benigne Tumoren	12
4	Literatur	13

1 Einführung

In Verfahren zur Anerkennung von Berufskrankheiten ist bei Personen, die beruflich Kontakt zu ionisierender Strahlung hatten, von zentraler Bedeutung, wie wahrscheinlich es ist, dass ihre Erkrankung auf diese vorangegangene berufliche Exposition zurückgeht. Das Programm ProZES¹ (https://www.bfs.de/DE/themen/ion/service/prozes/prozes_node.html) liefert Schätzwerte für diese Verursachungswahrscheinlichkeit für die meisten Arten von Krebserkrankungen. Es gibt jedoch Erkrankungen und Expositionssituationen, für die ProZES keine Verursachungswahrscheinlichkeit berechnen kann. Hierzu liefert das vorliegende Dokument Erläuterungen.

Dass ionisierende Strahlung Gesundheitsschäden hervorrufen kann, ist wissenschaftlich gut belegt (z. B. IARC 2012). Schäden können entstehen, wenn die durch die Strahlung transportierte Energie auf den menschlichen Körper trifft und vom Gewebe aufgenommen wird. Dort kann sie vielfältige Wirkungen hervorrufen. Zum einen kann sie im exponierten Gewebe oder Organ Zellen abtöten oder in ihrer Funktion stark beeinträchtigen. Zum anderen kann sie die DNA einer Zelle verändern, ohne dass die Zelle abstirbt. Übersteigt im ersten Fall die Anzahl der abgetöteten oder in ihrer Funktion stark beeinträchtigten Zellen ein bestimmtes Ausmaß, manifestiert sich klinisch eine Schädigung. Solche Schädigungen werden als Gewebereaktionen bezeichnet oder auch als deterministische Effekte (siehe z. B. ICRP 2007). Zu ihnen zählen zum Beispiel das akute Strahlensyndrom, Hautrötungen, Haarausfall oder Sterilität. Sie treten nur nach sehr hohen Strahlendosen auf, die im beruflichen Kontext normalerweise nicht vorkommen. Im zweiten Fall kann die Veränderung der DNA später zu Krebs führen, wenn eine somatische Zelle betroffen ist, oder zu Gesundheitsschäden bei den Nachkommen, wenn eine Keimzelle betroffen ist. Diese Schädigungen werden als stochastische Effekte bezeichnet. Daneben gibt es auch Gesundheitsschäden, die auf Strahlung zurückgeführt werden, die zurzeit keiner dieser Kategorien eindeutig zugeordnet werden können (ICRP 2007, UNSCEAR 2015). Hierzu zählen zum Beispiel Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Katarakte.

Strahlenbedingte Krebserkrankungen treten erst Jahre oder Jahrzehnte nach der Strahleneinwirkung auf. Da sie als Folge der fehlerhaften Reparatur der DNA einer Zelle entstehen können, geht man davon aus, dass bereits aus einer geschädigten Zelle eine Krebserkrankung resultieren kann. Daher gibt es für sie nach heutigem Kenntnisstand keine Schwellendosis. Die Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens ist bei kleinen Strahlendosen sehr klein und nimmt mit der Höhe der Strahlendosis zu. Belegt ist durch Beobachtungen aus epidemiologischen Studien eine Erhöhung des Krebsrisikos bei Erwachsenen nach Strahlendosen ab etwa 50-100 mSv (siehe z. B. SSK 2023a). Die Auftretenswahrscheinlichkeit unterscheidet sich für verschiedene Arten von Krebserkrankungen und sie variiert auch mit den Expositionsbedingungen und den Eigenschaften der exponierten Person, insbesondere deren Alter und Geschlecht.

Auch wenn für viele Krebsarten belegt ist, dass ionisierende Strahlung ihre Auftretenswahrscheinlichkeit erhöhen kann, gibt es beim individuellen Auftreten dieser Erkrankungen keine Möglichkeit, eindeutig festzustellen, ob die Erkrankung bei dieser Person auf die Strahlenexposition zurückzuführen ist oder ob sie aus anderen Gründen entstanden ist. Es gibt zum Beispiel kein klinisches Merkmal für die Verursachung durch Strahlung. Nur die Wahrscheinlichkeit, dass die Erkrankung durch die vorangegangene Strahlenexposition verursacht worden ist, lässt sich abschätzen.

2 Abschätzung der Verursachungswahrscheinlichkeit in ProZES

Im Gegensatz zum einzelnen Erkrankungsfall lässt sich das gehäufte Auftreten von Krebserkrankungen innerhalb von großen Gruppen von strahlenexponierten Personen in entsprechenden Studien auf die Strahlenexposition zurückführen. Falls eine geeignete Datenbasis vorliegt, lässt sich so der Zusammenhang

¹ Programm zur Berechnung der Zusammenhangswahrscheinlichkeit zwischen einer Erkrankung und einer Strahlenexposition

zwischen Strahlendosis und Erkrankungswahrscheinlichkeit quantifizieren. Auf dieser Basis ist es möglich, mittels eines statistischen Ansatzes mit Hilfe von Risikomodellen die Wahrscheinlichkeit abzuschätzen, dass die Krebserkrankung einer bestimmten Person auf eine vorangegangene Strahlenexposition zurückgeht. Dabei wird angenommen, dass das strahlenbedingte Erkrankungsrisiko bei dieser Person das gleiche ist wie die relative Erkrankungshäufigkeit, die in einer Population ähnlich exponierter Individuen beobachtet worden ist (UNSCEAR 2015). Dieser Ansatz wird für die Abschätzung der Verursachungswahrscheinlichkeit in ProZES verwendet.

Die meisten der in ProZES verwendeten Risikomodelle wurden speziell für das Programm entwickelt. Voraussetzung für die Entwicklung eines solchen Risikomodells ist das Vorliegen einer geeigneten Datenbasis aus aussagekräftigen epidemiologischen Studien an strahlenexponierten Personen. Prinzipiell wäre es wünschenswert, dass sich die Expositionssituationen der Studien, die zur Entwicklung der Risikomodelle dienen, und die Expositionssituationen der Personen, für die die Verursachungswahrscheinlichkeiten berechnet werden sollen, möglichst ähnlich sind. Es existieren jedoch nicht für alle Arten von Expositionssituationen und Erkrankungen Studien, die es ermöglichen, robuste Risikomodelle zu entwickeln. Die Kohortenstudie zu den Überlebenden der Atombombenabwürfe in Japan 1945 (Life Span Study, LSS) ist die mit Abstand wichtigste Studie, um verlässliche organspezifische Krebsrisiken im Zusammenhang mit externer Strahlenexposition abzuschätzen. Bei der Strahlenexposition in dieser Kohorte handelt es sich um eine akute Exposition gegenüber Gamma-Strahlung und Neutronen. Neuere Studien sprechen dafür, dass sich die Strahlenrisiken aus den Studien zu dieser Kohorte auf Expositionssituationen, in denen die Personen über einen längeren Zeitraum relativ niedrigen Expositionen durch externe Strahlung ausgesetzt waren, übertragen lassen (Hauptmann et al. 2020, Leuraud et al. 2015, Richardson et al. 2023). Die Verwendung von auf Basis der LSS entwickelten Risikomodellen auf Situationen mit interner Strahlenbelastung, wie zum Beispiel Exposition gegenüber Radon und seinen Folgeprodukten, ist jedoch problematisch. Die Risikomodelle für die Berechnung der Verursachungswahrscheinlichkeit von Lungenkrebs durch Radon in ProZES basieren auf Studien zu Radon in Wohnräumen (Darby et al. 2005, 2006) oder Uranbergwerken (Kreuzer et al. 2015).

Zurzeit ist die Anwendung von ProZES auf Krebserkrankungen beschränkt und zwar auf solche, für die auf Basis von epidemiologischen Studien entsprechende Risikomodelle entwickelt werden konnten. Voraussetzung für robuste Modelle ist eine ausreichende Anzahl an Fällen in diesen Kohorten. Daher konnten solche Modelle nur für häufige Krebsarten entwickelt werden. Für seltenere Krebsarten wurden Risikomodelle für Gruppen von Krebsarten erstellt. Kriterien für die Gruppierung waren, dass die Hintergrundraten sich in ähnlicher Weise mit dem Alter verändern und dass die Krebsarten in einer Gruppe funktional bzw. physiologisch zusammenhängen. Zudem sollten die strahlenbedingten zusätzlichen relativen Risiken für die verschiedenen Krebsarten innerhalb der Fehlergrenzen konsistent sein. Damit ergaben sich die in den Tabellen 2-1 und 2-2 dargestellten Gruppen.

Tabelle 2-1 Gruppierung von malignen Tumoren in ProZES

Name des Modells in ProZES	Organe und Gruppen von Organen (ICD-10-Kodierung)
STOMACH	Magen (C16)
COLON	Dickdarm (C18)
LUNG	Lunge und Luftröhre (C33, C34)
BREAST	weibliche Brust (C50)
THYROID	Schilddrüse (C73)
DIG	Mundhöhle (C00 – C14), Speiseröhre (C15), Dünndarm (C17), Enddarm (C19 – C21), Leber (C22), Gallenblase (C23, C24), Bauchspeicheldrüse (C25), andere Verdauungsorgane (C26, C48)
URI	Nieren (C64), Nierenbecken und Harnleiter (C65, C66), Harnblase (C67), andere Harnwege (C68)
GNF1	Gebärmutterhals (C53)
GNF2	Gebärmutter/Korpus (C54), Gebärmutter/nicht spezifiziert (C55), Eierstöcke (C56), andere weibliche Genitalorgane (C51, C52, C57, C58)
GNM	Prostata (C61), andere männliche Genitalien (C60, C63)
BCNS	Augen (C69), Gehirn und ZNS (C70 - C72)
SKIN	nicht-melanotischer Hautkrebs (C44)
REM	Nasenhöhle (C30, C31), Kehlkopf (C32), Thymus (C37), Herz und sonstige intrathorakale Organe (C38, C39), Knochen (C40, C41), Bindegewebe (C45 - C47, C49), Hoden (C62), Nebennieren (C74), andere endokrine Organe (C75, C76)

Tabelle 2-2 Gruppierung von Krebserkrankungen des blutbildenden Systems in ProZES

Name des Modells in ProZES	zugehörige Subtypen (ICD-10-Kodierung)
ALL	Akute lymphoblastische Leukämie (ALL, C91.0), prolymphozytäre Leukämie vom B-Zell-Typ (C91.3), Prolymphozyten-Leukämie vom T-Zell-Typ (C91.6), Sonstige Lymphatische Leukämie (C91.7), Reifzellige B-ALL vom Burkitt-Typ (C91.8), lymphatische Leukämie/nicht spezifiziert (C91.9)
LYM	Hodgkin-Lymphom (C81), Non-Hodgkin-Lymphom (C82, C83, C85, C86), Lymphom der peripheren und kutanen T-Zellen (C84), maligne immunproliferative Erkrankung (C88), chronische lymphoblastische Leukämie (CLL, C91.1), Haarzellenleukämie (C91.4)
AML	Akute myeloische Leukämie (AML, C92.0), subakute myeloische Leukämie (C92.2), myeloisches Sarkom (C92.3), akute Promyelozyten-Leukämie (C92.4), akute myelomonozytäre Leukämie (C92.5), akute myeloische Leukämie mit 11q23-Abnormität (C92.6), sonstige myeloische Leukämie (C92.7), akute myeloische Leukämie mit multilineärer Dysplasie (C92.8), myeloische Leukämie n. n. bez. (C92.9), monozytäre Leukämie (C93), sonstige Leukämien näher bezeichneten Zelltyps (C94), Leukämie nicht näher bezeichneten Zelltyps (C95), Sonstige und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes (C96)
CML	Chronische myeloische Leukämie (CML, C92.1)
MM	Plasmozytom/Multiples Myelom (C90)

Für eine Reihe von anderen Erkrankungen als Krebs gibt es ebenfalls belastbare Hinweise darauf, dass sich die Wahrscheinlichkeit für ihr Auftreten zumindest nach hohen Strahlendosen erhöht. Allerdings ist bei diesen die Unsicherheit hinsichtlich der Form der Dosis-Wirkungsbeziehung – vor allem im niedrigen und moderaten Dosisbereich - sehr groß. Dies gilt zum Beispiel für Kreislauferkrankungen und Katarakte (Little et al. 2021, Little et al. 2023a).

Nach hohen akuten Dosen treten sogenannte deterministische Gewebeschäden auf. Im Unterschied zu Krebserkrankungen erlauben bei diesen Strahlenschäden das klinische Bild der Schädigung, Charakteristika der Expositionssituation sowie das zeitliche Verhältnis von Exposition und Auftreten der Schädigung häufig eine relativ eindeutige Bestimmung des Zusammenhangs zwischen Strahlenexposition und Gesundheitsschaden (IAEA ILO WHO 2010, UNSCEAR 2015). Laut ICRP (2007) gibt es kein Gewebe, bei dem klinisch relevante funktionelle Einschränkungen bei absorbierten Strahlendosen bis zu etwa 100 mGy auftreten. Für die meisten Arten dieser Schädigungen liegt die Schwelle bei mindestens 500 mGy oder deutlich höher. Die in ProZES verwendete Methodik ist für diese Arten von Gesundheitsschäden nicht geeignet.

Damit für eine Erkrankung die Verursachungswahrscheinlichkeit in ProZES berechnet werden kann, müssen folgende Bedingungen erfüllt sein:

1. Es liegt ausreichend Evidenz dafür vor, dass ionisierende Strahlung die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Erkrankung erhöht.
2. Es liegt eine Datenbasis aus epidemiologischen Studien mit strahlenexponierten Personen vor, die es erlaubt, den quantitativen Zusammenhang zwischen Strahlenexposition und Erkrankungsrisiko zu modellieren.

Im Folgenden wird der wissenschaftliche Stand bezüglich des Zusammenhangs zwischen ionisierender Strahlung und Erkrankungen, die nicht in ProZES berücksichtigt werden, kurz zusammengefasst und es werden Hinweise auf weiterführende Informationen gegeben.

3 Erläuterungen zu Erkrankungen, die in ProZES nicht berücksichtigt sind

3.1 Nicht berücksichtigte Krebserkrankungen

3.1.1 Expositionen durch Radon und seine Folgeprodukte und andere Krebsarten als Lungenkrebs

ProZES erlaubt hinsichtlich von Exposition durch Radon und seine Folgeprodukte (im Folgenden kurz Radonexposition) nur eine Abschätzung der Verursachungswahrscheinlichkeit für Lungenkrebs. Für andere Krebserkrankungen ist eine Abschätzung der Verursachungswahrscheinlichkeit mit ProZES nicht möglich, weil es nach aktuellem wissenschaftlichem Stand keine eindeutigen Belege für eine Erhöhung des Risikos für diese Krebsarten durch Radonexposition gibt. Dies wird im Folgenden genauer ausgeführt.

Radon-222 (im folgenden Radon) ist ein radioaktives Gas, das als Teil der Zerfallsreihe von Uran-238 in der Erde entsteht. Gemeinsam mit anderen Bodengasen gelangt es durch Strömungen und Diffusion aus dem Boden an die Erdoberfläche und wird in die Atmosphäre freigesetzt. Aus dem Boden kann es über undichte Stellen im Mauerwerk oder Leitungsdurchführungen in Gebäude gelangen und sich dort ansammeln. Erhöhte Radonkonzentrationen können auch auftreten in Anlagen der Wassergewinnung, -aufbereitung und -verteilung, untertägigen Bergwerken, Besucherbergwerken, Schächten und Höhlen sowie bei Tunnelbauarbeiten.

Beim Zerfall von Radon entstehen verschiedene ebenfalls radioaktive Folgeprodukte, unter anderem kurzlebige Isotope von Polonium, Wismut und Blei. Radon und seine Zerfallsprodukte können mit der Atemluft in den Atemtrakt gelangen. Während Radon selbst größtenteils wieder ausgeatmet wird, lagern sich die kurzlebigen Zerfallsprodukte im Atemtrakt an und zerfallen dort vollständig. Die dabei entstehende energiereiche Alphastrahlung trifft dann die strahlenempfindlichen Zellen der Lunge. Aufgrund der hohen biologischen Wirksamkeit dieser Alphastrahlung kann es zu einer Schädigung der Zellen und schließlich zu einer Lungenkrebserkrankung kommen.

Für andere Organe und Gewebe ist die Dosis üblicherweise mindestens um den Faktor 10 geringer als für die Lunge (UNSCEAR 2006). Aus dosimetrischen Gesichtspunkten ist daher davon auszugehen, dass das radonbedingte Risiko für andere Krebsarten als Lungenkrebs deutlich kleiner ist als das Lungenkrebsrisiko. Es gibt eine Vielzahl von epidemiologischen Studien, die den Zusammenhang zwischen Radonexposition und dem zusätzlichen Risiko für andere Krebserkrankungen als Lungenkrebs untersuchten. Umfassende Bewertungen der Studienlage durch UNSCEAR (2009), die WHO (2009) und die ICRP (2010) kommen übereinstimmend zu dem Schluss, dass es keine überzeugenden, konsistenten Belege dafür gibt, dass Radon das Risiko für andere Krebserkrankungen als Lungenkrebs erhöht. Auch nach der Veröffentlichung dieser Bewertungen ist bisher keine Studie erschienen, die einen überzeugenden Beleg für einen Zusammenhang liefern würde. Ein 2021 erschienener systematischer Review zu epidemiologischen Studien zum Zusammenhang zwischen beruflicher Radonexposition oder Radonexposition in Innenräumen und anderen Krebsarten als Lungenkrebs zieht das Fazit, dass die verfügbaren Studien nicht konsistent für ein erhöhtes Risiko sprechen (Mozzoni et al. 2021). Zum gleichen Ergebnis kommt ein 2022 veröffentlichter Review-Artikel zu Studien zum Zusammenhang zwischen Radonexposition in Wohnräumen und Krebs (Reddy et al. 2022). Die Autoren beider Überblicksartikel weisen jedoch darauf hin, dass dieses Ergebnis auch an methodischen Schwächen der vorliegenden Studien liegen kann. Ein ähnliches Bild ergibt sich in aktuellen Überblicksartikeln zum Zusammenhang zwischen Radonexposition und dem Risiko für Krebs von Mundhöhle und Rachen (Salgado-Espinosa et al. 2015), Nierenkrebs (Chen et al. 2018) und ZNS-Tumoren (Ruano-Ravina et al. 2018).

In Uranbergarbeiter-Kohortenstudien werden die individuellen Expositionen genauer erfasst als in den meisten Studien zu Radon in Innenräumen und sie haben häufig einen deutlich größeren Umfang. Der

große Umfang erlaubt es zum einen, Faktoren, die das radonbedingte Risiko beeinflussen könnten, wie Alter der Exponierten oder zeitliche Charakteristika der Exposition, zu berücksichtigen. Zum anderen ist gerade für die Untersuchung mutmaßlich kleiner Risiken ein großer Studienumfang wichtig. In verschiedenen Kohortenstudien werden zwar nicht statistisch signifikante Anstiege des Risikos mit der Radonexposition für einzelne Krebsarten beobachtet, da sich diesbezüglich aber kein konsistentes Bild über die Uranbergarbeiter-Studien aus den verschiedenen Ländern ergibt, scheinen diese Anstiege eher durch Zufall oder Confounding bedingt zu sein. In der umfangreichsten dieser Uranbergarbeiter-Kohortenstudien – der deutschen Uranbergarbeiter-Kohortenstudie (Wismut-Studie) - wurde ein sehr kleiner statistisch signifikanter Anstieg des Risikos für alle Krebserkrankungen außer Lungenkrebs zusammen mit der Radonexposition beobachtet. Es zeigte sich jedoch für keine der einzelnen Krebserkrankungen ein statistisch signifikanter Anstieg mit der Radonexposition (Kreuzer et al. 2008). Diese Studie ist auch Teil des weltweiten Pooling-Projektes PUMA (Pooled Uranium Miners Analysis), in dem zahlreiche Uranbergarbeiter-Kohortenstudien aus verschiedenen Ländern (Deutschland, Frankreich, Kanada, Tschechien, UK und USA) gemeinsam ausgewertet werden (Rage et al. 2020). In dieser großen gepoolten Kohorte werden auch die Zusammenhänge zwischen Radon und anderen Krebserkrankungen als Lungenkrebs untersucht, entsprechenden Ergebnisse wurden aber noch nicht veröffentlicht.

Bei der Übertragung von Ergebnissen aus Uranbergarbeiter-Studien auf die Exposition der Allgemeinbevölkerung durch Radon in Innenräumen ist jedoch eine gewisse Vorsicht geboten. So ist unklar, welche Rolle andere im Bergbau vorhandene Risikofaktoren spielen und inwieweit die Ergebnisse auf Frauen übertragbar sind. Über Krankheiten, die nur bei Frauen auftreten, ist keine Aussage möglich und die Aussagekraft für Erkrankungen mit geringer Letalität ist ebenfalls eingeschränkt, da die meisten Auswertungen aus Uranbergarbeiterstudien auf Mortalitätsdaten beruhen.

Auf Basis dieser Datenlage ist die Entwicklung von Risikomodellen für den Zusammenhang zwischen Radon und anderen Krebserkrankungen als Lungenkrebs für ProZES zurzeit nicht möglich.

3.1.2 Malignes Melanom

Die deutsche Strahlenschutzkommission (SSK) veröffentlichte 2023 eine Stellungnahme zur Risikoabschätzung für Hautkrebs durch ionisierende Strahlung (SSK 2023b). Sie kommt darin zu dem Schluss, dass die vorliegenden Studien zum malignen Melanom (C43) „ganz überwiegend keinerlei Evidenz für eine Dosis-Wirkungs-Beziehung“ zeigen. Zwar sei der Einfluss von Confounding durch UV-Strahlung unklar, aber es sei sehr unwahrscheinlich, dass die fehlende Evidenz auf Confounding durch UV-Strahlung zurückzuführen sei. Die SSK interpretiert daher die vorhandene Datenlage als Evidenz gegen eine Kausalbeziehung.

Die SSK stützt sich dabei auf epidemiologische Studien, bei denen die Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen ionisierender Strahlung und Hautkrebs untersucht wurde und die seit 1990 publiziert wurden. Für das maligne Melanom waren dies 21 Studien. Dabei handelt es sich sowohl um Studien zu Inzidenz als auch um Studien zur Mortalität. Die Studien decken eine große Bandbreite von Expositionen ab. Die meisten dieser Studien untersuchten Expositionen aus dem beruflichen Bereich, sechs davon sind Studien zu Flugpersonal. Dazu kommt eine Studie zur Kohorte der Atombombenüberlebenden und zwei Studien zu Personen, die eine Strahlentherapie erhalten haben. Außerdem untersuchten drei der 21 Studien den Zusammenhang zwischen Radonexposition und dem malignen Melanom.

Laut Bewertung der SSK liefern 16 dieser Studien (Austin et al. 1997, Azizova et al. 2018, Bräuner et al. 2015, Cardis et al. 2007, Dreger et al. 2020, Freedman et al. 2003, Haddy et al. 2012, Langner et al. 2004, Metz-Flamant et al. 2013, Moore et al. 1997, Muirhead et al. 2009, Pinkerton et al. 2018, Pukkala et al. 2012, Samson et al. 2011, Sont et al. 2001, Sugiyama et al. 2014) keine Evidenz für einen Zusammenhang zwischen ionisierender Strahlung und dem malignen Melanom, während sich bei vier Studien (Gudmundsdottir et al. 2017, Guérin et al. 2003, Kulich et al. 2011, Vienneau et al. 2017) „eine Andeutung einer positiven Assoziation“ zeigt und bei einer Studie (Pukkala et al. 2002) „ein starker Hinweis auf eine mögliche Dosis-Wirkungs-Beziehung“.

Diese Studie von Pukkala et al. (2002) untersucht bei Piloten aus Dänemark, Finnland, Island, Norwegen und Schweden den Zusammenhang zwischen der abgeschätzten Dosis in mSv und der Inzidenz für verschiedene Krebsarten. Die Autor*innen der Studie vermuten, dass der Anstieg des relativen Risikos für das maligne Melanom mit der geschätzten Dosis auf Confounding durch UV-Strahlung zurückzuführen sein könnte. Ein Indiz dafür wäre zum Beispiel, dass das Risiko für Melanome am Rumpf und den Extremitäten ähnlich erhöht war wie das Risiko für Melanome am Kopf und Hals. Auch die Studie von Gudmundsdottir et al. (2017), die ebenfalls Hinweise auf einen Zusammenhang zeigte, beschäftigt sich mit Krebsinzidenz bei Piloten und deren Zusammenhang mit kosmischer Strahlung. Die SSK stellt in der oben genannten Stellungnahme zu Studien zum Hautkrebsrisiko bei Flugpersonal generell fest, dass „ein erhöhtes Hautkrebsrisiko durch eine erhöhte UV-Exposition in der Freizeit und insbesondere in den Pausenzeiten des Flugpersonals in Ländern mit einer hohen UV-Belastung“ sehr wahrscheinlich sei.

Andere Studien, die laut SSK-Stellungnahme „eine Andeutung einer positiven Assoziation“ zeigen, untersuchen das Risiko nach Strahlentherapie (Guérin et al. 2003) bzw. den Zusammenhang mit Radonexposition (Vienneau et al. 2017, Kulich et al. 2011). Guérin et al. (2003) finden eine Erhöhung des Risikos für das maligne Melanom nach Strahlentherapie in der Kindheit nach lokalen Dosen von über 15 Gy. Vienneau et al. (2017) beobachteten in der Bevölkerung der Schweiz einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Risiko an einem malignen Melanom zu versterben und der Radonexposition am Wohnort. Die relativ ungenaue Abschätzung der UV-Exposition - dem wichtigsten Risikofaktor für das maligne Melanom - in der Studie wie auch der Radonexposition schränken die Aussagekraft der Studie jedoch ein. Eine ausführliche Bewertung der Studie finden Sie unter <https://www.bfs.de/DE/bfs/wissenschaft-forschung/natuerlich-ion/stellungnahmen/radon-hautkrebs.html>. Eine Folgestudie mit verlängertem Beobachtungszeitraum, die 2022 erschien (Boz et al. 2022), bestätigte in etwa die Ergebnisse von Vienneau et al. (2017), wobei der Zusammenhang jedoch nicht mehr signifikant ist. Bei Kulich et al. (2011) war das relative Risiko für das maligne Melanom bei tschechischen Uranbergarbeitern mit einer kumulativen Radonexposition von 180 WLM im Vergleich zu 3 WLM deutlich – aber nicht statistisch signifikant - erhöht. Das Risiko konnte jedoch in der Studie nur sehr ungenau abgeschätzt werden.

Eine Überblicksarbeit aus dem Jahr 2001 (Shore 2001), die auch ältere Studien berücksichtigt, kommt ebenfalls zu dem Schluss, dass ionisierende Strahlung zumindest bei niedrigen bis moderaten Strahlendosen keine malignen Melanome verursacht.

3.1.3 In-situ-Neubildungen, Neubildungen unsicheren oder unbekanntem Verhaltens und Myelodysplastisches Syndrom

Zum Zusammenhang zwischen ionisierender Strahlung und In-situ-Neubildungen oder Neubildungen unsicheren oder unbekanntem Verhaltens existieren unseres Wissens keine Daten, die eine Bewertung erlauben würden.

Eine Ausnahme stellt das Myelodysplastische Syndrom (MDS, ICD-10: D46) dar. Das myelodysplastische Syndrom umfasst eine Gruppe von Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks. MDS geht einher mit einem erhöhten Risiko für eine akute myeloische Leukämie (AML).

Die umfassendste Studie zu Strahlenrisiken für MDS wurde von Iwanaga et al. (2011) durchgeführt. In dieser Studie wurden die Überlebenden des Atombombenabwurfs von Nagasaki mit einem Follow-up von 1985-2004 untersucht. Es wurden zwei Kohorten gebildet: Eine Kohorte mit 64.026 Personen und 151 MDS Fällen aus Nagasaki mit Information zur Entfernung zum Epizentrum des Abwurfs, aber ohne Dosisinformation. Die zweite Kohorte wurde aus Mitgliedern der Life Span Study (LSS) in Nagasaki gebildet. Für diese 22.245 Personen mit 47 MDS Fällen lagen Dosisinformationen vor. Das mediane Alter bei Exposition der ersten (zweiten) Kohorte lag bei 18,5 (16,5) Jahren, das mediane Alter bei MDS Diagnose bei 71,0 (72,4) Jahren. Eine Analyse des MDS Risikos ergab konsistent in beiden Kohorten, dass das Risiko mit geringerer Entfernung zum Epizentrum bzw. mit zunehmender Dosis anstieg. Für die LSS Kohorte wurde ein zusätzliches relatives Risiko pro Dosis von $ERR=4,3$ (95%KI: 1,6 – 9,5) Gy^{-1} bestimmt. Die Erhöhung des Strahlenrisikos war statistisch signifikant ($p<0.001$). Das Risiko stieg linear mit der Dosis an. Ein linear-quadratisches Modell ergab keine Verbesserung der Anpassung, jedoch war die Aussagekraft aufgrund der

geringen Anzahl an Fällen beschränkt. Es gab Hinweise darauf, dass Personen, die in jungen Jahren (<20 Jahre) exponiert wurden, höhere Risiken aufweisen als Personen, die später exponiert wurden. Bei der Studie ist zu berücksichtigen, dass das Follow-up erst 40 Jahre nach Exposition anfängt, da es vor 1985 keine systematische Klassifikation von MDS gab. Daher beziehen sich die Aussagen auf Personen, bei denen mindestens 40 Jahre zwischen Exposition und Krebs liegen. Zusammengefasst liefert die Studie starke Hinweise, dass Strahlung zu einem Anstieg von MDS führt, der auch noch viele Jahre nach Exposition vorhanden ist.

Weitere Studien zu MDS weisen nur geringe Fallzahlen auf, so dass kein eigenes Risiko für MDS bestimmt werden konnte und MDS in diesen Studien daher mit AML kombiniert wurde (Little et al. 2018b, 2023b). Es gibt Hinweise auf eine Erhöhung von MDS nach Strahlentherapie, allerdings ist die Datenlage uneinheitlich. Eine Diskussion und weiterführende Referenzen finden sich in der Arbeit von Mukherjee et al. (2014). Insgesamt erlaubt die Datenlage zurzeit nicht die Entwicklung eines adäquaten Modells für ProZES.

3.2 Andere Erkrankungen als Krebs

3.2.1 Krankheiten des Kreislaufsystems

Die internationale Strahlenschutzkommission ICRP stuft 2012 Kreislauferkrankungen als eine wichtige Spätfolge von Strahlenexposition ein (ICRP 2012). Für Patienten nach Strahlentherapie ist eine entsprechende Risikoerhöhung gut belegt. Die umfassendste Studie ist Darby et al. 2013, bei der ein zusätzliches relatives Risiko von 0,074 (95%KI: 0,029; 0,145) Gy⁻¹ für schwerwiegende Herzerkrankungen nach Brustkrebstherapie hergeleitet wurde. Jedoch zeigen auch eine Vielzahl von weiteren Studien eine Erhöhung des Strahlenrisikos von Herzerkrankungen, die konsistent mit den Resultaten von Darby sind (Simonetto et al. 2021). Diese Ergebnisse beruhen auf Strahlendosen, wie sie üblicherweise bei Anwendungen von Strahlentherapie anfallen. Ob Organdosen unterhalb von 0,5 Gy das Risiko erhöhen würden, sei laut ICRP (2012) jedoch unklar. Das gälte unabhängig davon, ob es sich um akute oder über die Zeit verteilte Strahlendosen handeln würde.

Eine Erhöhung des Risikos für Kreislauferkrankungen war auch bei den Überlebenden der Atombombenabwürfe in Japan beobachtet worden (Schöllnberger et al. 2018, Shimizu et al. 2010). Seither sind in einer Reihe von Studien mit relativ niedrigen Strahlendosen erhöhte Risiken für Kreislauferkrankungen beobachtet worden, zum Beispiel bei Nukleararbeitern (Azizova et al. 2022a, Azizova et al. 2022b, Azizova et al. 2023, Gillies et al. 2017, Simonetto et al. 2014, Simonetto et al. 2015). Die Befunde unterscheiden sich für die verschiedenen Subtypen von Kreislauferkrankungen und es gibt auch Unterschiede zwischen dem Erkrankungs- und dem Sterberisiko. Einen aktuellen Überblick hierzu gibt Hamada (2023).

Ein systematischer Überblick mit einer Metaanalyse aus dem Jahr 2023 (Little et al. 2023a), bei dem 93 epidemiologische Studien berücksichtigt wurden, unterstützt die Annahme eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen Strahlenexposition und den meisten Arten von Kreislauferkrankungen bei hohen Dosen und in geringerem Ausmaß auch bei niedrigen Strahlendosen. Die Ergebnisse von Little et al. (2023a) deuten darauf hin, dass niedrige Strahlendosen und Dosisraten mit einem höheren Risiko pro Dosisseinheit einhergehen könnten als hohe akute Strahlendosen (siehe auch Auvinen 2023). Die Unterschiedlichkeit der Studien, die in den Überblick eingingen, erschwert jedoch die Interpretation des Gesamtergebnisses.

Eine eingehende Bewertung des Zusammenhangs zwischen Strahlenexposition und Kreislauferkrankungen erstellt zurzeit der Wissenschaftliche Ausschuss der Vereinten Nationen zur Untersuchung der Auswirkungen atomarer Strahlung (UNSCEAR). Dieser Bericht soll voraussichtlich 2025 erscheinen. Auch eine Arbeitsgruppe der Internationalen Strahlenschutzkommission (ICRP) befasst sich zurzeit mit den Auswirkungen ionisierender Strahlung auf das Kreislaufsystem

(https://www.icrp.org/icrp_group.asp?id=185). In Anbetracht der im Moment bestehenden großen Unsicherheit hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen niedrigen Strahlendosen und den verschiedenen Arten von Kreislauferkrankungen werden die Ergebnisse dieser wissenschaftlichen Bewertungen abgewartet, bevor ein entsprechendes Risikomodell für ProZES entwickelt wird.

3.2.2 Katarakt (Grauer Star)

Die Augenlinse zählt zu den strahlenempfindlichsten Geweben des Körpers (Hamada 2023). Bereits kurz nach der Entdeckung der Röntgenstrahlung wurde beobachtet, dass ionisierende Strahlung Katarakte, also Trübungen der Augenlinse, verursachen kann (Hamada 2023). Seither wurde der Zusammenhang zwischen ionisierender Strahlung und Katarakten in einer Vielzahl von Studien untersucht (für einen Überblick siehe z. B. Ainsbury et al. 2021). Die Ergebnisse epidemiologischer Studien deuten darauf hin, dass das zusätzliche Strahlenrisiko für Katarakte durch das Geschlecht, das Alter, genetische Faktoren, das Vorhandensein von Begleiterkrankungen wie Diabetes und andere Risikofaktoren wie UV-Strahlung modifiziert wird (Ainsbury et al. 2021, Barnard et al. 2023, Hamada 2023). Außerdem sprechen die Daten aus epidemiologischen Studien dafür, dass sich der Zusammenhang mit ionisierender Strahlung für verschiedene Subtypen von Katarakten unterscheidet. Am besten belegt ist der Zusammenhang mit posterioren subkapsulären Katarakten, während für nukleäre Katarakte nicht eindeutig geklärt ist, ob sie durch Strahlung verursacht werden (siehe z. B. Little et al. 2021).

Trotz des Vorliegens dieser Daten ist die Form der Dosis-Wirkungs-Beziehung unklar. In ihrer aktuellsten Bewertung stuft die internationale Strahlenschutzkommission ICRP (2012) Katarakte als Gewebereaktion ein, für die im Wesentlichen eine Schwellendosis von 0,5 Gy (absorbierte Dosis für die Augenlinse) gilt. Wobei die ICRP in dieser Publikation Aussagen zu einer Schwellendosis nach chronischen Expositionen als schwierig beurteilt. In neueren Auswertungen einer sehr großen Studie zu US-amerikanischen technischen Assistenten in der Radiologie (Little et al. 2018a, Little et al. 2020) wurde jedoch ein signifikantes zusätzliches Risiko für Katarakte nach niedrigeren Strahlendosen bei chronischer Exposition beobachtet (siehe Little et al. 2021). Allerdings beruht diese Studie auf Selbstangaben zu Katarakten in Fragebögen und erlaubt keine Differenzierung nach Katarakttyp. Zudem war die Risikoerhöhung nicht signifikant, wenn bei der Auswertung Kataraktoperationen als Endpunkt verwendet wurden. Insgesamt ist daher festzustellen, dass zurzeit keine Datenbasis existiert, die es erlaubt ein für ProZES geeignetes Risikomodell für Katarakte zu entwickeln. Dies gilt umso mehr, als ein solches Risikomodell sowohl zumindest gut belegte Effektmodifikation als auch Unterschiede im Risiko für verschiedene Typen von Katarakt berücksichtigen sollte.

3.2.3 Benigne Tumoren

Die deutsche Strahlenschutzkommission (SSK) erstellte 2017 eine Stellungnahme zu den Voraussetzungen, unter denen bestimmte benigne Tumoren bei der Begutachtung von Berufserkrankung Nr. 2402 berücksichtigt werden sollten (SSK 2017). Sie kam zu dem Schluss, dass benigne Tumoren durch ionisierende Strahlung ausgelöst werden können. Die derzeitige sehr limitierte Datenlage würde es jedoch nur in seltenen Fällen erlauben, eine Zusammenhangswahrscheinlichkeit zwischen ionisierender Strahlung und einem benignen Tumor im individuellen Fall herzustellen.

Insbesondere betrachtet die SSK in ihrer Stellungnahme Meningeome und Schilddrüsenknoten. Für Meningeome würden epidemiologische Studien einen deutlichen positiven Zusammenhang mit ionisierender Strahlung belegen. Dies ergäben insbesondere Studien zu therapeutischen Strahlenexpositionen in Kindheit und Jugend. Auch in der Kohorte der Atombombenüberlebenden in Japan seien strahlungsassoziierte Meningeomrisiken festgestellt worden, die jedoch nicht statistisch signifikant sind. Die SSK geht von einer Risikoerhöhung für Meningeome im Bereich von einigen hundert Milligray bis zu einigen Gray aus. Für andere benigne Hirntumoren lägen zu wenige Studien für eine Einschätzung der Assoziation vor.

Hinsichtlich Schilddrüsenknoten liegen laut SSK für Expositionen im Erwachsenenalter ebenfalls nicht genügend Studien vor, um Schlussfolgerungen in Bezug auf eine Risikoerhöhung zu erlauben.

Die Erstellung von geeigneten Risikomodellen für ProZES ist auf Basis der dargestellten Datenlage daher zurzeit nicht möglich.

4 Literatur

- Ainsbury EA, Dalke C, Hamada N, Benadjaoud MA, Chumak V, Ginjaume M, Kok JL, Mancuso M, Sabatier L, Struelens L, Thariat J, Jourdain JR (2021) Radiation-induced lens opacities: Epidemiological, clinical and experimental evidence, methodological issues, research gaps and strategy. *Environ Int* 146: 106213. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106213.
- Austin DF, Reynolds P (1997) Investigation of an excess of melanoma among employees of the Lawrence Livermore National Laboratory. *Am J Epidemiol* 145(6): 524-531. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009140.
- Auvinen A (2023) Increased cardiovascular disease risk after exposure to low dose radiation. *BMJ* 380: e074589. DOI: 10.1136/bmj-2022-074589.
- Azizova TV, Bannikova MV, Briks KV, Grigoryeva ES, Hamada N (2023) Incidence risks for subtypes of heart diseases in a Russian cohort of Mayak Production Association nuclear workers. *Radiat Environ Biophys* 62(1): 51-71. DOI: 10.1007/s00411-022-01005-0.
- Azizova TV, Bannikova MV, Grigoryeva ES, Briks KV, Hamada N (2022a) Mortality from various diseases of the circulatory system in the Russian Mayak nuclear worker cohort: 1948-2018. *J Radiol Prot* 42(2) DOI: 10.1088/1361-6498/ac4ae3.
- Azizova TV, Bannikova MV, Grigoryeva ES, Rybkina VL (2018) Risk of malignant skin neoplasms in a cohort of workers occupationally exposed to ionizing radiation at low dose rates. *PLoS One* 13(10): e0205060. DOI: 10.1371/journal.pone.0205060.
- Azizova TV, Moseeva MB, Grigoryeva ES, Hamada N (2022b) Incidence risks for cerebrovascular diseases and types of stroke in a cohort of Mayak PA workers. *Radiat Environ Biophys* 61(1): 5-16. DOI: 10.1007/s00411-022-00966-6.
- Barnard SGR, Hamada N (2023) Individual response of the ocular lens to ionizing radiation. *Int J Radiat Biol* 99(2): 138-154. DOI: 10.1080/09553002.2022.2074166.
- Boz S, Berlin C, Kwiatkowski M, Bochud M, Bulliard JL, Zwahlen M, Rösli M, Vienneau D (2022) A prospective cohort analysis of residential radon and UV exposures and malignant melanoma mortality in the Swiss population. *Environ Int* 169: 107437. DOI: 10.1016/j.envint.2022.107437.
- Bräuner EV, Loft S, Sorensen M, Jensen A, Andersen CE, Ulbak K, Hertel O, Pedersen C, Tjonneland A, Kruger Kjaer S, Raaschou-Nielsen O (2015) Residential Radon Exposure and Skin Cancer Incidence in a Prospective Danish Cohort. *PLoS One* 10(8): e0135642. DOI: 10.1371/journal.pone.0135642.
- Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, Howe G, Kaldor J, Muirhead CR, Schubauer-Berigan M, Yoshimura T, Bermann F, Cowper G, Fix J, Hacker C, Heinmiller B, Marshall M, Thierry-Chef I, Utterback D, Ahn YO, Amoros E, Ashmore P, Auvinen A, Bae JM, Bernar J, Biau A, Combalot E, Deboodt P, Diez Sacristan A, Eklöf M, Engels H, Engholm G, Gulis G, Habib RR, Holan K, Hyvonen H, Kerekes A, Kurtinaitis J, Malke H, Martuzzi M, Mastauskas A, Monnet A, Moser M, Pearce MS, Richardson DB, Rodriguez-Artalejo F, Rogel A, Tardy H, Telle-Lamberton M, Turai I, Usel M, Veress K (2007) The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res* 167(4): 396-416. DOI: 10.1667/rr0553.1.
- Chen B, Yuan TW, Wang AQ, Zhang H, Fang LJ, Wu QQ, Zhang HB, Tao SS, Tian HL (2018) Exposure to Radon and Kidney Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Epidemiological Studies. *Biomed Environ Sci* 31(11): 805-815. DOI: 10.3967/bes2018.108.
- Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, Deo H, Falk R, Forastiere F, Hakama M, Heid I, Kreienbrock L, Kreuzer M, Lagarde F, Makelainen I, Muirhead C, Oberaigner W, Pershagen G, Ruano-Ravina A, Ruosteenoja E, Rosario AS, Tirmarche M, Tomasek L, Whitley E, Wichmann HE, Doll R (2005) Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 330(7485): 223-228.
- Darby S, Hill D, Deo H, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, Falk R, Farchi S, Figueiras A, Hakama M, Heid I, Hunter N, Kreienbrock L, Kreuzer M, Lagarde F, Makelainen I, Muirhead C,

Oberaigner W, Pershagen G, Ruosteenoja E, Rosario AS, Tirmarche M, Tomasek L, Whitley E, Wichmann HE, Doll R (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. *Scand J Work Environ Health* 32 Suppl 1: 1-83.

- Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, Jensen MB, Nisbet A, Peto R, Rahimi K, Taylor C, Hall P (2013) Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 368(11): 987-998. DOI: 10.1056/NEJMoa1209825 [doi].
- Dreger S, Wollschlager D, Schafft T, Hammer GP, Blettner M, Zeeb H (2020) Cohort study of occupational cosmic radiation dose and cancer mortality in German aircrew, 1960-2014. *Occup Environ Med* DOI: 10.1136/oemed-2019-106165.
- Freedman DM, Sigurdson A, Rao RS, Hauptmann M, Alexander B, Mohan A, Morin Doody M, Linet MS (2003) Risk of melanoma among radiologic technologists in the United States. *Int J Cancer* 103(4): 556-562. DOI: 10.1002/ijc.10854.
- Gillies M, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, O'Hagan JA, Haylock R, Laurier D, Leuraud K, Moissonnier M, Schubauer-Berigan MK, Thierry-Chef I, Kesminiene A (2017) Mortality from Circulatory Diseases and other Non-Cancer Outcomes among Nuclear Workers in France, the United Kingdom and the United States (INWORKS). *Radiat Res* 188(3): 276-290. DOI: 10.1667/rr14608.1.
- Gudmundsdottir EM, Hrafnkelsson J, Rafnsson V (2017) Incidence of cancer among licenced commercial pilots flying North Atlantic routes. *Environ Health* 16(1): 86. DOI: 10.1186/s12940-017-0295-4.
- Guérin S, Dupuy A, Anderson H, Shamsaldin A, Svahn-Tapper G, Moller T, Quiniou E, Garwicz S, Hawkins M, Avril MF, Oberlin O, Chavaudra J, de Vathaire F (2003) Radiation dose as a risk factor for malignant melanoma following childhood cancer. *Eur J Cancer* 39(16): 2379-2386. DOI: 10.1016/s0959-8049(03)00663-4.
- Haddy N, Mousannif A, Paoletti C, Dondon MG, Shamsaldin A, Doyon F, Avril MF, Fragu P, Labbé M, Lefkopoulos D, Chavaudra J, Robert C, Diallo I, de Vathaire F (2012) Radiotherapy as a risk factor for malignant melanoma after childhood skin hemangioma. *Melanoma Res* 22(1): 77-85. DOI: 10.1097/CMR.0b013e32834dcff1.
- Hamada N (2023) Noncancer Effects of Ionizing Radiation Exposure on the Eye, the Circulatory System and beyond: Developments made since the 2011 ICRP Statement on Tissue Reactions. *Radiat Res* 200(2): 188-216. DOI: 10.1667/rade-23-00030.1.
- Hauptmann M, Daniels RD, Cardis E, Cullings HM, Kendall G, Laurier D, Linet MS, Little MP, Lubin JH, Preston DL, Richardson DB, Stram DO, Thierry-Chef I, Schubauer-Berigan MK, Gilbert ES, Berrington de Gonzalez A (2020) Epidemiological Studies of Low-Dose Ionizing Radiation and Cancer: Summary Bias Assessment and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2020(56): 188-200. DOI: 10.1093/jncimonographs/igaa010.
- IAEA ILO WHO (2010). Approaches to attribution of detrimental health effects to occupational ionizing radiation exposure and their application in compensation programmes for cancer - A practical guide. Geneva: ILO. https://www.ilo.org/global/publications/ilo-bookstore/order-online/books/WCMS_120131/lang--en/index.htm.
- ICRP (2007) The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP* 37(2-4): 1-332. DOI: 10.1016/j.icrp.2007.10.003.
- ICRP (2010) Lung cancer risk from radon and progeny and statement on radon. ICRP Publication 115. *Ann ICRP* 40(1): 1-64. DOI: 10.1016/j.icrp.2011.08.011.
- ICRP (2012) ICRP statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs--threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. ICRP publication 118. *Ann ICRP* 41(1-2): 1-322. DOI: 10.1016/j.icrp.2012.02.001.
- Iwanaga M, Hsu WL, Soda M, Takasaki Y, Tawara M, Joh T, Amenomori T, Yamamura M, Yoshida Y, Koba T, Miyazaki Y, Matsuo T, Preston DL, Suyama A, Kodama K, Tomonaga M (2011) Risk of

myelodysplastic syndromes in people exposed to ionizing radiation: a retrospective cohort study of Nagasaki atomic bomb survivors. *J Clin Oncol* 29(4): 428-434. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.3080.

- Kreuzer M, Fenske N, Schnelzer M, Walsh L (2015) Lung cancer risk at low radon exposure rates in German uranium miners. *Br J Cancer* 113(9): 1367-1369. DOI: 10.1038/bjc.2015.324.
- Kreuzer M, Walsh L, Schnelzer M, Tschense A, Grosche B (2008) Radon and risk of extrapulmonary cancers: results of the German uranium miners' cohort study, 1960-2003. *Br J Cancer* 99(11): 1946-1953. DOI: 6604776 [pii]
- 10.1038/sj.bjc.6604776 [doi].
- Kulich M, Řeřicha V, Řeřicha R, Shore D, Sandler D (2011) Incidence of non-lung solid cancers in Czech uranium miners: A case-cohort study. *Environmental research* 111(3): 400-405.
- Langner I, Blettner M, Gundestrup M, Storm H, Aspholm R, Auvinen A, Pukkala E, Hammer GP, Zeeb H, Hrafnkelsson J, Rafnsson V, Tulinius H, De Angelis G, Verdecchia A, Haldorsen T, Tveten U, Eliasch H, Hammar N, Linnarsjö A (2004) Cosmic radiation and cancer mortality among airline pilots: results from a European cohort study (ESCAPE). *Radiat Environ Biophys* 42(4): 247-256. DOI: 10.1007/s00411-003-0214-7.
- Leuraud K, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, Hamra GB, Haylock R, Laurier D, Moissonnier M, Schubauer-Berigan MK, Thierry-Chef I, Kesminiene A (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): e276-e281. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00094-0.
- Little MP, Azizova TV, Hamada N (2021) Low- and moderate-dose non-cancer effects of ionizing radiation in directly exposed individuals, especially circulatory and ocular diseases: a review of the epidemiology. *Int J Radiat Biol* 97(6): 782-803. DOI: 10.1080/09553002.2021.1876955.
- Little MP, Azizova TV, Richardson DB, Tapio S, Bernier M-O, Kreuzer M, Cucinotta FA, Bazyka D, Chumak V, Ivanov VK, Veiga LHS, Livinski A, Abalo K, Zablotska LB, Einstein AJ, Hamada N (2023a) Ionising radiation and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 380: e072924. DOI: 10.1136/bmj-2022-072924.
- Little MP, Kitahara CM, Cahoon EK, Bernier MO, Velazquez-Kronen R, Doody MM, Borrego D, Miller JS, Alexander BH, Simon SL, Preston DL, Hamada N, Linet MS, Meyer C (2018a) Occupational radiation exposure and risk of cataract incidence in a cohort of US radiologic technologists. *Eur J Epidemiol* DOI: 10.1007/s10654-018-0435-3.
- Little MP, Patel A, Hamada N, Albert P (2020) Analysis of Cataract in Relationship to Occupational Radiation Dose Accounting for Dosimetric Uncertainties in a Cohort of U.S. Radiologic Technologists. *Radiat Res* 194(2): 153-161. DOI: 10.1667/rr15529.1.
- Little MP, Wakeford R, Borrego D, French B, Zablotska LB, Adams MJ, Allodji R, de Vathaire F, Lee C, Brenner AV, Miller JS, Campbell D, Pearce MS, Doody MM, Holmberg E, Lundell M, Sadetzki S, Linet MS, Berrington de Gonzalez A (2018b) Leukaemia and myeloid malignancy among people exposed to low doses (<100 mSv) of ionising radiation during childhood: a pooled analysis of nine historical cohort studies. *Lancet Haematol* DOI: 10.1016/s2352-3026(18)30092-9.
- Little MP, Wakeford R, Zablotska LB, Borrego D, Griffin KT, Allodji RS, de Vathaire F, Lee C, Brenner AV, Miller JS, Campbell D, Pearce MS, Sadetzki S, Doody MM, Holmberg E, Lundell M, French B, Adams MJ, Berrington de González A, Linet MS (2023b) Radiation exposure and leukaemia risk among cohorts of persons exposed to low and moderate doses of external ionising radiation in childhood. *Br J Cancer* DOI: 10.1038/s41416-023-02387-8.
- Metz-Flamant C, Laurent O, Samson E, Caer-Lorho S, Acker A, Hubert D, Richardson DB, Laurier D (2013) Mortality associated with chronic external radiation exposure in the French combined cohort of nuclear workers. *Occup Environ Med* 70(9): 630-638. DOI: 10.1136/oemed-2012-101149.
- Moore DH, 2nd, Patterson HW, Hatch F, Discher D, Schneider JS, Bennett D, Mendelsohn ML (1997) Case-control study of malignant melanoma among employees of the Lawrence Livermore National

Laboratory. *Am J Ind Med* 32(4): 377-391. DOI: 10.1002/(sici)1097-0274(199710)32:4<377::aid-ajim9>3.0.co;2-r.

- Mozzoni P, Pinelli S, Corradi M, Ranzieri S, Cavallo D, Poli D (2021) Environmental/Occupational Exposure to Radon and Non-Pulmonary Neoplasm Risk: A Review of Epidemiologic Evidence. *Int J Environ Res Public Health* 18(19) DOI: 10.3390/ijerph181910466.
- Muirhead CR, O'Hagan JA, Haylock RG, Phillipson MA, Willcock T, Berridge GL, Zhang W (2009) Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. *Br J Cancer* 100(1): 206-212. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604825.
- Mukherjee S, Reddy CA, Ciezki JP, Abdel-Wahab M, Tiu RV, Copelan E, Advani AA, Sauntharajah Y, Paulic K, Hobson S, Maciejewski JP, Bolwell BJ, Kalaycio M, Dreicer R, Klein EA, Sekeres MA (2014) Risk for developing myelodysplastic syndromes in prostate cancer patients definitively treated with radiation. *J Natl Cancer Inst* 106(3): djt462. DOI: 10.1093/jnci/djt462.
- Pinkerton LE, Hein MJ, Anderson JL, Christianson A, Little MP, Sigurdson AJ, Schubauer-Berigan MK (2018) Melanoma, thyroid cancer, and gynecologic cancers in a cohort of female flight attendants. *Am J Ind Med* 61(7): 572-581. DOI: 10.1002/ajim.22854.
- Pukkala E, Aspholm R, Auvinen A, Eliasch H, Gundestrup M, Haldorsen T, Hammar N, Hrafnkelsson J, Kyrrönen P, Linnarsjö A, Rafnsson V, Storm H, Tveten U (2002) Incidence of cancer among Nordic airline pilots over five decades: occupational cohort study. *Bmj* 325(7364): 567. DOI: 10.1136/bmj.325.7364.567.
- Pukkala E, Helminen M, Haldorsen T, Hammar N, Kojo K, Linnarsjö A, Rafnsson V, Tulinius H, Tveten U, Auvinen A (2012) Cancer incidence among Nordic airline cabin crew. *Int J Cancer* 131(12): 2886-2897. DOI: 10.1002/ijc.27551.
- Rage E, Richardson DB, Demers PA, Do M, Fenske N, Kreuzer M, Samet J, Wiggins C, Schubauer-Berigan MK, Kelly-Reif K, Tomasek L, Zablotska LB, Laurier D (2020) PUMA - pooled uranium miners analysis: cohort profile. *Occup Environ Med* 77(3): 194-200. DOI: 10.1136/oemed-2019-105981.
- Reddy A, Conde C, Peterson C, Nugent K (2022) Residential radon exposure and cancer. *Oncol Rev* 16(1): 558. DOI: 10.4081/oncol.2022.558.
- Richardson DB, Leuraud K, Laurier D, Gillies M, Haylock R, Kelly-Reif K, Bertke S, Daniels RD, Thierry-Chef I, Moissonnier M, Kesminiene A, Schubauer-Berigan MK (2023) Cancer mortality after low dose exposure to ionising radiation in workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS): cohort study. *Bmj* 382: e074520. DOI: 10.1136/bmj-2022-074520.
- Ruano-Ravina A, Dacosta-Urbieta A, Barros-Dios JM, Kelsey KT (2018) Radon exposure and tumors of the central nervous system. *Gac Sanit* 32(6): 567-575. DOI: 10.1016/j.gaceta.2017.01.002.
- Salgado-Espinosa T, Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A (2015) Radon exposure and oropharyngeal cancer risk. *Cancer Lett* DOI: 10.1016/j.canlet.2015.08.025.
- Samson E, Telle-Lamberton M, Caër-Lorho S, Bard D, Giraud JM, Metz-Flamant C, Neron MO, Quesne B, Acker A, Tirmarche M, Hill C (2011) Cancer mortality among two different populations of French nuclear workers. *Int Arch Occup Environ Health* 84(6): 627-634. DOI: 10.1007/s00420-011-0636-5.
- Schöllnberger H, Eidemüller M, Cullings HM, Simonetto C, Neff F, Kaiser JC (2018) Dose-responses for mortality from cerebrovascular and heart diseases in atomic bomb survivors: 1950-2003. *Radiat Environ Biophys* 57(1): 17-29. DOI: 10.1007/s00411-017-0722-5.
- Shimizu Y, Kodama K, Nishi N, Kasagi F, Suyama A, Soda M, Grant EJ, Sugiyama H, Sakata R, Moriwaki H, Hayashi M, Konda M, Shore RE (2010) Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003. *Bmj* 340: b5349. DOI: 10.1136/bmj.b5349.
- Shore RE (2001) Radiation-induced skin cancer in humans. *Med Pediatr Oncol* 36(5): 549-554. DOI: 10.1002/mpo.1128.

- Simonetto C, Azizova TV, Grigoryeva ES, Kaiser JC, Schöllnberger H, Eidemüller M (2014) Ischemic heart disease in workers at Mayak PA: latency of incidence risk after radiation exposure. *PLoS One* 9(5): e96309. DOI: 10.1371/journal.pone.0096309.
- Simonetto C, Schöllnberger H, Azizova TV, Grigoryeva ES, Pikulina MV, Eidemüller M (2015) Cerebrovascular Diseases in Workers at Mayak PA: The Difference in Radiation Risk between Incidence and Mortality. *PLoS One* 10(5): e0125904. DOI: 10.1371/journal.pone.0125904.
- Simonetto C, Wollschläger D, Kundrát P, Ulanowski A, Becker J, Castelletti N, Gütlin D, Shemiakina E, Eidemüller M (2021) Estimating long-term health risks after breast cancer radiotherapy: merging evidence from low and high doses. *Radiat Environ Biophys* 60(3): 459-474. DOI: 10.1007/s00411-021-00924-8.
- Sont WN, Zielinski JM, Ashmore JP, Jiang H, Krewski D, Fair ME, Band PR, Létourneau EG (2001) First Analysis of Cancer Incidence and Occupational Radiation Exposure Based on the National Dose Registry of Canada. *American Journal of Epidemiology* 153(4): 309-318. DOI: 10.1093/aje/153.4.309.
- SSK (2017) Induktion benigner Tumoren durch ionisierende Strahlung. Stellungnahme der Strahlenschutzkommission, verabschiedet in der 290. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 5./6. Dezember 2017. <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:101:1-201804238518>.
- SSK (2023a) Grundlagen zur Begründung von Grenzwerten der Strahlenexposition für die Bevölkerung. Stellungnahme der Strahlenschutzkommission mit wissenschaftlicher Begründung, verabschiedet in der 336. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 08. Mai 2023. https://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse/DE/2023/2023-05-87_Stg_Grenzwerte_Bevoelkerung.html.
- SSK (2023b) Risikoabschätzung für Hautkrebs durch ionisierende Strahlung - Stellungnahme der Strahlenschutzkommission, verabschiedet in der 329. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 7./8. Dezember 2023. https://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse/DE/2023/2023-12-08_Stg_strahlenind_Hautkrebs.html.
- Sugiyama H, Misumi M, Kishikawa M, Iseki M, Yonehara S, Hayashi T, Soda M, Tokuoka S, Shimizu Y, Sakata R, Grant EJ, Kasagi F, Mabuchi K, Suyama A, Ozasa K (2014) Skin Cancer Incidence among Atomic Bomb Survivors from 1958 to 1996. *Radiation Research* 181(5): 531-539. DOI: 10.1667/rr13494.1.
- UNSCEAR (2009) Sources-to-effects Assessment for Radon in Homes and Workplaces, Annex E. Effects of Ionizing Radiation, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly with Scientific Annexes. New York: United Nations. vol. II. https://www.unscear.org/unscear/uploads/documents/publications/UNSCEAR_2006_Annex-E-CORR.pdf.
- UNSCEAR (2015) Annex A, Attributing Health Effects to Ionizing Radiation Exposure and Inferring Risks. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, UNSCEAR 2012 Report to the General Assembly with Scientific Annexes. New York: United Nations. <https://www.unscear.org/unscear/en/publications/2012.html>.
- Vienneau D, de Hoogh K, Hauri D, Vicedo-Cabrera AM, Schindler C, Huss A, Roosli M, Group SNCS (2017) Effects of Radon and UV Exposure on Skin Cancer Mortality in Switzerland. *Environ Health Perspect* 125(6): 067009. DOI: 10.1289/EHP825.
- WHO (2009). WHO Handbook on Indoor Radon: A Public Health Perspective. Genf: WHO Press.