

## MASTER

Onderzoek naar enige methodologische aspecten van rekenkundige modellen die bij risico-toekenning voor lage stralingsdosis worden gebruikt

Janissen, Jan

*Award date:*  
1988

[Link to publication](#)

### **Disclaimer**

This document contains a student thesis (bachelor's or master's), as authored by a student at Eindhoven University of Technology. Student theses are made available in the TU/e repository upon obtaining the required degree. The grade received is not published on the document as presented in the repository. The required complexity or quality of research of student theses may vary by program, and the required minimum study period may vary in duration.

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain

**Onderzoek naar enige methodologische  
aspecten van rekenkundige modellen  
die bij risico-toekenning voor lage  
stralingsdosis worden gebruikt**

**Jan Janissen**

**Velden Maart '88**

De afdeling der Technische Natuurkunde  
van de Technische Hogeschool Eindhoven  
aanvaardt geen aansprakelijkheid voor  
de inhoud van dit verslag.

De Technische Hogeschool Eindhoven  
aanvaardt derhalve geen aansprakelijkheid  
voor eventuele schade ontstaan door het  
opvolgen van de in het verslag vermelde  
adviezen.

## Samenvatting

In dit verslag wordt gekeken naar enige methodologische aspecten van rekenkundige modellen die gebruikt worden bij risicotoekenning voor lage stralingsdosis (onder 100 mSv). Als risico-toekenning niet volgens methodologische principes verloopt, zoals in het vervolg van dit verslag uiteengezet, komt men niet tot de juiste beslissingen (wetten en normen) en leidt dit niet tot een beheersing van het risico. In dit verslag zal in het bijzonder ingegaan worden op de risicotoekenning van lage stralingsdoses (onder 100 mSv).

Het blijkt niet mogelijk de complexe samenhang van factoren die de invloed van lage stralings-dosis (onder 100 mSv) bepalen, te reduceren tot een goed hanteerbaar model.

Met een vereenvoudigd rekenkundige model voor een eenmalige blootstelling, kan het risico (sterftekans door leukemie t.g.v. van blootstelling en/of verkorting van de levensverwachting van een man die sterft aan leukemie t.g.v. blootstelling) voor verschillende doses berekend worden. Maar ook de risico's bij gelijke dosis en verschillende dosis-effectrelaties kunnen met dit vereenvoudigd rekenkundige model berekend en vergeleken worden. Zo kan van lineair-quadratische dosis-effectrelaties de significantie, van de constanten die deze relatie bepalen, worden berekend.

## Inhoudsopgave

	pagina
Samenvatting	1
Inhoudsopgave	2
Inleiding	4
<b>1. Risicotoekenning en evaluatie</b>	<b>6</b>
1.1 Beoordelingen van risico	6
1.2 Risico-identificatie	9
1.3 Dosis-effecttoekenning	10
1.4 Methoden voor: risico-identificatie en dosis-effect toekenning	11
1.5 Blootstellingstoekenning	14
1.6 Risico-vaststelling	14
1.7 Risico-evaluatie	15
1.7.1 Risico/kosten-baten-analyse	15
1.7.2 Historische voorkeuren	17
1.7.3 De methode van uitgesproken voorkeuren	18
1.7.4 Methode van natuurlijke norm	20
1.8 Conclusie	22
1.9 Discussie	22
<b>2. Effecten van straling</b>	<b>24</b>
2.1 Biologische effecten van straling	24
2.2 Dosisbegrip	26

2.3 Microscopische effecten van straling	28
2.4 Macroscopische effecten van straling	29
3. Risico-identificatie	34
3.1 Inleiding risico-identificatie	34
3.2 Effectieve sterfte-kans	34
3.3 Verkorting van de levensverwachting	39
4. Dosis-effecttoekenningen	42
4.1 Inleiding dosis-effecttoekenningen	42
4.2 Testen van dosis-effectrelaties	43
5. Risico-vaststelling	50
5.1 Berekeningen aan een dosis-effectmodel	50
Conclusie	56
Appendix	57
Referenties	67

## Inleiding

De samenhang van factoren die de gevolgen van lage stralingsdosis (onder 100 mSv) bepalen, is op het eerste gezicht verwarrend.

Er is onderzoek gedaan naar enige methodologische aspecten van een rekenkundig model waarmee risico-schattingen in verband met blootstelling aan lage doses kunnen worden uitgevoerd. Dit onderzoek is beperkt gebleven tot: eenmalige blootstelling, alleen kijken naar sterfte door leukemie t.g.v. die blootstelling, alleen mannen, om een hanteerbaar en overzichtelijk rekenkundig model te krijgen.

Voor de computerverwerking van de gegevens is een bestaand Algol programma naar Pascal vertaald.

In hoofdstuk 1 wordt een definitie van risico gegeven en uiteengezet hoe risicotoekenning en evaluatie methodologisch kunnen worden geformuleerd. Er worden 5 verschillende stappen onderscheiden:

1 Risicoidentificatie

Het risico wordt naar soorten ingedeeld en typische methoden van risicoidentificatie worden genoemd.

2 Dosis-effecttoekenning

Enkele methoden van dosis-effecttoekenning worden besproken.

3 Blootstellingstoekenning

Voor de blootstellingstoekenning moet onderscheid gemaakt worden in de verschillende soorten middelen: gasvormig, vluchtig, vloeibaar, vast enz. Verder is het belangrijk te weten wie waar is om de blootstelling te schatten.

4 Risicovaststelling

Met de resultaten van de voorafgaande drie methoden als uitgangspunt wordt het risico vastgesteld.

5 Risicoevaluatie

Hier worden methoden van evalueren genoemd en vervolgens besproken hoe deze tot een norm leiden.

De samenhang tussen de verschillende stappen in dit proces wordt gedemonstreerd.

## Inleiding

In hoofdstuk 2 worden de effecten van straling behandeld. Deze effecten kunnen zowel het relatieve aantal dubbelstrengsbreuken van de D.N.A. molekulen in het lichaam zijn (microscopisch niveau) als de sterftekans aan een kanker t.g.v. blootstelling aan ioniserende straling (macroscopisch niveau). Om de mate van blootstelling aan ioniserende straling weer te geven wordt de grootheid dosis gedefinieerd. Op microscopisch niveau is de dosis gedefinieerd als de energie-absorptie in een massapunt en op macroscopisch niveau als het dosisequivalent.

In hoofdstuk 3 wordt duidelijk gemaakt wat de invloed van latentie en dosis-effectrelatie is op de risicovaststelling. Dit wordt bereikt door de relatie tussen blootstelling aan ioniserende straling en sterfte aan kanker t.g.v. die blootstelling in een rekenkundig model te benaderen. Met dit rekenkundige model is het mogelijk de invloed van latentie en de dosis-effectrelatie op de risico-identificatie in wiskundige formules uit te drukken. De effectieve sterftekans (volgens het rekenkundige model) en de verkorting van de levensverwachting (ook volgens het model) kunnen hieruit worden berekend.

In hoofdstuk 4 worden de problemen van dosis-effecttoekenning door een epidemiologisch onderzoek naar de dosis-effect relatie besproken.

In hoofdstuk 5 wordt, met behulp van de computer en de risico-identificatie uit hoofdstuk 3, de risico-vaststelling uitgerekend met het vereenvoudigde model voor een eenmalige blootstelling.

Verder wordt de significantie bediscussieerd van de coëfficiënten a en b uit de lineair-quadratische dosis-effectrelatie en er wordt een analyse gemaakt van de modelafhankelijkheid van de gebruikte grootheden.

# Hoofdstuk 1

## Risicotoekenning en evaluatie

### 1.1 Beoordelingen van risico

In 1985 zeiden Shrader en Frechette <sup>1a)</sup>: "We kunnen vele mislukkingen van technische controle bespreken. Ondanks de verhouding tussen deze mislukkingen en de duizenden technologische successen vragen we ons af, waarom kunnen we onze technologie niet beter controleren?"

Drie belangrijke redenen, waarom we niet tot een goede beheersing van onze technologie komen, zijn:

- 1) Botsing van belangen: de ene partij heeft er belang bij als het gevaar kleiner wordt voorgesteld dan het werkelijk is; een andere groep ziet zijn belangen het best gediend als dit gevaar groter lijkt.
- 2) Algemene angst voor risico's is er vaak de oorzaak van dat de overheid verlamd wordt en niet meer zakelijk kan onderscheiden tussen gerechtvaardigde zorg en overdreven angst.
- 3) Verkeerd, onvolledig, onzeker gebruik van wetenschaps-methodologie. Iedere risicotoekenning is gebouwd op een methodologie. Is deze methodologie slecht, dan kan de risicotoekenning twee tot drie orden van grootte afwijken van de korrekte waarde. Een verkeerde risicotoekenning veroorzaakt vervolgens weer een slecht beleid ten aanzien van risico's.

In dit verslag wordt uitsluitend naar dit laatste punt gekeken: de methodologische aspecten van risicotoekenning. Deze risicotoekenning leidt uiteindelijk tot wetten en normen. Als risico-toekenning niet volgens methodologische principes verloopt, zoals in het vervolg van dit hoofdstuk uiteengezet, worden waarschijnlijk niet de juiste beslissingen (wetten en normen) genomen en leidt dit niet tot een beheersing van het risico. Het mag duidelijk zijn dat wanneer risico-toekenning wel volgens methodologische principes verloopt dit niet noodzakelijkerwijs tot de juiste beslissing leidt. In hoofdstuk 3 zal in het bijzonder ingegaan worden op de risicotoekenning van lage stralingsdoses (onder 100 mSv). Met risicotoekenning bedoelt men de beschrijving van de mogelijke gezondheidsschade die mensen



oplopen als ze aan de hen omringende gevaren worden blootgesteld. De gevaren waaraan deze mensen worden blootgesteld kunnen zowel straling als ook elk ander (schadelijk) middel zijn. In het vervolg zal ik de "stof" (agens) waaraan is blootgesteld daarom middel noemen.

Om de ontelbare manieren te begrijpen, waarop verkeerde of misleidende wetenschappelijke methoden de korrektheid van de risicotoekenningen in gevaar kunnen brengen, moet men weten hoe deze toekenningen worden verricht. Meestal worden risicotoekenningen in de volgende afzonderlijke stappen gedaan <sup>4a</sup>:

Risico-identificatie: dit wordt gedefinieerd als het vaststellen of door blootstelling van mensen aan een middel vaker een gezondheidsschade wordt veroorzaakt (b.v. kanker, geboortefwijkingen enz.). Dit houdt in dat de aard en de kracht van de causaliteit wordt gegeven. Alhoewel de vraag of een middel kankerverwekkend of op een andere manier ongezond is, in principe slechts met ja of nee kan worden beantwoord, zijn er weinig middelen waarbij op basis van waarnemingen aan mensen op deze vraag antwoord gegeven wordt. Daarom wordt de vraag vaak opnieuw geformuleerd in termen van gezondheidsschade aan proefdieren of celkweken. Een positief antwoord op de vraag of dit middel gezondheidsschade veroorzaakt bij proefdieren wordt gewoonlijk als bewijs geaccepteerd dat dit middel ook bij mensen gezondheidsschade veroorzaakt. Is blootstelling aan een middel eenmaal als schadelijk voor de gezondheid erkend, dan bepaalt de aard van het middel de definitie van de dosis. In het algemeen is de dosis gedefinieerd als de mate van blootstelling aan een hoeveelheid van een middel. De aard van de gezondheidsschade (hoofdpijn, slapeloosheid of sterfte door kanker) geeft de definitie van het effect. In hoofdstuk 3 wordt voor effecten van lage stralingsdosis een voorbeeld van risico-identificatie behandeld.

Dosis-effecttoekenning: het vaststellen van de relatie tussen de hoeveelheid van een middel (dosis) en de ernst van de gezondheidsschade (effect). Er kan rekening gehouden worden met de leeftijdsverdeling bij blootstelling en met alle mogelijke van invloed zijnde variabelen, zoals leeftijd, geslacht, leefwijze enz. om de relatie tussen dosis en effect te vinden. Een dosis-effecttoekenning vraagt vaak om extrapolatie van hoge naar lage dosis (als de onnauwkeurigheid bij lage dosis te groot is) en van dieren naar mensen (met mensen worden uit ethische overwegingen geen experimenten uitgevoerd die schadelijk voor de

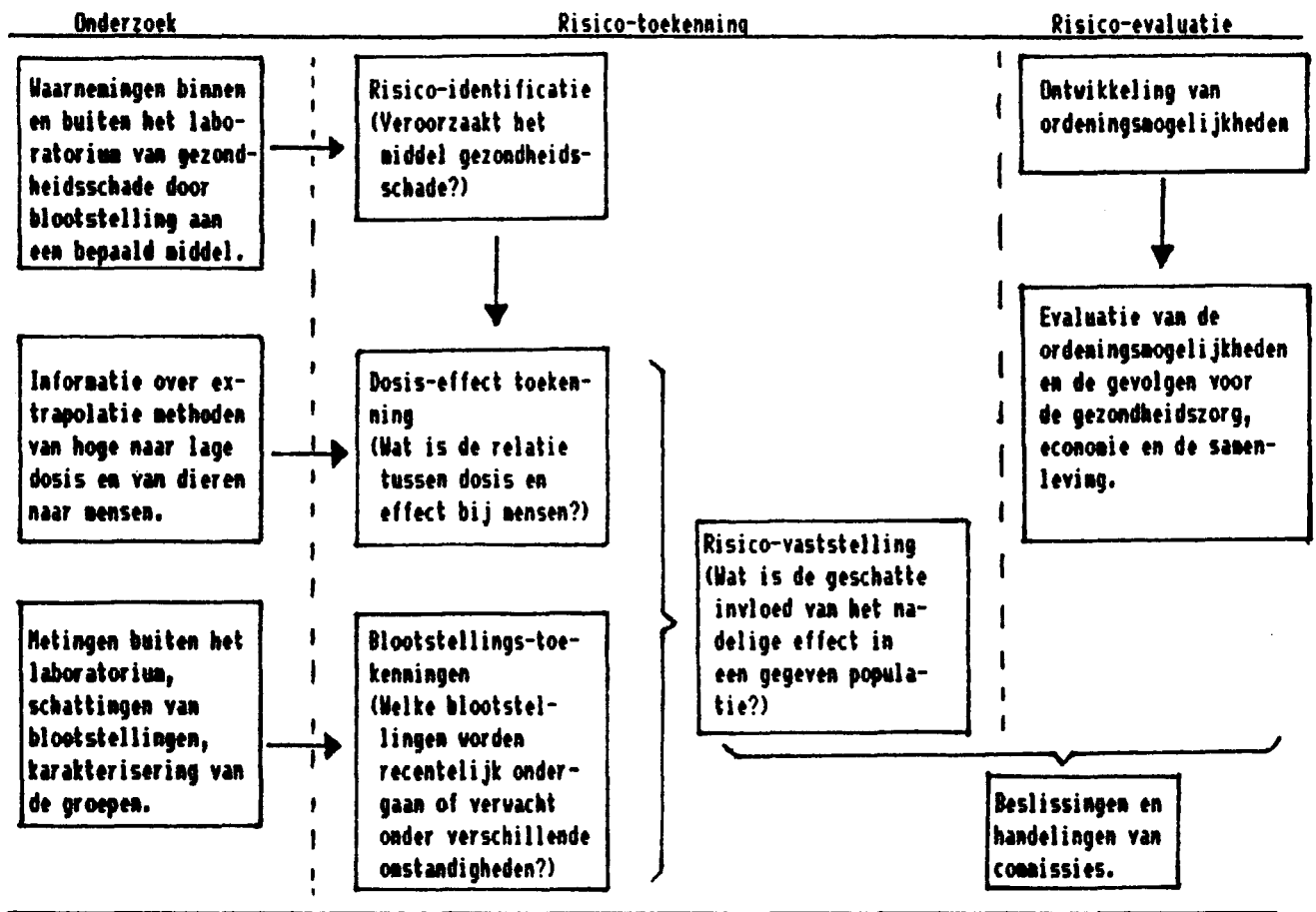
gezondheid kunnen zijn). Een dosis-effect toekenning behoort de gebruikte extrapolatiemethoden te beschrijven en te verantwoorden. Hierin moet tevens een samenvatting worden gegeven van statistische en biologische onzekerheden in de extrapolatie. In hoofdstuk 4 worden de problemen die optreden bij een epidemiologische studie naar de effecten van lage stralingsdosis bekeken.

Blootstellingstoekenning: het proces van meting of schatting van de intensiteit, frequentie en duur van de blootstelling van mensen aan een middel. Dit kan een reeds toegepast middel zijn, maar ook een recentelijk in een laboratorium ontdekt of ontwikkeld middel. In dit laatste geval gaat men uit van een veronderstelde blootstelling bij een te verwachten toepassing. In de meest complete vorm beschrijft het de tijdsduur, intensiteit en frequentie van de blootstellingen en de weg die het middel volgt; de grootte, aard en klasse van mensen die blootgesteld werden, samen met de onzekerheden in alle schattingen. De methoden van blootstellingstoekenning worden vaak gebruikt om geschikte beschermings-maatregelen te vinden en te voorspellen welke gevolgen zij hebben voor bestaande blootstellingscontroletechnieken.

Risico-vaststelling is het schatten van de gevolgen van gezondheidsschade (zowel de kans op gezondheidsschade als ook de ernst van deze gezondheidsschade) onder de verschillende blootstellingen in het voorgaande gevonden. Het is een combinatie van blootstellings- en dosis-effecttoekenning. In hoofdstuk 5 is een voorbeeld van risicovaststelling voor effecten van lage stralingsdosis uitgewerkt.

Risico-evaluatie is de evaluatie van bestuurlijke mogelijkheden (b.v. richtlijnen of wetten) en de keuze daaruit. Risico-evaluatie wordt uitgevoerd in opdracht van de overheid om het basis-materiaal te leveren voor de commissies die de politieke beslissing, ten aanzien van normen en wetten betreffende het risico, moeten nemen. Risico-evaluatie is een wetenschappelijk proces dat afwegingen met zich mee brengt van sociale, economische en technische informatie die betrekking heeft op risico's. Dit proces leidt tot ontwikkeling, analyse en vergelijken van beslissingsmogelijkheden om daaruit de vereiste beslissing te kiezen als reactie op een mogelijk gezondheidsrisico. Bij deze keuze is het noodzakelijk om waardeoordelen te gebruiken bij geschilpunten: welk risico is acceptabel en welke kosten ter controle van dit risico zijn billijk te noemen?

Risicotoekenningen



Figuur 1.1 Elementen van risico-toekenning.<sup>40)</sup>

1.2 Risico-identificatie

Risico wordt in het algemeen gedefinieerd als een samengestelde maat, die zowel de kans op nadelig effect, als ook de ernst van het nadelige effect vertegenwoordigt.<sup>20)</sup> Vaak worden deze risico's uitgedrukt in een kans per jaar op een effect, zoals sterfte, per individu. Niet alle risico's worden onderzocht. Grote risico's moeten worden vermeden en extreem kleine risico's zijn niet de moeite waard om zich zorg over te maken. Bedenk echter dat als de ernst van het nadelige effect extreem groot en de kans op dit effect extreem klein is dan mag het risico niet klein worden verondersteld. Gebeurtenissen worden in drie

risicocategorieën ingedeeld naar de kwantitatieve orde-grootte van het risico n.l. een relatief groot, matig of klein risico. Een groot risico is een risico dat je normaal niet wilt en zal lopen (b.v. het risico om overreden te worden als je met de ogen dicht een drukke straat oversteekt). Een matig risico is b.v. de kans op hart- en vaatziekten t.g.v. veel vet eten. En een klein risico is b.v. de kans om aan maagkanker te overlijden t.g.v. koffie drinken. Bij iedere indeling zijn de grenzen natuurlijk subjectief. Buiten deze kwantitatieve indeling van het risico is er nog een kwalitatieve indeling naar de aard van het risico. We spreken van historische risico's, wanneer de nadelige gevolgen met voldoende grote frequentie zijn voorgekomen om deze te kunnen analyseren (b.v. ziekten, auto-ongelukken). Effecten van lage stralingsdosis behoren tot de historische risico's. De kwantitatieve indeling van het risico in een relatief groot, matig en klein risico is voor het eerst toegepast bij Historische risico's. Nieuwe risico's zijn nog niet voorgekomen risico's (b.v. een fictief ongeluk in een denkbeeldige fabriek), zodat het in het algemeen moeilijk is deze in een van de drie categorieën van de kwantitatieve indeling te plaatsen. Veel onderzoek aan deze nieuwe risico's is er op gericht om een basis te vinden voor overheidsrichtlijnen en wetgeving. Het concentreert zich vooral op het algemeen risico en niet op het individueel risico. Individueel risico is een vrijwillig risico dat, zoals roken, de keuze aan het individu laat, in tegenstelling tot het algemeen risico dat via uitwendige omstandigheden een grote groep wordt opgelegd door overheid en/of industrie en milieu. Sommige omstandigheden echter kunnen via de politiek wel beïnvloed worden.

### 1.3 Dosis-effecttoekenning

Als een middel eenmaal als giftig of kankerverwekkend geldt (zie Risico-identificatie, pag 6) en daarna de definitie van dosis en effect is gegeven, dan wordt een dosis-effectrelatie vastgesteld. Slechts in een klein aantal gevallen staan de epidemiologische gegevens toe dat een dosis-effectrelatie rechtstreeks is af te leiden uit waarnemingen van de blootstelling en gezondheidsschade aan mensen. De problemen die hierbij optreden zijn in hoofdstuk 4 voor de

effecten van lage stralingsdosis verder uitgewerkt. Zelfs als er voldoende waarnemingen zijn om een dosis-effectrelatie vast te stellen, dan is de betrouwbaarheid van de gegevens voor lage dosis vaak niet voldoende. De spreiding die in het aantal van nature voorkomende kankers wordt gevonden is groter dan de spreiding die wordt gevonden in het aantal kankers dat door lage stralingsdosis is veroorzaakt (zie hoofdstuk 5). Daarom vraagt het vaststellen van de dosis-effectrelatie gewoonlijk een extrapolatie van hoge naar lage dosis en van dieren naar mensen. Gezien de conclusie die er uit wordt getrokken, zouden alle schatters hun extrapolatiemethoden moeten beschrijven en verdedigen.<sup>4\*</sup> In het geval dat er geextrapoleerd wordt van dieren naar mensen, moet bij het omzetten rekening gehouden worden met verschil in grootte en metabolisme (snelheid en aard van de stofwisseling). Daar een mens niet hetzelfde risico loopt bij blootstelling aan een dosis als b.v. een rat die aan dezelfde dosis is blootgesteld, is de trend bij de daardoor noodzakelijke schaaltransformaties de dosis uit te drukken in: dosis per kg lichaamsgewicht per tijdseenheid; dosis per m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak; dosis van deeltjes per miljoen in lucht, water of eten. Het verschil in metabolisme tussen mens en proefdier wordt verwerkt door de dosis uit te drukken per levensduur.<sup>4†</sup> Een zelfde effect wordt verwacht bij zowel de mens als bij het proefdier indien een zelfde dosis per levensduur wordt opgelopen.

#### 1.4 Methoden voor: risico-identificatie en dosis-effecttoekenning

Er worden in het algemeen vijf verschillende methoden gebruikt om de steeds nieuwe mogelijk gevaarlijke stoffen en situaties op hun risico te beoordelen:

##### *1) Gebruik van een beperkte correlatie methode (case cluster)*

Dit is de oudste en de meest gebruikte methode. Een beperkte correlatie-analyse wordt uitgevoerd, waarbij (als er een afwijkend aantal gevallen van een ziekte gevonden is) wordt gezocht naar de oorzaak <sup>4\*</sup>. Er wordt dus geen correlatie-analyse in de gehele populatie gedaan en er vindt alleen een retrospectief onderzoek plaats (zie ook deel 5 van deze paragraaf). Intuïtie is erg belangrijk om

in een deelpopulatie, met een verhoogd aantal slachtoffers van een ziekte (effect), te vinden waaraan deze groep in het bijzonder heeft blootgestaan (dosis). Naarmate de ziekte van nature meer voorkomt in de hele populatie, los van de mate van blootstelling, wordt dit moeilijker (relatieve frequentie is lager). Zo werden lage stralingsdoses lange tijd als ongevaarlijk beschouwd, voordat de relatie met kanker werd gelegd.

### *2) Vergelijking van de moleculaire bouw.*

Deze methode veronderstelt dat, als een onbekend middel een moleculaire bouw heeft die lijkt op die van een bekend carcinogeen of toxisch middel, het vermoeden bestaat dat dit onbekend middel ook carcinogeen of toxisch is. Deze methode wordt alleen gebruikt bij risico-identificatie omdat met deze methode geen dosis-effect relatie gevonden kan worden.

### *3) Onderzoek naar genetische veranderingen in simpele testsystemen.*

Een groot aantal experimenten ondersteunen de gedachte dat carcinogenen (kankerverwekkers) mutagenen zijn (veroorzakers van verandering in het erfelijk kenmerk) en omgekeerd. In essentie betekent dit dat er naar een ander gevolg (genetische verandering) van blootstelling aan een middel wordt gekeken, waarvan men veronderstelt dat het de oorsprong vormt van kanker. Hieruit volgt dat, als een middel mutaties veroorzaakt, dit een ondersteunend bewijs is voor het kankerverwekkend zijn van het middel. Om nu gegevens te krijgen over de mogelijke kankerverwekkers worden vaak in korte tijd testen aan bacterien en celkweken verricht. Deze testen geven snel en goedkoop antwoord op de vraag: "Is deze stof mutageen?". Ze kunnen gebruikt worden om vele (duizenden) chemicalien te onderzoeken. Eenduidig zijn de met deze testen verkregen antwoorden echter zelden of nooit. Ook de vraag: "Hoe is de dosis-effect relatie?" wordt niet beantwoord omdat naar een ander gevolg wordt gekeken. Deze testen geven wel aan welke stoffen epidemiologisch onderzocht moeten worden. <=>

### *4) Langlopende dierproeven.*

De meest algemeen beschikbare gegevens in risico-identificatie van een middel komen uit langlopende dierproeven. Dierproeven zijn duur en tijdrovend en worden hoofdzakelijk uitgevoerd met knaagdieren. Deze proeven worden niet gebruikt om

kankerverwekkers te vinden maar om kankerverwekkers te bevestigen. Ook dosiseffect-relaties worden via dierproeven gevonden. Ze zijn betrouwbaar en zullen mede daarom nog lange tijd een belangrijke rol spelen bij het vaststellen van kankerverwekkers. Methodologische problemen hierbij zijn: ten eerste dieren zijn geen mensen: ze hebben een andere dosis-effectrelatie. Daarom is de gevonden dosis-effectrelatie niet goed voor mensen.<sup>3b></sup> Ten tweede speelt de levensduur een grote rol; een effect met een lange latentietijd kan niet optreden bij dieren die daarvoor niet oud genoeg worden. Zodat voor deze effecten die wel optreden bij mensen en niet bij proefdieren een andere methode gebruikt moet worden.<sup>4a></sup>

5) *Gebruik van verfijnde statistische technieken in een epidemiologische analyse.*

Dit is een verfijnde vorm van case-clusteranalyse: er wordt een correlatie-analyse in de gehele populatie gedaan. Deze is bedoeld om een eenduidige relatie te leggen tussen een middel (dosis) en een ziekte (effect). Deze koppeling van een dosis aan een effect wordt algemeen als het meest overtuigend bewijs in het epidemiologisch onderzoek gezien.<sup>1b></sup> Er zijn twee mogelijke manieren waarop dit onderzoek gedaan kan worden:

a) *Prospectief (vooruitziend)*

Bijhouden, vanaf de blootstelling aan een middel, van de medische gegevens van twee groepen: de ene groep blootgesteld aan een middel, de andere, de controlegroep, aan een placebo (onschuldig middel). Omdat mensen niet met opzet aan een schadelijk middel mogen worden blootgesteld, wordt deze methode slechts gebruikt op mensen bij het testen van geneesmiddelen, in de andere gevallen gebruikt men proefdieren. Hier wordt dus eerst een middel toegediend en daarna (in de toekomst) gekeken naar het effect.

b) *Retrospectief (terugziend)*

Onderzoek aan een groep die een ziekte heeft en een controlegroep, die die ziekte niet heeft. Deze methode lijkt erg veel op de vorige. Het effect is hier echter bekend en dus wordt naar het middel (waaraan in het verleden is blootgesteld) gezocht of als het middel bekend is wordt een dosis-effectrelatie gezocht. Deze methode is minder geschikt voor dosis-effecttoekenning.

In de blootgestelde of blootgestane groep en in de

vergelijkingsgroep wordt gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, genetische samenstelling, beroep, woonplaats, leeftijd, enz. De basis van de dosis-effecttoekenning is dan het waargenomen verschil. Het is moeilijk bij epidemiologisch onderzoek voldoende relevant bewijs te verzamelen. Vooral als een onderzocht risico laag is, als er een grote latentietijd is, of als er meervoudige blootstellingen zijn geweest. Daarom moeten epidemiologische gegevens met de grootste zorgvuldigheid worden bekeken. In hoofdstuk 4 behandel ik de meest in het oog springende problemen die optreden bij een epidemiologisch onderzoek naar de effecten van lage stralingsdosis.

### 1.5 Blootstellingstoekenning

Als er een dosis-effectrelatie is vastgesteld, is de volgende taak van de schatter het vaststellen van de dosis. De eerste aandacht gaat hierbij naar die stoffen waaraan de mensen het waarschijnlijkst worden blootgesteld.<sup>14)</sup> Soms kan men de blootstellingstoekenning direkt vaststellen door te meten, maar meestal zijn de gegevens onvoldoende en dan moet men de blootstellingstoekenning indirect doen. Dit betekent dat er een model wordt gemaakt, waarin rekening wordt gehouden met de eigenschappen van een stof en de daarmee samenhangende verspreiding. Deze modellen worden toegepast op werkplekblootstelling. Bij langdurige blootstelling aan gassen vraagt men zich af, hoe snel verspreidt die stof zich en hoe is de afzuiging ervan. Daarna wordt de weg via welke de stof in de mens komt gezocht en onderzocht. Ook onbelangrijk lijkende stoffen kunnen via de voedselketen bij de mens komen, zodat vragen als wie leeft, eet, werkt of ademt op deze of gene bepaalde plaats, belangrijk worden.<sup>15)</sup> Ook moet er extra aandacht worden geschonken aan gevoeligeren groepen zoals zwangere vrouwen, kinderen en mensen met allergieën.<sup>16)</sup>

### 1.6 Risico-vaststelling

In de risico-vaststelling wordt het resultaat van de beide voorgaande toekenningen samengevoegd tot een totaal gezondheidsrisico en de onzekerheden



hierin. Heeft men een dosis-effectrelatie en een dosis vastgesteld dan levert invullen van de dosis in de dosis-effectrelatie een schatting voor de omvang van het effect op. Dit effect is nog niet het risico dat men vast wil stellen maar slechts ten dele. Risico is een samengestelde maat van de kans op een effect en de ernst van het effect. Zo kan b.v. het effect een kans zijn om te sterven, dan is het risico niet alleen een kans om te sterven maar ook de verkorting van de levensverwachting. Voor effecten van lage stralingsdosis kan het risico gedefinieerd worden als de gemiddelde verkorting van de levensverwachting, gemiddeld over alle blootgestelden. De kans op een effect en de ernst van het effect worden samengesteld door beiden met elkaar te vermenigvuldigen

### 1.7 Risico-evaluatie

Nadat een risico vastgesteld is, komt de volgende en laatste stap in risicotoekenning: de evaluatie van het voorhanden risico. Dit houdt in dat bepaald moet worden of een gegeven risico toelaatbaar is en of het door de gemeenschap aanvaard zal worden. D.w.z. in deze fase van de risicotoekenning wordt niet alleen met wetenschappelijke onnauwkeurigheden rekening gehouden, maar ook met normen, geloof, of levensbeschouwing.<sup>1-3</sup> Hiervoor is een (moeilijke) sociologische analyse nodig. Er zijn vier methoden gebruikelijk bij risicoevaluatie:

- 1) Risico/kosten-baten-analyse (de enige formele methode)
- 2) Historische voorkeuren
- 3) Uitgesproken voorkeuren
- 4) Methode van de natuurlijke standaard

#### 1.7.1 Risico/kosten-baten-analyse

De risico/kosten-baten analyse gaat in 4 stappen:

- 1) Het risico-probleem wordt "gedefinieerd" door een lijst van alle mogelijke alternatieve handelingen en alle mogelijke gevolgen hiervan.

- 2) Vervolgens wordt de relatie tussen de maatregelen en gevolgen beschreven m.b.v. mathematische-, economische- en sociologische modellen om tot een kwantitatieve beschrijving van kosten en baten te komen, waarin marktgedrag en waarschijnlijkheid hiervan zijn inbegrepen. Hierbij wordt onder marktgedrag verstaan: de manier waarop verandering van maatregelen invloed uitoefent op de balans tussen vraag en aanbod. Met waarschijnlijkheid wordt bedoeld: de kans dat een verandering van maatregelen invloed uitoefent op die balans.
- 3) Van ieder alternatief worden alle gevolgen in een getal verwerkt dat de waarde vertegenwoordigt (geld) van ieder alternatief. In de risico/kosten-baten-analyse houdt dit getal het verschil in tussen enerzijds de voordelen van een alternatief en anderzijds het risico en de kosten daarvan.
- 4) Alle onderdelen van de analyse (1,2 en 3) worden samengevoegd om tot een getal per alternatief te komen. Het meest wenselijke alternatief heeft het gunstigste kosten/baten-getal.

De meest voor de hand liggende nadelen van de risico/kosten-baten analyse zijn:

- Er wordt geen rekening gehouden met wie welk risico loopt, zodat de nadelen door een andere groep gedragen kunnen worden dan die de voordelen heeft. Maatschappelijke aanvaarding vraagt een gelijkmatige verdeling van de risico's en gelijkheid van de verdeling van de kosten tegenover de verdeling van de baten, hetgeen niet is ingesloten in deze analyse. Als b.v. het risico of de kosten door een groep worden gedragen die geen baat van de betreffende technologie ondervindt, dan zal die groep zich sterk tegen toepassing van die technologie verzetten.
- Verder zijn niet alle risico's, kosten en baten kwantificeerbaar. Zo kan men b.v. psychologische gevolgen moeilijk in geld uitdrukken.
- Bovendien spelen individuele inzichten van experts een niet te onderschatten rol. Geen enkele expert geeft een zuiver objectieve beoordeling van risico's, kosten en baten.
- Een formele methode is, door de afwezigheid van objectieve criteria voor specificatie van wat een acceptabel risico is, niet te geven.
- Als laatste noem ik nog de afhankelijkheid van de markt. Dit kan bijvoorbeeld betekenen dat een analyse uitwijst dat invoering van kernenergie wenselijk is. Maar als een jaar later de olieprijs onverwacht zakt, zou dit een nieuwe analyse

nodig maken omdat de kosten van een alternatief en dus ook de kosten-baten-verhouding is veranderd en daardoor kan ook een ander alternatief het beste zijn geworden.

### 1.7.2 Historische voorkeuren

De methode van historische voorkeuren onderzoekt de voorkeuren (voor risico's), die worden afgeleid uit de risico's zoals die in het verleden zijn geaccepteerd. Uit dergelijke fenomenologische beschouwingen blijkt dat mensen maar een bepaald risico accepteren, zonder dat hiervoor een verdere analyse van de typische situatie nodig is. Alle aanhangers van deze methode gebruiken een voorkeursnorm die zij uit historische gegevens hebben afgeleid, waaruit blijkt hoe groot het risico mag zijn om nog geaccepteerd te worden: een historisch gegroeid risico als norm voor het risico dat nog acceptabel is.

Gebruikers van deze informele methode veronderstellen dat risico's in een korte tijd vaak niet voldoende geanalyseerd kunnen worden. Voorstanders geloven dat er ondanks het feit dat er geen duidelijke criteria gehanteerd worden, de maatschappij, over enige tijd gemiddeld, toch door geven en nemen een oplossing voor risico's zal weten te vinden.

Deze methode vergt een groot vertrouwen in het aanpassingsvermogen van de maatschappij, omdat er verwacht wordt dat de maatschappij zonder tussenkomst van de overheid tot een acceptabel risico zal komen. Vaak worden de risico's (hier wordt alleen de sterftekans bedoeld) vergeleken met:

- 1) Gemiddelde jaarlijkse kans te sterven door allerlei acties.
- 2) De kans te sterven, per persoon, per uur deelname aan een activiteit (en daarmee blootgesteld zijn aan een risico), voor de deelnemers aan die activiteit (b.v. parachutespringers of rokers/autorijders)
- 3) Het feitelijk aantal doden/jaar vergeleken met het aantal deelnemers aan een actie.

Starr heeft onderzoek <sup>29</sup> gedaan op dit gebied en de volgende regels voor acceptatie van het risico opgesteld:

- 1) Vrijwillige risico's worden 1000x groter

- geaccepteerd dan opgelegde risico's.<sup>2a)</sup>
- 2) De kans op een natuurlijke dood door een ziekte is een maat voor acceptatie van andere risico's.<sup>2b)</sup>
  - 3) Acceptatie van risico is ruwweg evenredig met de derde macht van het voordeel.<sup>2c)</sup>. Dit kan zowel een reeel voordeel zijn als een imaginair (b.v. roken).

De nadelen van deze methode zijn:

- 1) Er wordt geen rekening gehouden met de risicoverdeling tussen enerzijds degenen die voordelen van de risico-veroorzaker (zoals b.v. een kerncentrale) hebben en anderzijds degenen die de nadelen ervan ondervinden. De basis-gedachte van de aanhangers van deze methode is: "Door vallen en opstaan, komt er ooit een goede risicoverdeling".
- 2) Er worden kansen vergeleken, dit leidt tot de volgende problemen:
  - a) In de methode van historische voorkeuren wordt geen rekening gehouden met de "kwaliteit" van de activiteit waarvoor het geld wordt uitgegeven. Dit betekent dat het zelfde nut wordt toegeschreven aan twee verschillend te waarderen activiteiten die een totaal ander belang dienen.
  - b) Er wordt vooral dat gedaan wat de mensen sust.
  - c) Het verschil dat rijk en arm niet evenveel geld aan hun veiligheid kunnen besteden, wordt niet verwerkt.

### 1.7.3 De methode van uitgesproken voorkeuren

In de voorgaande methoden worden aannames gedaan t.a.v. sociale waarden waar men vragen bij kan stellen. Deze aannames worden indirect (de mensen worden niet zelf gevraagd) verwerkt, waardoor er filosofische en praktische problemen kunnen optreden. Om de problemen te voorkomen die ontstaan door indirect de voorkeur van de risicodragers vast te stellen, moet je hun voorkeur (welk risico is nog acceptabel?) direct vragen. De methode van uitgesproken voorkeuren bestaat uit het vragen van een groep (sample) mensen om hun voorkeuren te geven en deze dan te analyseren. Uitkomst van deze methode:<sup>3a)</sup>

-Van activiteiten die meer voordelen bieden wordt een hoger risico geaccepteerd dan van activiteiten

met gering voordeel.

- Als twee risico's (beide onvrijwillig) hetzelfde jaarlijkse risico (kans op sterfte maal de verkorting van de levensverwachting per persoon) hebben, het ene risico een catastrofale aard heeft (veel slachtoffers tegelijk), het andere echter niet, dan zal de catastrofe als erger worden beoordeeld. In dit geval is men bereid meer geld per slachtoffer ter voorkoming van een catastrofe beschikbaar te stellen en dus is er een andere norm voor catastrofaal risico; dit heet dubbele standaard.
- Ook geloven de ondervraagden niet dat er door vallen en opstaan een goede risicoverdeling tot stand kan komen, zoals dat bij historische voorkeuren wel wordt aangenomen.

Nadelen van de methode van uitgesproken voorkeuren zijn:

- 1) Historische gegroeide risico's worden veel te ruim getolereerd door het publiek. (b.v. alcohol ..... roken)
- 2) Leken begrijpen nieuwe onbekende risico's niet omdat ze de terminologie niet kennen. Ze hebben vaak geen gevoel voor de grootte-orde van dit nieuwe risico.
- 3) Je krijgt nooit een neutrale enquête-groep (een deelensemble met precies dezelfde meningen en meningsverdelingen over risico's zoals die in het totale ensemble zijn).
- 4) Elke enquête-groep verandert van mening in de loop van de tijd, maar de ondervraagden weten vaak niet dat ze van mening veranderen. Ze zijn zich niet bewust in hoeverre dit de formulering van hun antwoord beïnvloed heeft. (of hoe ze dit in hun antwoorden moeten verwerken)
- 5) Omdat de methode van uitgesproken voorkeuren geen formele methode is (er wordt geen getalswaarde aan een mening toegekend) kunnen meningen niet "verrekend" worden. Een voorstander en een tegenstander leveren samen niet het zelfde op als twee maal "geen mening".
- 6) Zelfs specialisten zijn het niet eens over het antwoord op de vraag welk risico acceptabel is. Voor gewone mensen is het beantwoorden van deze vraag nog veel moeilijker.
- 7) Ook zijn er in elke groep mensen die vooroordelen ten aanzien van risico's hebben. Omdat men geen beslissingen op vooroordelen wil baseren moeten deze vooroordelen eerst opgespoord worden.

#### 1.7.4 Methode van natuurlijke norm

Een manier om de vorige problemen te omzeilen is niet de mensen te vragen, maar een natuurlijke standaard te gebruiken als basis voor een norm. B.v. de achtergrondstraling mag door menselijke activiteiten niet een orde van grootte toenemen <sup>17</sup>. Tegen deze norm valt op te merken, dat er geen manier is om de gevolgen van de verhoging terug te vinden, omdat de natuurlijke spreiding in achtergrondstraling te groot is. De nadelen van een activiteit worden niet afgewogen tegen eventuele voordelen en verlaging van het risico door een andere, duurdere techniek kan niet beoordeeld worden. Een verhoogd nivo van de natuurlijke achtergrondblootstelling zal in de toekomst als natuurlijk gaan gelden. Het voordeel van deze normering is dat er wordt voorkomen dat limieten afhangen van sociale voorkeur of gedrag. Ook wordt, omdat risico niet in geld wordt uitgedrukt, de markt-invloed vermeden. Ondeskundigen die voor "lage" risico's geen gevoel hebben, worden niet gevraagd. Deze methode heeft als nadelen:

- 1) Bij een natuurlijke norm is de maximale hoeveelheid van een schadelijk middel van dezelfde orde van grootte als waarin het van nature voorkomt. Ook het nadelig effect van de extra blootstelling is van dezelfde orde van grootte als het nadelige effect van de natuurlijke blootstelling. Er kan geen afweging van de voordelen tegen de nadelen plaats vinden omdat de nadelen niet waargenomen worden.
- 2) Als de natuurlijke blootstelling niet afneemt voegt iedere nieuwe blootstelling aan de natuurlijke dosis iets toe wat een verhoging van de "natuurlijke" blootstelling tot gevolg heeft.
- 3) Als twee verschillende risico's elkaar versterken, wordt dit synergisme genoemd. Dit effect is niet verwerkt in de natuurlijke norm. Daardoor kunnen lage blootstellingen aan meerdere middelen gevaarlijker zijn dan het gezamenlijke risico veroorzaakt door elk van die middelen afzonderlijk. Dit kan een onaanvaardbaar risico opleveren, waartegen met de methode van natuurlijke norm niets te doen valt.
- 4) Een kwantitatieve afweging tussen de risico's vindt niet plaats. Werkmethoden die een lager risico kunnen opleveren verdienen bij de methode van de natuurlijke norm geen voorkeur. Er vindt

slechts afweging plaats naar de orde van grootte van de natuurlijke blootstelling.

- 5) Er is voor nieuwe stoffen geen standaard. Omdat deze stoffen niet van nature voorkomen is er geen natuurlijke blootstelling en daardoor geen natuurlijke norm.

### 1.8 Conclusie

Vaak vergeten schatters de methodologische aannamen die het bereik beperken van hun methode. Dat wil zeggen er wordt vergeten dat er methodologische aannamen zijn waardoor er in een grotere objectiviteit wordt geloofd dan er is.

Zo wordt bij de kosten/baten-analyse vaak vergeten dat er gevolgen zijn die niet kwantitatief zijn weer te geven

Bij de methode van de historische voorkeuren wordt geen rekening gehouden met de ontwikkeling die politieke en maatschappelijke stromingen op het tot nog toe aanvaarde risico hebben.

De methode van de uitgesproken voorkeuren reageert daarentegen erg gevoelig op onverwacht optredend risico. Zo zou er sinds Tsjernobyl een verhoging van de normen volgens de methode van uitgesproken voorkeuren zijn.

Dit kan bij toepassing van de methode van de natuurlijke norm niet. Vergeten wordt echter dat door samenwerking van blootstelling aan meerdere middelen het risico veel groter kan zijn dan verwacht.

### 1.9 Discussie

Bij de bescherming tegen lage stralingsdosis wordt voor de risicoevaluatie gebruik gemaakt van een combinatie van evaluatietechnieken. Om de meeste nadelen, die elk van de genoemde evaluatie methoden wel heeft, zo veel mogelijk te voorkomen, beveelt het I.C.R.P. (International Commission on Radiological Protection) een drietrapsysteem voor dosis-beperking aan:<sup>7\*</sup>

- 1) Het rechtvaardigingsprincipe houdt in dat voor iedere toepassing een rechtvaardiging is: er wordt een kosten/baten-afweging uitgevoerd en er wordt slechts een toepassing toegestaan als de voordelen tegen de nadelen opwegen.
- 2) Het ALARA-beginsel betekent dat bij stralings-blootstellingen de dosis zo laag als enigszins mogelijk is wordt gehouden. (As Low As Reasonably Achievable)
- 3) Het stelsel van dosislimieten is ingevoerd om de blootstelling van een individu te beperken. Er zijn verschillende normen voor mensen die



beroepshalve met straling werken en de bevolking.

Omdat niet alle nadelen (zo wordt b.v. de mening van de bevolking niet gevraagd en wordt er geen rekening gehouden met de verdeling van de kosten en de baten) door de bovenstaande combinatie van evaluatiemethoden zijn opgelost denk ik persoonlijk dat er een uitbreiding op de combinatie van evaluatiemethoden moet komen. Aan iedere methode kleven wel nadelen. Het is vanzelf sprekend dat een methode niet om zijn nadelen wordt gebruikt, maar omdat die methode bepaalde verkeerde oplossingen uitsluit. Daarom stel ik, om de genoemde nadelen van gerechtvaardigde toepassingen te voorkomen, voor het drietrapsysteem van het I.C.R.P. nog uit te breiden met de nu volgende selectiecriteria:

- A) Met de methode van de natuurlijke norm sluit je een extra blootstelling zeker uit als het effect (sterfte door kanker) t.g.v. deze blootstelling van dezelfde orde grootte is als de sterfte door kanker t.g.v. andere oorzaken.
- B) Het risico om door lage stralingsdosis aan kanker te sterven moet onder het risico blijven dat volgens de methode van historische voorkeuren is gevonden. Grotere risico's worden door deze methode uitgesloten.
- C) Met behulp van de methode van uitgesproken voorkeuren zoek je dan uit de overgebleven oplossingen de maatschappelijk meest acceptabele er uit.

Dit geeft een verbetering van het I.C.R.P. voorstel, er wordt naar de mening van de bevolking gevraagd. Er kleeft echter ook aan deze combinatie van methoden een nadeel: er wordt hier niet direkt rekening gehouden met de *verdeling* van de kosten en de baten. De maatschappelijk meest acceptabele oplossing kan onaanvaardbaar zijn voor de groep die alleen voor de kosten opdraait en er geen baat bij heeft. De methode van uitgesproken voorkeuren ondervangt dit nadeel ten dele, de mensen worden bij deze methode naar hun mening gevraagd en kunnen daarmee invloed uitoefenen op de beslissing. Een goede uitvoering van de methode van uitgesproken voorkeuren kan er voor zorgen dat, als de voorstanders de baten en de tegenstanders de kosten van een techniek ondervinden, dit wordt onderkend. Er kan zonder verder overleg, tussen de dragers van de kosten en diegenen die de voordelen genieten, geen correcte beslissing worden genomen.

## Hoofdstuk 2

### Effecten van straling

#### 2.1 Biologische effecten van straling

Reeds rond 1900 waren mogelijk schadelijke gevolgen van ioniserende straling bekend. Het waren vooral verbrandingen t.g.v. contact met actieve stoffen. Deze verbrandingen die aanvankelijk leken te genezen lieten een pijnlijke gevoeligheid van handen en vingers achter, zelfs twee maanden nadat de brandplekken waren ontstaan<sup>1,2</sup>. Men beschermde zich tegen deze gevolgen door de hoeveelheid op te lopen straling te beperken. In 1927 ontdekte H Muller dat roentgen-straling erfelijke veranderingen veroorzaakt bij fruitvliegjes. Niet lang daarna is straling als kankerwekkend erkend. Kanker is een kwaadaardige woekering van cellen, die ongeremd groeien en ook ongecontroleerd functioneren. Tegenwoordig denkt men dat kanker ontstaat uit cellen met een beschadiging in het D.N.A.. Het kankerinductiemodel onderscheidt twee stappen: initiatie en promotie.

In de eerste stap, de initiatie, treden de gebeurtenissen op die leiden tot breuken in het D.N.A. molecuul van een cel of enkele cellen. Deze beschadigde cellen zijn in staat een gezwel te vormen; normale groei-remmende processen zijn in deze cellen veranderd.

Er zijn in weefsels controlemechanismen die aldus veranderde cellen remmen in de vorming van een kwaadaardig gezwel. Deze regulerende processen worden o.a. uitgevoerd door cellen die aan de veranderde cellen grenzen. Maar ook hormonale- en immunologische effecten van het weefsel of lichaam beïnvloeden de cellen. Erfelijke trekjes kunnen in alle fasen van de kanker-ontwikkeling invloed uitoefenen omdat er een andere (geerfde) weefsel-reactie is op de initiatie, maar ook een ander reparatiemechanisme van het D.N.A. of door variatie in regelings-mechanismen.

In paragraaf 2.3 wordt verduidelijkt welke van de vele microscopische effecten mogelijkterwijs tot initiatie leidt.

De tweede stap, de promotie, beïnvloedt het regelingsmechanisme en werkt op de veranderde cellen in op een manier die hen in staat stelt om na verloop van tijd (latentie) onkontroleerbaar te groeien, zodat er een kankergezwel ontstaat.

Sommige fysiologische verstoringen in het weefsel bevrijden de potentieel sneldelende cel van de beperkingen op celdelen. Zulke verstoringen kunnen herhaalde beschadigingen van gezond weefsel zijn, of stimulering tot celproliferatie (snelle vermenigvuldiging), maar ook verstoringen in het herkennen van immunologisch vervormde cellen door het immuun systeem.

In paragraaf 2.4 worden de gevolgen van promotie in macroscopische effecten uitgedrukt.

Zowel de initiatie als ook de promotie kunnen door biologische factoren beïnvloed worden in wisselwerking met een kankerverwekker zoals straling. De kans op initiatie wordt bijvoorbeeld beïnvloed door een virus D.N.A., al dan niet in het D.N.A. van een cel ingebed. In deze zin kunnen virus-infecties een belangrijke rol spelen als een noodzakelijke, maar niet voldoende voorwaarde voor kankerinductie.

Een eenduidige relatie tussen kanker-inductie en kanker-promotie kan nog niet worden afgeleid. Ter verduidelijking volgt hier een eenvoudige beschrijving van de promotie, om aan te geven waarom biologen deze relatie nog niet hebben kunnen afleiden. In ieder weefsel treden veranderingen op in het functioneren, als reactie van het weefsel op veranderingen in de uitwendige omstandigheden. Als de gevolgen van reacties op veranderingen in uitwendige omstandigheden niet worden weggenomen (b.v. allergiereacties) of op de uitwendige omstandigheden wordt op een andere manier niet correct gereageerd, hebben we te doen met afwijkende veranderingen. Individuele eigenschappen spelen een bijzondere rol in de promotie-fase, waar afwijkende veranderingen van weefselfuncties (van gezond weefsel) belangrijk zijn. Zo zijn bepaalde hormonale invloeden (als uitwendige omstandigheid) van grote betekenis op de cel-proliferatie (cel-deling of groei van een weefsel) in het daarbij behorende gezonde weefsel. De invloed van hormonen wordt bepaald door het soort weefsel. Zo regelen bijvoorbeeld geslachtshormonen de groei van de geslachtsdelen. Afwijkende reacties kunnen een ongeremde cel-proliferatie veroorzaken. Het voor het afweermechanisme belangrijke witte bloedlichaampje kan veranderde cellen vernietigen of hun deling onderdrukken als het deze cellen als vreemde ziet. De afwijkende reactie wordt dan onderdrukt.

2.2 Dosisbegrip

Straling is een drager van energie en de stralingsdosis  $D$  is gedefinieerd als de geabsorbeerde energie  $\Delta E$  gedeeld door de absorberende massa  $\Delta M$ , d.w.z. de geabsorbeerde energie per massa-eenheid. In formule vorm is dit:

$$D = \frac{\Delta E}{\Delta M}$$

De geabsorbeerde dosis  $D$ , in meetbare grootheden uitgedrukt, is:

$$D = \frac{\int I \cdot L \, dt}{\rho}$$

Hierin is de dimensie van:

$$\rho \text{ de soortelijke massa } \left| \frac{\text{Kg}}{\text{m}^3} \right|$$

$I$  de deeltjesflux van de straling

$$\left| \frac{1}{\text{m}^2 \cdot \text{s}} \right|$$

$L$  de energie-absorptie per weglengte van een stralingsdeeltje

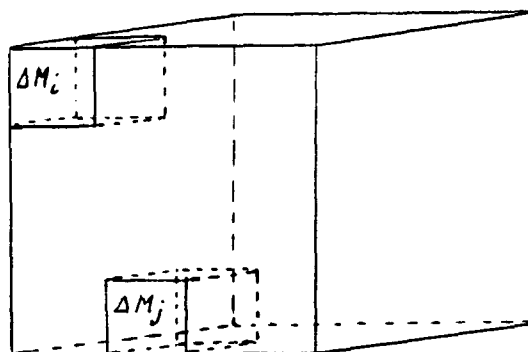
$$\left| \frac{\text{J}}{\text{m}} \right|$$

De energie wordt in materie afgegeven in discrete punten. De microscopische dosis, de specifieke geabsorbeerde energie  $z$ , is gedefinieerd als de energieafgifte  $\Delta E$  in een punt met massa  $\Delta M$ :

$$z = \lim_{\Delta M \rightarrow 0} \frac{\Delta E}{\Delta M}$$

Ten gevolge van inhomogeniteit van de straling neemt, voor afnemende absorberende massa  $\Delta M$  de spreiding in de geabsorbeerde energie  $\Delta E$  toe, m.a.w.  $z$  is snel fluctuerend als functie van de plaats.

We gaan bij een uniforme bestraling uit van een afgegeven energie die niet homogeen maar wel uniform verdeeld is, d.w.z.  $z \neq D$  en  $\bar{z} = D$  gemiddeld over de celkernen.



Figuur 2.1 Energieabsorptie per massa

Bekijken we de geabsorbeerde energie per absorberende massa  $\Delta M$  dan is voor voldoende grote  $\Delta M$  de geabsorbeerde energie in  $\Delta M_i$  gelijk aan de geabsorbeerde energie in  $\Delta M_j$ . Bij kleine  $\Delta M$ , b.v. de celkern, zal de fluctuatie in de geabsorbeerde energie erg groot kunnen worden. De gemiddelde geabsorbeerde dosis  $\bar{z}$ , gemiddeld over een deel van de  $\Delta M$ 's (denk bij deze  $\Delta M$ 's aan b.v. celkernen) zal gelijk zijn aan de macroscopische dosis  $D$  als de  $\Delta M$ 's waarover wordt gemiddeld redelijk zijn verdeeld in de totale absorberende massa. De geabsorbeerde dosis  $D$  is gedefinieerd als het gemiddelde van de specifieke energie  $\bar{z}$ , gemiddeld over de totale absorberende massa. Daar  $z$  geen meetbare grootheid is en de geabsorbeerde dosis  $D$  wel, wordt met deze laatste gewerkt.

Om het verschil in schadelijkheid van diverse stralingssoorten in rekening te brengen wordt een qualiteitsfactor  $Q$  ingevoerd. De voor de schadelijkheid van de verschillende stralingssoorten gecorrigeerde dosis wordt het dosisequivalent  $H$  genoemd.

$$H=Q \cdot D$$

H: Sievert (Sv)

D: Gray (Gy)

(1 Gy=1J/Kg)

### 2.3 Microscopische effecten van straling

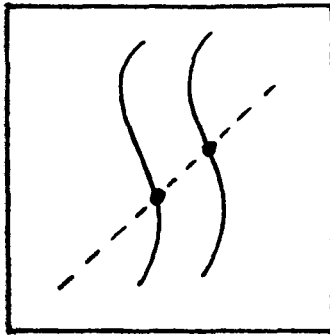
De celkernen, de belangrijkste plaats waar stralingsschade optreedt, hebben een diameter van ongeveer 5  $\mu\text{m}$ . De beschadiging van het DNA-molekuul kan in afnemende grootte-orde van de specifieke energie, de onderstaande gevolgen hebben voor een cel:

- fixatiedood : meteen; reparatie komt zelfs niet meer op gang.
- direkte celdood : cel sterft uren tot dagen na bestraling ; reparatie niet mogelijk.
- indirekte celdood : cel sterft bij de eerstvolgende deling; reparatie was verkeerd.
- chromosoom-aberraties: Of ontstaan van abnormale en genmutaties cellen, of na enkele cycli van delingen afsterven van de cel.

Straling kan al deze effecten veroorzaken; alleen de laatste (chromosoom-aberratie en genmutaties) kunnen kankerinitiatie tot gevolg hebben, omdat in de andere gevallen de cellen dood zijn en dus geen kanker meer kunnen veroorzaken.

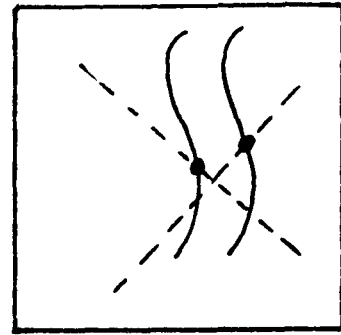
Chromosoom-aberraties en genmutaties ontstaan uit verkeerd herstelde dubbelstrengsbreuken. Dubbelstrengsbreuken zijn volledige breuken van een dubbele streng D.N.A.. Over het algemeen geeft een grotere hoeveelheid geabsorbeerde energie in de celkern een meer dan evenredige toename van de beschadigingen, dubbelstrengsbreuken in het DNA-molekuul.

We gaan in het nu volgende de frequentie van dubbelstrengsbreuken,  $E^*$ , in een meetbare dosis uitdrukken, de macroscopische dosis  $D$ .  $\bar{Z} = D$ , gemiddeld over de celkernen bij uniforme bestraling.



a

2.2a Dubbelstrengs-  
breuk door een  
deeltje.



b

2.2b Dubbelstrengs-  
breuk door twee  
onafhankelijke  
deeltjes.

Figuur 2.2 Dubbelstrengsbreuken

De frequentie van vorming van dubbelstrengsbreuken door een enkel ioniserend deeltje is evenredig ( $K\xi$ ) met de geabsorbeerde dosis  $D$  (kans op een ionisatie is evenredig met  $D$ ). Wanneer de dubbelstrengsbreuken door twee ionisaties van twee verschillende ioniserende deeltjes wordt veroorzaakt is de kans op elk van de ionisaties evenredig met  $D$  en dus is de kans op zo'n dubbelstrengsbreuk evenredig ( $K$ ) met  $D^2$ . De frequentie van dubbelstrengsbreuken is dan een som van beide bijdragen, een bijdrage evenredig met  $D$  (door een deeltje) en een bijdrage evenredig met  $D^2$  (door twee deeltjes). Zodat voor dosis  $D$  geldt:

$$E^* = K(\xi D + D^2)$$

Voor een dosis  $D \ll \xi$  overheerst de lineaire afhankelijkheid (dubbelstrengsbreuken door een enkel ioniserend deeltje) en voor een dosis  $D \gg \xi$  is de quadratische afhankelijkheid dominant (dubbelstrengsbreuken door twee verschillende ioniserende deeltjes).

#### 2.4 Macroscopische effecten van straling

De macroscopische effecten van straling worden verdeeld naar de wijze waarop zij zich manifesteren. Uiten zij zich in een individu dat de straling ontving, dan worden zij somatische effecten genoemd. Manifesteren zij zich echter in

het nageslacht, dan spreekt men van genetische schade.

De somatische effecten van straling worden nog onderverdeeld in stochastische en niet-stochastische effecten. Is bij niet-stochastische effecten de ernst van het effect een functie van de dosis, bij stochastische effecten is de kans op een effect een functie van de dosis.

De meeste genetische effecten zijn ook van stochastische aard; somatische effecten zijn echter niet alle van stochastische natuur. Er zijn somatische effecten, die van niet-stochastische aard zijn. Stralingsziekte treedt alleen op als er van een orgaan of weefsel zoveel cellen door straling zijn gedood dat het functioneren van dat orgaan of weefsel in gevaar komt. Dit effect treedt alleen bij zo'n hoge dosis op dat er voldoende cellen worden gedood om het functioneren van het weefsel te verstoren; er is een drempeldosis.

Bij somatische effecten die tot de stochastische effecten (zoals stralingsgeïnduceerde kankers) behoren wordt in het algemeen niet van een drempeldosis uitgegaan. Een foton kan in een cel het D.N.A. molecuul veranderen en deze verandering kan van die cel een kankercel maken. Daar in het bijzonder de effecten van lage stralingsdoses bekeken gaan worden die onder de drempeldosis van niet-stochastische somatische effecten blijven, zullen deze stralingsziekten verder niet behandeld worden.

Opgemerkt zij, dat ook bij stochastische effecten theoretisch sprake kan zijn van een drempeldosis  $D_{Dr}$ , namelijk als er geen merkbaar effect is voor  $D < D_{Dr}$ . Op dit moment gaat men er van uit dat er geen drempeldosis is ( $D_{Dr} = 0$ )<sup>10a)</sup>.

Er is geen sluitende theorie voor kanker-promotie. Van het belangrijkste somatische effect van ioniserende straling, kanker-inductie, wordt, omdat het aantal cellen dat een risico loopt groot is, vaak verondersteld dat promotie van een enkele cel niet noodzakelijkerwijs tot een kanker moet leiden. Een van de remmende mechanismen eist dat verschillende samenhangende cellen moeten promoveren, of het immunologiesysteem moet op een andere manier verzwakt zijn. Daar er tussen kanker-initiatie en promotie enige tijd verloopt is het goed mogelijk dat een geïnitieerde cel door meerdere delingen nu een samenhangende groep cellen in het weefsel is geworden.

Omdat er, zoals ik in paragraaf 2.1 reeds vermeld heb, nog geen eenduidige relatie tussen kanker-promotie en kanker-inductie kan worden afgeleid, is het nog niet mogelijk om de dosis-effectrelatie met als effect  $E$  de kans om aan

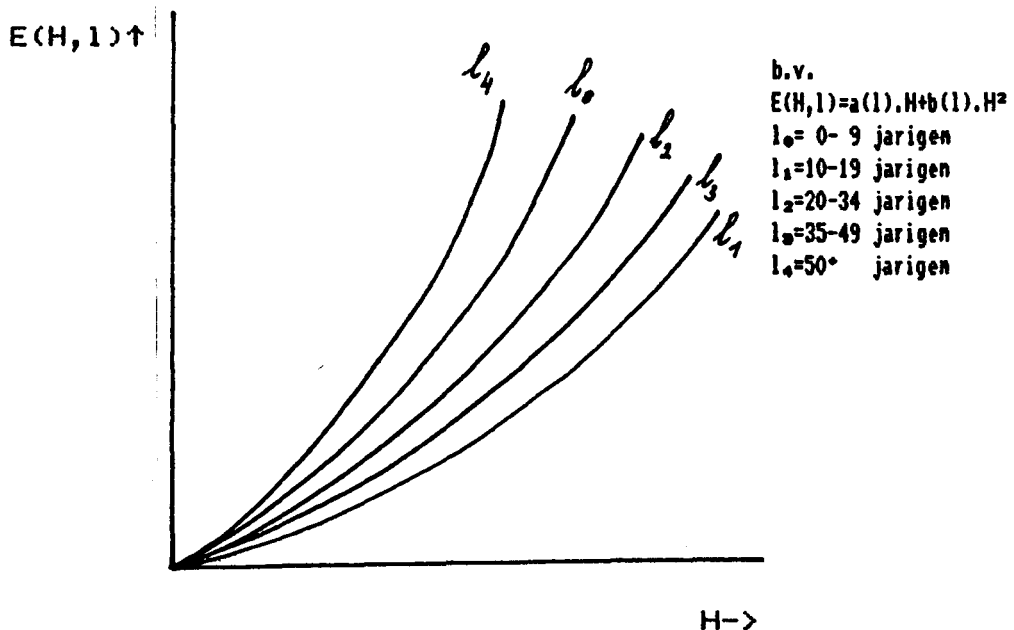


kanker te sterven, af te leiden van de dosis-effectrelatie voor initiatie, met als effect de frequentie van beschadigingen  $E^*$ . We zullen deze relatie dan ook verder niet bekijken.

De dosis-effect relaties voor  $E$  is volgens BEIR III<sup>100</sup> wel van de zelfde algemene vorm, namelijk lineair-quadratisch. De discussie over de verschillende dosis-effect relaties voor  $E$  volgt in hoofdstuk 4. De dosis-effectrelatie met als effect  $E$ , de kans om aan kanker te sterven, bij bepaalde blootstelling is volgens BEIR III<sup>100</sup> een macht-reeks ontwikkeling die van waarnemingen is afgeleid (van o.a. Life Span Study en Nagasaki Tumor Registry<sup>100</sup>), deze is voor leukemie:  $E(H, l) = a(l)H + b(l)H^2$ . Voor neutronen bestraling echter wordt een lineaire relatie verondersteld.

De konstanten  $a$  en  $b$  zijn functies van de leeftijd  $l$  bij blootstelling, omdat de kanker-promotie sterk afhankelijk is van de afweer (immunologie-systeem) en de afweer varieert met de leeftijd. Zo zijn kleine kinderen en ouden van dagen zwakker dan gemiddeld.

De dosis-effectrelatie  $E(H, l)$  is afgeleid uit de gegevens van grote groepen van bestraalde mensen waarvan de dosis te achterhalen was, zoals de atoombom-slachtoffers, patiënten in ziekenhuizen en radiologische werkers (deze laatste alleen in de Hanford studie van Mancuso, Stewart en Kneale)<sup>100</sup>.



Figuur 2.3  $E(H, l) = a(l) \cdot H + b(l) \cdot H^2$   
 voor  $H < 10$  Sv <sup>100</sup>

De mensen die aan lage stralingsdosis (onder 100 mSv) hebben blootgestaan sterven aan de gevolgen

van deze blootstelling pas na enige tijd. Men noemt de tijd tussen bestraling en sterven: latentie-tijd. Deze latentie-tijd heeft een minimum  $t_{min}$  en een maximum  $t_{max}$  in een bepaalde populatie, de periode tussen de minimum- en de maximum-latentie-tijd heet risico-periode.

$R(t)$  is de kans om  $t$  jaar na bestraling te sterven t.g.v. kanker, veroorzaakt door die straling, onder voorwaarde dat men sterft aan kanker door die straling, zodat:

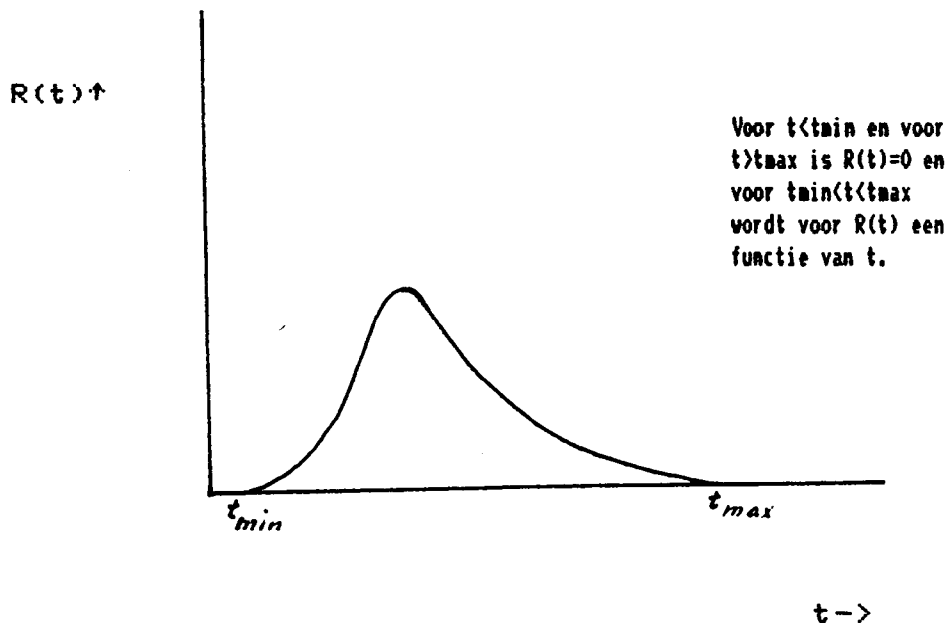
$$\int_{t_{min}}^{t_{max}} R(t) dt = 1$$

Noem de kans om  $t$  jaar na blootstelling te sterven aan kanker t.g.v. een dosisequivalent  $H$  op leeftijd  $l$ :  $K$ . De functie  $K$  hangt af van drie variabelen: het dosisequivalent  $H$ , de leeftijd  $l$  bij bestraling en de tijd  $t$  na bestraling.

De functie van  $K$  is als volgt te schrijven:

$$K(H, l, t) = E(H, l) * R(t)$$

$E(H, l)$  is de totale kans om in de toekomst te sterven aan de gevolgen van de stralings-dosisequivalent  $H$  ontvangen op leeftijd  $l$  en  $R(t)$  is de verdeling van deze kans in de tijd  $t$  na bestraling, beiden mits er niet voor de natuurlijke sterfte wordt gecorrigeerd.



Figuur 2.4 Risicoverdeling in de tijd

$R(t)$  is dus de risicoverdeling en is verkregen door observatie van groepen mensen (o.a. Life Span Study

en Nagasaki Tumor Registry<sup>1(2b)</sup>.  $R(t)$  is evenals  $E(H,1)$  een empirische grootheid, zodat je bij het vaststellen van  $R(t)$  en  $E(H,1)$  met het probleem zit, hoe je bij sterfte aan kanker weet dat die kanker door straling is veroorzaakt.

Er is een theoretische leeftijds-afhankelijkheid van  $R(t)$ , niet te verwarren met die van  $a$  en  $b$ . De stofwisseling van b.v. jongeren verloopt sneller dan bij ouden van dagen. In de bestudeerde literatuur is hiervan geen melding gemaakt en daarom is deze leeftijds-afhankelijkheid van  $R(t)$  niet verder verwerkt.

Het is erg verleidelijk om te veronderstellen dat van een blootgestelde groep van  $m$  personen er naar verwachting  $E(H).m$  zullen sterven ten gevolge van de geabsorbeerde dosisequivalent  $H$ , immers  $\int R(t)=1$ . Er dient echter ook rekening gehouden te worden met natuurlijke sterfte.

## Hoofdstuk 3

### Risico-identificatie

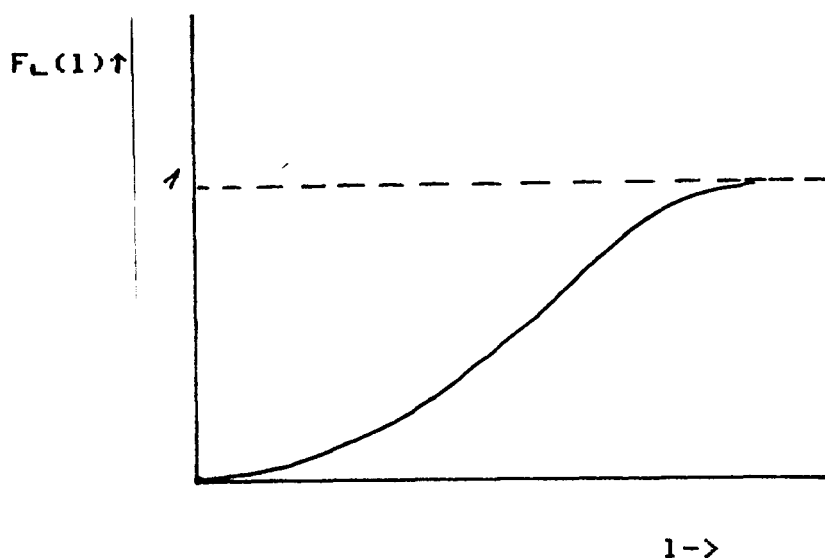
#### 3.1 Inleiding risico-identificatie

In de definitie van risico-identificatie (1.2) wordt gesproken over de kans op een nadelig effect en de ernst van het nadelige effect. We kijken naar de gevolgen van lage stralingsdosis. Het effect waar we over spreken is de effectieve sterfte-kans, rekening houdend met latentie en natuurlijke sterfte. De ernst van het effect, effectieve sterfte, is verkorting van de levensverwachting. Ook hierbij wordt met de latentie rekening gehouden.

#### 3.2 Effectieve sterfte-kans

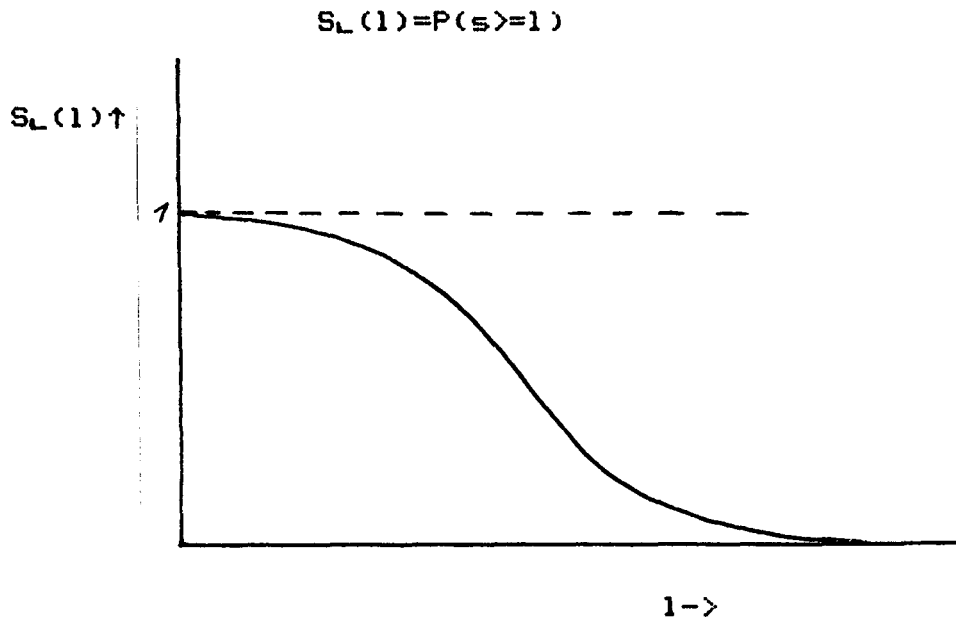
Zij  $s$  het sterftetijdstip, dan wordt de kans dat in een bepaalde populatie iemand sterft voor zijn  $l^{\text{de}}$  levensjaar:  $P(s < l)$ , de cumulatieve sterftekans  $F_L(l)$  genoemd. Dit is een monotoon stijgende functie.

$$F_L(l) = P(s < l)$$



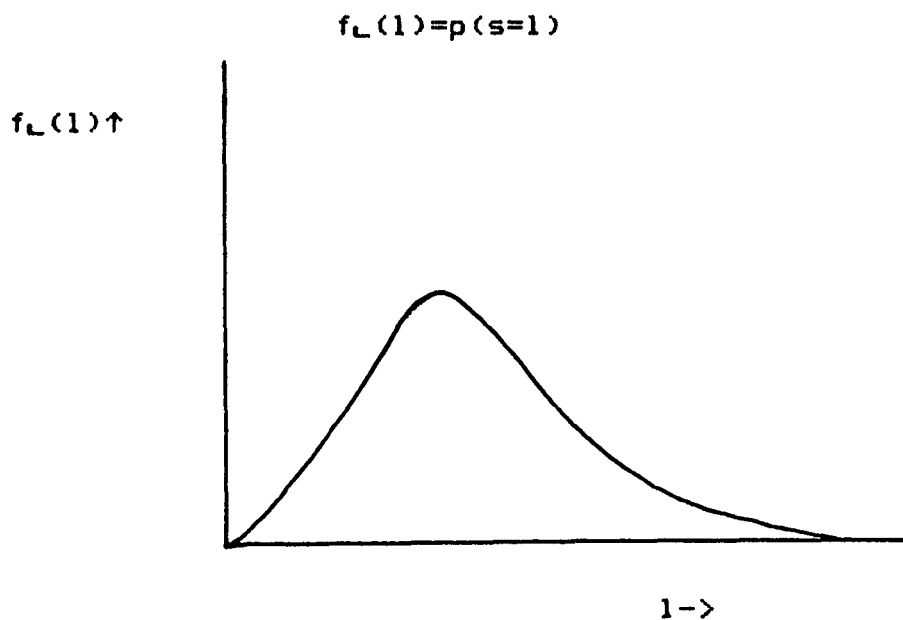
Figuur 3.1 de cumulatieve sterftekans

De kans om tot leeftijd  $l$  te overleven  $P(s \geq l)$  is natuurlijk  $S_L(l) = 1 - F_L(l)$ ,  $S_L(l)$  wordt de survival-functie genoemd en is een monotoon dalende functie.



Figuur 3.2 de survival-functie

Verder is de kans  $p(s=l)$  de sterftekans op leeftijd  $l$ . Dit zogenoemde absoluut momentaan sterftequotient  $f_L(l)$  is in formulevorm:  $f_L(l) = dF_L(l)/dl$ .



Figuur 3.3 het absoluut momentaan sterftequotient

De in de volgende formules gebruikte voorwaardelijke kans  $P(A|C)$  is de kans op A onder de voorwaarde (of: gegeven) C en wordt gedefinieerd als :

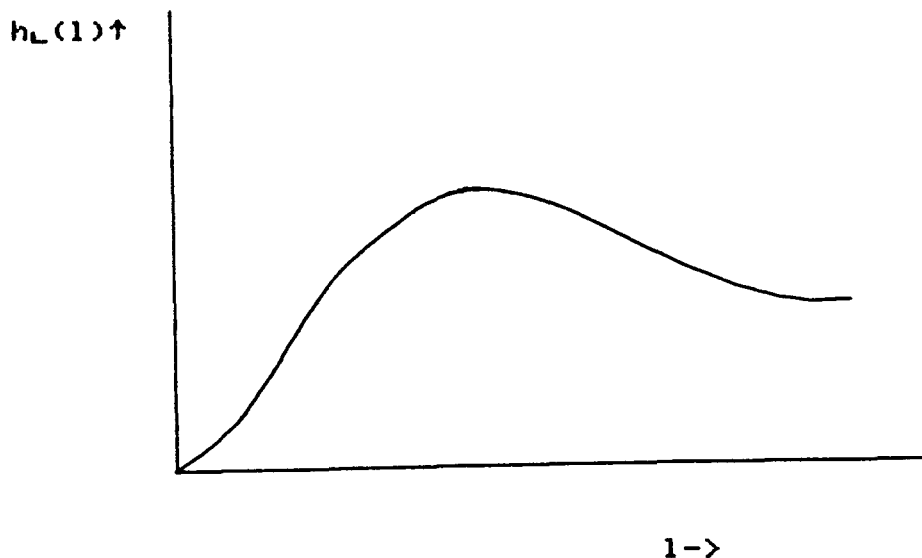
$$P(A|C) = \frac{P(AC)}{P(C)}$$

De voorwaardelijke kans

$$p(s=1|s \geq 1) = \frac{p(s=1)}{P(s \geq 1)}$$

Dit is de sterftekans voor een 1-jarige om in zijn 1<sup>de</sup> levensjaar te sterven, in de groep van minstens 1-jarigen (deel-ensemble van 1 jarigen). Deze kans wordt het relatief sterftequotient (hazardrate) genoemd. Men kan ook zeggen: de momentane sterftekans op tijdstip 1, gegeven dat men in leven is tot tijdstip 1. Deze voorwaardelijke kans kan in de voorafgaande formules worden uitgedrukt. Zo krijgen we:

$$h_L(1) = p(s=1|s \geq 1) = \frac{p(s=1)}{P(s \geq 1)} = \frac{f_L(1)}{S_L(1)}$$



Figuur 3.4 het relatief sterftequotient

Noem de tijd die men na leeftijd 1 nog leeft  $t$ . De voorafgaande formules met index L gelden voor leeftijd 1 als lopende variabele. Met index T gelden nu soortgelijke formules als voor L maar nu is de tijd  $t$  die men na leeftijd 1 nog leeft de

lopende variabele. Omdat de functies met index T niet voor alle leeftijden l in tabellen verwerkt zijn, drukken we deze uit in functies van L.

$$f_T(l, t) = p(s=l+t | s \geq l) = \frac{p(s=l+t)}{P(s \geq l)} = \frac{f_L(l+t)}{S_L(l)}$$

$$S_T(l, t) = P(s \geq l+t | s \geq l) = \frac{P(s \geq l+t)}{P(s \geq l)} = \frac{S_L(l+t)}{S_L(l)}$$

$$h_T(l, t) = p(s=l+t | s \geq l+t) = \frac{p(s=l+t)}{P(s \geq l+t)} = h_L(l+t)$$

Verder moet er ook nog onderscheid gemaakt worden voor verschillende doodsoorzaken. Noem de cumulatieve sterftekans aan doodsoorzaak a,  $F_{La}(l) = P(a, s < l)$  waarbij geldt:

$$F_L(l) = \sum_a F_{La}(l)$$

Noem vervolgens de cumulatieve sterftekans aan andere doodsoorzaken dan a,  $F_{Lna}(l)$ . Hierbij bestaat de volgende relatie met de voorafgaande cumulatieve sterftekans:

$$F_L(l) = F_{La}(l) + F_{Lna}(l)$$

Ook voor het absoluut momentaan sterftequotient op leeftijd l voor oorzaak a (de kans voor de totale populatie om op leeftijd l aan doodsoorzaak a te sterven) geldt een eenvoudige formule:

$$f_{La}(l) = p(a, s=l) = dF_{La}(l)/dl$$

Het relatief sterftequotient aan oorzaak a op leeftijd l wordt iets anders gedefinieerd, n.l. als:

$$\begin{aligned} h_{La}(l) &= p(a, s=l | na, s \geq l) \\ &= \frac{p(a, s=l; na, s \geq l)}{P(na, s \geq l)} = \frac{p(a, s=l)}{P(na, s \geq l)} \end{aligned}$$

Veronderstellen we nu dat de sterftekans t.g.v. andere doodsoorzaken dan a gelijk is aan de sterftekans in een vergelijkingspopulatie die niet aan straling is blootgesteld, dan wordt deze formule:

$$h_{La}(1) = \frac{p(a,s=1)}{P(na,s \geq 1)} = \frac{f_{La}(1)}{S^*_L(1)}$$

Hierin is  $S^*_L(1)$  de survivalfunctie in de vergelijkingspopulatie en  $h_{La}(1)$  is de kans (fractie) van de totale populatie die aan doodsoorzaak a op leeftijd 1 zal sterven. Als je voor  $S^*_L(1)$  de survivalfunctie van de vergelijkingspopulatie neemt biedt dit de mogelijkheid om onderscheid te maken tussen kanker en kanker t.g.v. een bestraling. Er blijft echter een probleem, je weet nooit zeker dat de survivalfunctie van een vergelijkingspopulatie wel gelijk is aan de survivalfunctie van de bestraalde groep, zoals die zou zijn geweest als er geen bestraling had plaats gevonden. Dit probleem wordt in hoofdstuk 4 nog verder besproken.

Als je echter aanneemt dat dat deel van de totale populatie (waarin oorzaak a werkzaam is) dat uiteindelijk niet sterft aan oorzaak a, kan worden beschouwd als een vergelijkingspopulatie, dan geldt voor de cumulatieve sterftekans  $F^*_L(1)$  in deze populatie:

$$F^*_L(1) = \frac{F_{Lna}(1)}{F_{Lna}(\infty)}$$

En hiermee is de survivalfunctie van deze populatie als volgt te schrijven:

$$S^*_L(1) = 1 - \frac{F_{Lna}(1)}{F_{Lna}(\infty)}$$

Hier is a sterfte door kanker t.g.v. een blootstelling en blijft het probleem over welke kanker is door straling veroorzaakt en welke heeft een andere oorzaak. Nu kunnen de formules per doodsoorzaak a gecombineerd worden met de formules voor de tijd t na leeftijd 1.

$$f_{Ta}(1,t) = \frac{f_{La}(1+t)}{S^*_L(1)}$$

$$S^*_T(1,t) = \frac{S^*_L(1+t)}{S^*_L(1)}$$

Dit is de fractie van de mensen, die op leeftijd 1 in leven zijn, die op leeftijd 1+t ook nog in leven zijn.



$$h_{T_a}(l,t) = h_{L_a}(l+t) = \frac{f_{L_a}(l+t)}{S^*_L(l+t)}$$

Het aantal slachtoffers van doodsoorzaak a is  $F_{T_a}(l, \infty)$ , om dit te berekenen heb je echter het absoluut momentaan sterftequotient  $f_{T_a}(l,t)$  nodig. Bedenk dat:

$$f_{T_a}(l,t) = h_{T_a}(l,t) * \frac{S^*_L(l+t)}{S^*_L(l)}$$

De in hoofdstuk 2.4 genoemde  $K(H,l,t)$  is het relatief sterftequotient  $h_{T_a}(l,t)$ . Noem het absoluut momentaan sterftequotient  $f_{T_a}(l,t)$ :  $K^*(H,l,t)$ , dit is de kans om op leeftijd  $l+t$  te sterven aan kanker t.g.v. een stralingsdosis  $H$  op leeftijd  $l$ .

$$K^*(H,l,t) = K(H,l,t) \cdot S^*_T(l,t) = E(H,l) \cdot R(t) \cdot \frac{S^*_L(l+t)}{S^*_L(l)}$$

Noem het cumulatieve sterftequotient  $F_{T_a}(l, \infty)$ :  $O(H,l)$ , dit is de totale kans om te sterven aan kanker t.g.v. een dosis  $H$  op leeftijd  $l$ .

$$O(H,l) = \int_0^{\infty} K^*(H,l,t) dt = E(H,l) \cdot \int_{t_{min}}^{t_{max}} R(t) \cdot S^*_T(l,t) dt$$

Omdat  $S^*_T(l,t) < 1$  en  $\int_0^{\infty} R(t) dt = 1$

is  $O(H,l) < E(H,l)$  en zal het verwachte aantal slachtoffers uit een groep van  $m$  personen  $m \cdot O(H,l)$  zijn.

$$m \cdot O(H,l) = m \cdot E(H,l) \cdot \int_{t_{min}}^{t_{max}} R(t) \cdot S^*_T(l,t) dt$$

### 3.3 Verkorting van de levensverwachting

De levensverwachting  $\langle T \rangle$  van een 1-jarige is per definitie:

$$\langle T \rangle = \mathcal{E}(l, T) = \int_0^{\infty} t f_T(l,t) dt$$

In bovenstaande formule wordt  $f_T(l,t)$  vervangen door:

$$f_T(l, t) = \frac{f_L(1+t)}{S_L(1)}$$

Vermenigvuldiging met  $S_L(1+t)$  zowel boven als onder de deelstreep geeft:

$$f_T(l, t) = \frac{f_L(1+t) \cdot S_L(1+t)}{S_L(1+t) \cdot S_L(1)}$$

Door vervanging van  $f_L(1+t)/S_L(1+t)$  met  $h_L(1+t)$  kan  $f_T(l, t)$  als volgt geschreven worden:

$$f_T(l, t) = \frac{h_L(1+t) \cdot S_L(1+t)}{S_L(1)}$$

Zodat  $\langle T \rangle$  als volgt geschreven kan worden:

$$\langle T \rangle = \frac{1}{S_L(1)} \cdot \int_0^{\infty} t \cdot h_L(1+t) \cdot S_L(1+t) dt$$

De variantie in deze verwachtingswaarde is:

$$\text{var}(l, T) = \int_0^{\infty} t^2 f_T(l, t) dt - (\mathcal{E}(l, T))^2$$

Met dezelfde substitutie voor  $f_T(l, t)$  als hierboven beschreven, wordt dit:

$$\text{var}(l, T) = \frac{1}{S_L(1)} \cdot \int_0^{\infty} t^2 f_L(1+t) dt - (\mathcal{E}(l, T))^2$$

Kombineer deze kansen per doodsoorzaak nu met de levensverwachting.  $\langle T_a \rangle$  is de levensverwachting van iemand die aan doodsoorzaak a zal sterven.

$$\langle T_a \rangle = \int_0^{\infty} t \frac{f_{T_a}(l, t)}{F_{T_a}(\infty)} dt$$

Dit levert uitgedrukt in de hazerdrate h:

$$\langle T_a \rangle = \int_0^{\infty} t \frac{h_{L_a}(1+t) \cdot S^*_{L_a}(1+t)}{\int_0^{\infty} h_{L_a}(1+u) \cdot S^*_{L_a}(1+u) du} dt$$

Om het onderscheid tussen de lopende variabelen in beide integralen aan te geven is de variabele u gebruikt. Stel dat doodsoorzaak a sterfte door kanker ten gevolge van een dosis H is. Dan is  $\langle T_a \rangle$ , de levensverwachting onder voorwaarde dat men

sterfte t.g.v. die dosis  $H$ . Deze levensverwachting is niet afhankelijk van de grootte van dosis  $H$ . In deze formule hoort ook de Survivalfunctie in afwezigheid van doodsoorzaak  $a$   $S^*_L(1)$  thuis omdat de kans om aan doodsoorzaak  $a$  op leeftijd  $1$  te sterven afhangt van de kans om leeftijd  $1$  te bereiken.

## Hoofdstuk 4

### Dosis-effecttoekenningen

#### 4.1 Inleiding dosis-effecttoekenningen

Epidemiologisch onderzoek geeft nog steeds geen goed bewijs voor de een of de andere dosis-effectrelatie. Om betrouwbare gegevens te krijgen in het gebied van 10 mSivert is de groeps grootte die onderzocht moet worden 100 miljoen mensen <sup>92</sup>. Er zijn betrekkelijk weinig groepen van mensen wier blootstelling aan straling met vrucht kan worden geanalyseerd om de stralingseffecten te onderzoeken.

De meest bruikbare van deze groepen zijn die waarbij blootstelling van lage tot betrekkelijk hoge stralingsdosis voorkomt. Geen van deze groepen is groot genoeg om een betrouwbare dosis-effectrelatie voor lage straling te geven. Veruit de grootste van deze groepen vormen de overlevenden van de atoombommen op Hiroshima en Nagasaki. Andere groepen zijn tijdens hun werk blootgesteld of bij een medische behandeling. Het is vaak moeilijk de geabsorbeerde dosis te achterhalen uit de beschikbare gegevens van de individuele stralingsdosis. Zelfs als de totale lichaamsdosis onderzocht kan worden, is dit meestal niet voldoende om de relevante dosis (dosis per orgaan) te bepalen. Zo is het b.v. niet waarschijnlijk dat een stralingsdosis van de voet de oorzaak of een stimulator is voor kanker in de mond.

Verder is het soms onbekend welke celtypen de veroorzakers van bijzondere kankersoorten zijn. Dit betekent dat het erg moeilijk is om de relevante dosis (dosis per orgaan) te achterhalen om een dosis-effectrelatie per kanker-soort te bepalen. Met de nu beschikbare epidemiologische gegevens worden statistisch significante toenames van het aantal kankergevallen pas jaren na de blootstelling aan straling gevonden.

Het is niet gemakkelijk een betrouwbare vergelijkingsgroep voor een willekeurige epidemiologische studie te vinden, maar bij het bestuderen van kankerverwekkende straling is het bijzonder moeilijk. Ogenscheinlijk dezelfde kankers kunnen veroorzaakt zijn door straling, chemische middelen maar ook door andere factoren. De verschillen in achtergrond straling tussen personen

kunnen net zo groot zijn als de totale blootstelling, die men bij uitoefening van een beroep ontvangt dan wel tijdens een medisch onderzoek.

Chemische middelen kunnen dezelfde effecten als straling zowel verhinderen als veroorzaken. Zowel chemische middelen als straling kunnen het menselijk afweersysteem versterken, maar ook andere factoren kunnen hiervoor verantwoordelijk zijn.

Analysering van de epidemiologische gegevens kan misleidende resultaten tot gevolg hebben als er niet voldoende aandacht wordt geschonken aan de methodologie en aan de statistiek die gebruikt wordt. Om objectiviteit bij statistische analyse te verzekeren moet de onderzoeker de analyse-methode ontwikkelen voordat hij de gegevens te zien krijgt. Hiervoor moeten de hypothese, de indeling van de populatie in groepen en de statistische toets gekozen worden. Als gegevens bestudeerd zijn voordat de analysemethode beproefd is dan kan de onderzoeker neigen naar een overdreven aandacht voor opvallende kenmerken, die zelfs in lukraak (random) verkregen gegevens gevonden kunnen worden. De bij epidemiologische onderzoeken gebruikte statistische methodologie is oorzaak van controversen tussen deskundigen vooral betreffende de samenstelling van de te bestuderen groep en de controlegroep.

Het is onjuist omwille van de duidelijkheid een te eenvoudig model op te stellen waarin de invloed op het uiteindelijke resultaat niet tot uitdrukking komt. Bij een onderzoek naar stralingsgeïnduceerde longkanker dient de invloed van het roken nagegaan te worden.

Het trekken van zwaarwegende conclusies uit gegevens van een geselecteerde groep dient met terughoudendheid te geschieden. Dit geldt in het bijzonder voor het interpreteren van onverwachte resultaten.

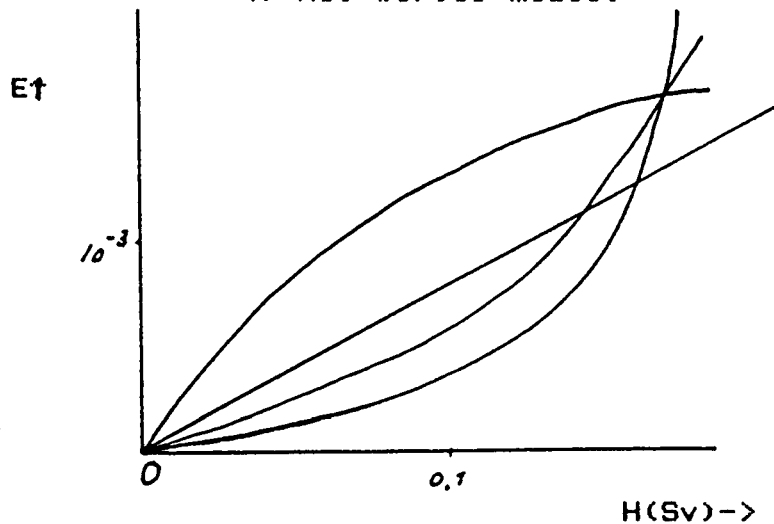
#### 4.2 Testen van dosis-effectrelaties

De meeste uitgebreide epidemiologische onderzoeken die de gevolgen van lage dosis ioniserende straling behandelen, hebben vooral gegevens opgeleverd van mensen die aan een betrekkelijk hoge dosis zijn blootgesteld (meer dan 1 Gray). Gegevens over de gevolgen van langdurige blootstelling aan lagere doses zijn moeilijker te verkrijgen en ook moeilijker te interpreteren. Het effect neemt af en

de spreiding neemt toe voor dalende dosis. Zodat naar verhouding de spreiding voor lage dosis veel groter is. Analitici hebben geprobeerd om de risico's van lage stralingsdoses, die niet direkt af te leiden zijn uit de gegevens voor lage stralingsdosis, te schatten door het verband te zoeken tussen de gevolgen van lage- en hoge stralingsdoses.

Verschillende hypothesen zijn voorgesteld om dit verband te beschrijven:

- 1) Het lineair model.
- 2) Het kwadratische model.
- 3) Het lineair/kwadratische model.
- 4) Het wortel model.



Figuur 4.1 Dosis-effect modellen

Verschillende onderzoeksgroepen gebruiken verschillende modellen om de meetgegevens te verbinden. Met alleen significante gegevens voor hoge dosis als uitgangspunt en grote spreiding in de meetgegevens voor lage stralingsdosis (beneden 100 mSv) voorspellen deze modellen ver uit elkaar liggende resultaten voor de effecten van lage stralingsdosis. B.v. een factor 10 tussen het kwadratische model en het lineaire model<sup>2)</sup>. Bedenk echter dat een kleine kans die met een grote factor wordt verhoogd nog steeds een kleine kans is. Verhoog b.v. een kans van  $10^{-4}$  met een factor 10 dan krijg je een kans van  $10^{-3}$ . Bij effecten van lage stralingsdosis (onder 100 mSv) wordt gediscussieerd over kansen van genoemde orde grootte. De onderzoekers waarvan de dosis-effectrelaties tot het wortelmodel worden gerekend, onderzoeken in de regel slechts een klein dosis-traject. In dit dosis-traject vinden zij een groter effect dan bij de andere

dosis-effectmodellen. Bij deze onderzoeken wordt verondersteld dat de survivalfunctie van de vergelijkings-groep (gewoonlijk de totale bevolking) niet de korrekte  $S^*_L(1)$  is voor de te onderzoeken groep. Er wordt in zo'n geval de sterfte aan niet door straling veroorzaakte ziekten in beide groepen vergeleken. Zo vindt men een verhoudingsfactor tussen niet door straling veroorzaakte ziekten en men veronderstelt dat het een maat is voor de afweersterkte tegen ziekten in de onderzoeks-groep, dus ook kankers, in verhouding tot de afweersterkte van de vergelijkings-groep. Dezelfde verhouding wordt ook voor de kanker-sterfte verkregen door de kanker-sterfte met een correctiefactor te vermenigvuldigen. Bij ieder onderzoek wordt deze correctiefactor verklaard. Zo wordt b.v. door Mancuso, Stewart en Kneale<sup>20</sup> deze correctiefactor met het "Healthy worker" effect verklaard (zie volgende bladzijde). Het General Accounting Office (G.A.O.)<sup>21</sup> voerde onderzoek uit om vast te stellen hoe goed ieder van deze modellen past bij vier betrouwbare groepen persoons- en blootstellingsgegevens.

- 1 Leukemie van patienten die eerder behandeld waren met Roentgenstraling tegen afwijkingen aan de wervelkolom.
- 2 Longkanker van mijnwerkers in de uraniummijnen.
- 3 Beenkanker bij radium-schilders van wijzerplaten.
- 4 Leukemie van overlevenden van de atoombommen op Hiroshima en Nagasaki.

Hoewel er meer dan 50 mogelijke populaties zijn en elk van de genoemde vier zijn beperkingen heeft, heeft het G.A.O. voor deze vier gekozen omdat ze voor een actuele basis hebben gezorgd van risico schatting voor lage stralingsdosis.

De onderzoeken van G.A.O. hebben geleid tot:

- 1 De gegevens van alle groepen passen bij meerdere dosis-effectmodellen.
- 2 In het algemeen kunnen statistische onderzoeken niet aantonen welk dosis-effectmodel het juiste is, maar wel welk model niet voldoet.
- 3 Het is onwaarschijnlijk dat het dosis-effectmodel alleen door statistische analyse wordt gevonden. Wat nodig is, is een beter begrip van het (promotie) mechanisme hoe straling kanker doet ontstaan.

Er woedt een discussie onder de voorstanders van de verschillende dosis-effect modellen (zie overzicht figuur 4.1) en er worden telkens nieuwe argumenten gebruikt om de eigen dosis-effectrelatie verder te

onderbouwen. Het is onmogelijk de juistheid van een bepaald dosis-effect model aan te tonen. Teveel factoren hebben invloed op het uiteindelijke effect en vragen correctie van het berekende resultaat. Ook is het methodologisch niet mogelijk om de verschillende correctiefactoren die verschillende onderzoekers in verschillende onderzoeksgroepen vinden met elkaar te vergelijken. Deze correctiefactoren kunnen hun oorsprong hebben in de samenstelling van de groep, zodat de verschillende argumenten die tot deze correctiefactoren leiden alleen kunnen worden vergeleken als de berekeningen van die correctiefactoren in dezelfde groep gebeuren.

Omdat ik niet over de sterfte-tabellen en de dosis-gegevens van een populatie beschik kan ik de verschillende correctiefactoren niet zelf berekenen en daarom kan ik de argumenten waar die correctiefactoren op steunen niet beoordelen.

Een voorbeeld hiervan: twee verschillende argumenten die tot verschillende correctiefactoren leiden.

Mancuso, Stewart en Kneale<sup>29</sup> beschrijven bij Hanford werknemers het "Healthy worker" effect: Personen die vast werk verrichten zijn gezonder (hebben dus minder niet door straling veroorzaakte ziekten) en hebben daarom een hogere levensverwachting dan gemiddeld in de bevolking.

Het G.A.O.<sup>30</sup> noemt het "lifestyle" effect: De omzichtigheid van een werknemer in de omgang met straling is een maatstaf voor de zorg van deze persoon voor zijn gezondheid. Het G.A.O. onderzocht bij Hanford werknemers de invloed van de levensstijl op de gezondheid en keek daarom of personen met een hogere stralingsdosis meer niet door straling veroorzaakte ziekten (b.v. Leverafwijkingen) hadden. Die relatie tussen de stralingsdosis en niet door straling veroorzaakte ziekten werd inderdaad gevonden. Dit wordt het "Life style" effect genoemd.

Beide argumenten vragen om een correctiefactor, in het ene geval moet voor een gezondere werknemer een lagere sterfte-kans (ook aan kanker) worden gebruikt en in het andere geval moet voor een ongezonder levende werknemer een hogere sterfte-kans aangenomen worden.

Het verband tussen kanker en ioniserende straling is door de epidemiologie vastgesteld. Bij bestudering van groepen met een ongebruikelijke blootstelling aan straling is een aanwijsbare hogere aanwezigheid van kanker gevonden dan in vergelijkbare groepen zonder een dergelijke blootstelling. Epidemiologische studies hebben belangrijke gegevens opgeleverd:



- a) Welke kankersoorten kunnen door straling veroorzaakt zijn
- b) De latentietijd
- c) De factoren die van invloed kunnen zijn op het ontstaan van kanker.

Risico-evaluaties (zie fig 1.1) worden uitgevoerd om veilige blootstellings-normen te krijgen. Ze steunen op risicovaststellingen die gebaseerd zijn op dosis-effecttoekenningen welke in eerste instantie van epidemiologische studies zijn afgeleid. Risicoschattingen voor lage stralingsdosis zijn primair uit gegevens van betrekkelijk hoge dosis (0.5-1 Sv) en hoge dosistempi (boven 10 mSv per min) geëxtrapoleerd. Onder deze dosis en dosistempi zijn de gegevens niet voldoende significant om direkt gebruikt te worden.

Het verband tussen de effecten van hoge stralingsdosis en de mogelijke gevolgen van lage stralingsdosis is twijfelachtig. Er treden principiële problemen op bij de afleiding van het verband tussen hoge en lage stralingsdosis.

Het eerste probleem is dat naar mate de dosis die wordt bestudeerd lager is, de te onderzoeken populatie groter moet worden.

Een tweede moeilijkheid bij het bestuderen van effecten van lage stralingsdosis is de bijdrage van achtergrondstraling en medische bestraling.

Omdat er reeds veel werk op het gebied van de stralings-inductie van kanker is verricht moeten verdere studies, om nog betrouwbare wetenschappelijke bijdragen te leveren, nauwkeurig worden uitgevoerd.

Straling kan kanker veroorzaken, nu is het nodig om een nauwkeurige kwantitatieve beschrijving te geven van dat verband. Zelfs als de problemen van de groeps-grootte en van meervoudige stralings-blootstelling kunnen worden opgelost, moet er bij een epidemiologische studie nog rekening gehouden worden met:

- 1 Voldoende nauwkeurige dosimetrie van elk individu in de te bestuderen groep.
- 2 Een levenslang volgen van ieder persoon uit de groep.
- 3 Volledige beschikbaarheid van gegevens die betrekking hebben op de gezondheid en het werk van de betreffende personen.
- 4 Een bruikbare vergelijkingsgroep moet beschikbaar zijn.
- 5 Kennis van andere invloeden waaraan elk individu bloot kan staan b.v. milieu-invloed, rook gewoonten en genetisch erfgoed.

De Interagency Task Force<sup>2)</sup> voerde deze eisen in en vermeldde dat het voor de meeste blootgestelde groepen moeilijk zo niet onmogelijk is om aan al

deze criteria te voldoen.

Omdat het moeilijk is een groep van voldoende grootte te krijgen en er meervoudige blootstellingen kunnen zijn, beveelt de Interagency Task Force aan dat het doel van grootschalige epidemiologische onderzoeken moet zijn: het vinden van nauwkeurigere bovengrenzen voor het risico. Ofschoon van dergelijke studies niet verwacht kan worden dat ze exacte schattingen van door straling veroorzaakte kankers opleveren, kunnen ze laten zien of het waargenomen aantal kankergevallen van dezelfde orde-grootte is als het aantal dat met gebruikelijke risico-schattingen is verkregen. Verder zegt het I.T.F.: "Voor men met een onderzoek begint is er echter een grondige analyse betreffende de uitvoerbaarheid en de toegankelijkheid van gegevens doorslaggevend."

Het U.S. General Accounting Office<sup>9</sup> ondersteunt deze mening en op grond hiervan geloven ook zij niet dat men mag verwachten dat grootschalig epidemiologisch onderzoek van blootstelling aan lage dosis straling betrouwbare wetenschappelijke gegevens oplevert over het juiste verband tussen blootstelling aan lage dosis ioniserende straling en het optreden van kanker. Onderzoeken met een meer realistische doelstelling, zoals die om meer betrouwbare bovengrenzen van risico's van lage stralingsblootstelling te ontwikkelen, moeten aan een zorgvuldige beoordeling onderworpen worden om er zeker van te zijn dat ze voldoende wetenschappelijk niveau hebben om de kosten te rechtvaardigen van een lange-termijn bestudering van een blootgestelde groep.

In sommige gevallen kunnen er dwingende sociale- en juridische gronden zijn om een onderzoek te verrichten. Zo is b.v. het in 1980 aangekondigde onderzoek het resultaat van de fallout blootstellingen ten gevolge van de kernwapen proeven in de vijftiger jaren in de Nevada woestijn. Onderzoek naar de opgelopen dosis kan voor een meer betrouwbare grondslag zorgen dan die waarover men nu beschikt voor het bepalen van smartegeld voor de blootgestelden die waarschijnlijk kanker gekregen hebben (gezien de dosis) door de fall-out blootstelling van de Nevada-tests. Men moet echter de morele- en juridische rechtvaardiging voor dergelijke studies afwegen tegen de moeilijkheden bij de vaststelling van de gevolgen van straling onder groepen die overwegend zijn blootgesteld aan lage stralingsdosis. Het zal duidelijk zijn dat door onderzoeken te financieren waarvan het onwaarschijnlijk is dat ze bruikbare resultaten opleveren, het geld wordt beperkt voor ander meer

resultaat belovend onderzoek.  
Wegens de moeilijkheden bij het rechtstreeks meten van lage stralingsdosis is het gerechtvaardigd om lopende onderzoeken die de risico-verwachtingen verfijnen te baseren op blootstelling aan hogere dosis. In het bijzonder is het belangrijk om die onderzoeken voort te zetten die voorzien in een grote dosisverdeling waarvan de effecten vergeleken kunnen worden, zoals de overlevenden van de bommen op Japan, de schilders van wijzerplaten met radium en de mijnwerkers in de uraniummijnen. Ook zijn die epidemiologische onderzoeken gerechtvaardigd die aanwijzingen kunnen geven op de vraag: "Hoe veroorzaakt straling kanker?".

## Hoofdstuk 5

### Risico-vaststelling

#### 5.1 Berekeningen aan een dosis-effectmodel

In dit hoofdstuk worden de resultaten van berekeningen aan een dosis-effectmodel gegeven. Hierbij is gebruik gemaakt van een door Alfred Stein ontwikkeld computer-programma dat echter alleen in de taal Algol beschikbaar was, een taal die door de meeste computer-fabrikanten niet wordt ondersteund.

Om dit programma beter overdraagbaar te maken, van het ene merk computer naar een ander merk computer, was het noodzakelijk het programma te vertalen naar een algemeen beschikbare taal. Voor Pascal is gekozen om de algemene beschikbaarheid en de ruime ervaring die programmeurs van de T.U.E. ermee hebben. Voor de Pascal versie, door mij vanuit Algol vertaald, staat in Appendix b een beknopte handleiding.

De berekeningen worden uitgevoerd met een lineair-quadratisch dosis-effectmodel waarbij wordt uitgegaan van een eenmalige blootstelling van een 1-jarige man van nederlandse nationaliteit. Hierbij wordt er alleen naar de sterftekans door leukemie gekeken. Deze beperking geeft de mogelijkheid te onderzoeken hoe in het vereenvoudigde model de sterftekans (aan leukemie) van de parameters a en b in de dosis-effectrelatie (gemiddeld voor alle leeftijden l)  $E(a,b,H) = a.H + b.H^2$  afhangt. De dosis-effectrelatie geeft een sterftekans (aan leukemie) die niet gecorrigeerd is voor natuurlijke sterfte. Voor de voor natuurlijke sterfte gecorrigeerde sterftekans  $O(a,b,H)$  geldt de in hoofdstuk 3 afgeleide formule:

$$\begin{aligned} O(a,b,H,l) &= E(a,b,H) \cdot \int_{t_{min}}^{t_{max}} R(t) \cdot S^*_T(l,t) dt \\ &= E(a,b,H) \cdot C(l) \\ &= a \cdot C(l) \cdot H + b \cdot C(l) \cdot H^2 \end{aligned}$$

Met deze formule is het eenvoudig om de gevoeligheid van de overlijdenskans  $O(a,b,H,l)$  voor variaties in a en b af te leiden.

$$\frac{dO}{da} = \frac{\delta O}{\delta E} * \frac{\delta E}{\delta a} + \frac{\delta O}{\delta C(1)} * \frac{\delta C(1)}{\delta a} = C(1)*H + E(a,b,H)*O$$

$$\frac{dO}{db} = \frac{\delta O}{\delta E} * \frac{\delta E}{\delta b} + \frac{\delta O}{\delta C(1)} * \frac{\delta C(1)}{\delta b} = C(1)*H^2 + E(a,b,H)*O$$

Ik behandel de correctiefactor C(1), die voor een aantal leeftijden l in tabel 5.1 is gegeven, eerst. Bij de berekening van C(1) is voor R(t) een beta-functie genomen, voor t<sub>min</sub> is 3 jaar en voor t<sub>max</sub> is 25 jaar ingevuld. S\*<sub>r</sub>(l,t) is de survival-functie van de nederlandse mannelijke bevolking, met de leeftijd l bij blootstelling en t de tijd na blootstelling. De berekening van de correctiefactor C(1), die is uitgevoerd met het programma "effects" dat in 1985 ontwikkeld is door Alfred Stein en door mij in 1987 van Algol in Pascal is vertaald, geeft voor C(1) de volgende waarden:

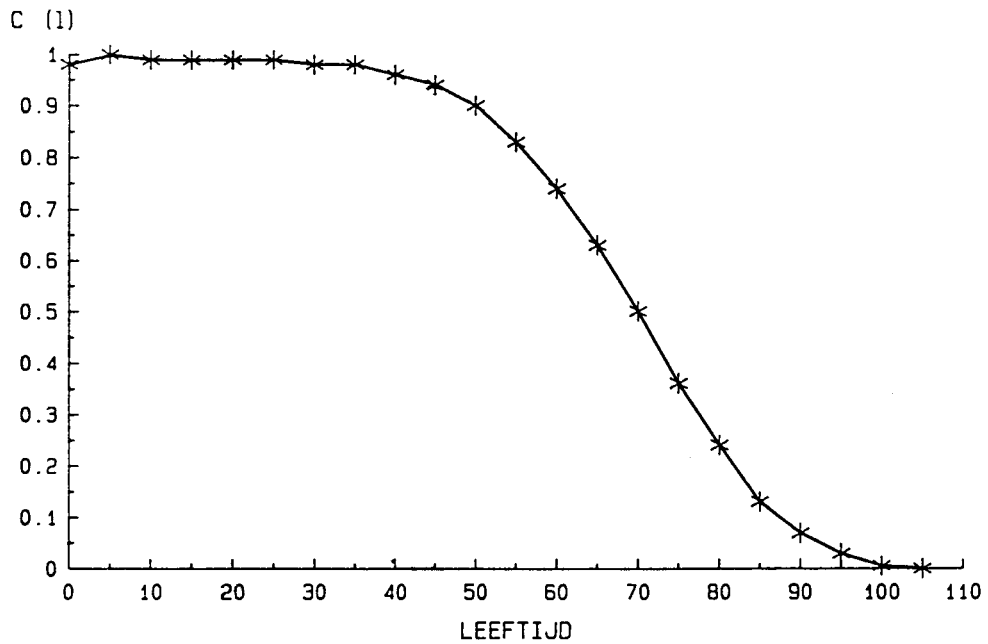
leeftijd bij blootstelling	correctiefactor C(1)	verkorting van *) de levensverwachting	leeftijd waarop de sterftekans max. wordt
0	0.98	62	9
5	1.00	57	14
10	0.99	53	19
15	0.99	48	24
20	0.99	43	29
25	0.99	38	34
30	0.99	34	39
35	0.98	29	44
40	0.96	25	49
45	0.94	21	54
50	0.90	17	59
55	0.83	13	64
60	0.74	11	69
65	0.63	8.2	74
70	0.50	6.3	78
75	0.36	4.7	83
80	0.24	3.5	87
85	0.13	2.7	92
90	0.069	1.9	96
95	0.025	1.2	101
100	0.0055	0.51	105
105	0.0000	0.00	109

Tabel 5.1 Overzicht van de correctiefactoren voor verschillende leeftijden. Berekend met het computer-programma "effects"

\*)Dit is de verkorting van de levensverwachting voor diegene die aan kanker t.g.v. een blootstelling op leeftijd l zullen sterven.

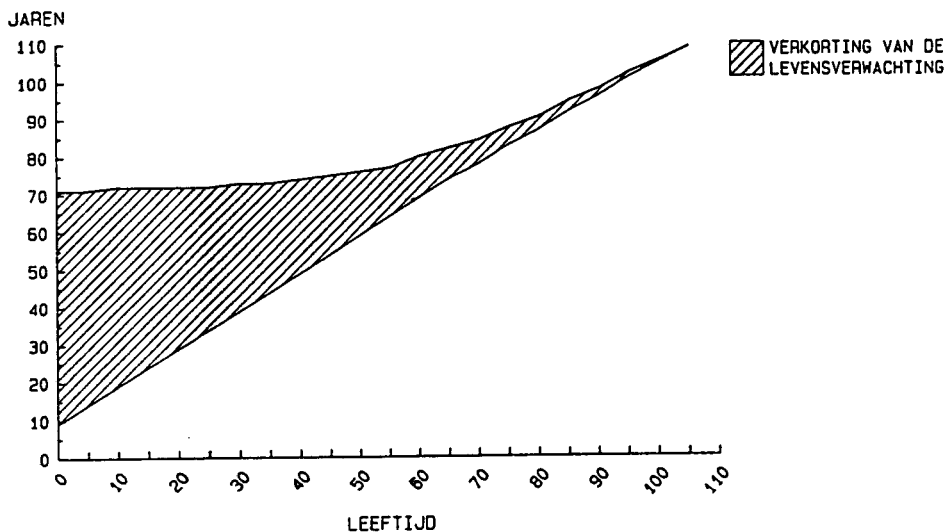
In deze tabel staat behalve de correctiefactor per

leeftijd in stappen van 5 jaar ook nog de verkorting van de levensverwachting  $V_K(l)$ . De grafische voorstelling van de correctiefactor is in figuur 5.1 te vinden.



Figuur 5.1 De correctiefactor  $C(l)$  als functie van de leeftijd  $l$ .

In figuur 5.2 staat de grafische weergave van de verkorting van de levensverwachting als functie van de leeftijd.



Figuur 5.2 Verkorting van de levensverwachting voor blootgestelden die aan kanker (leukemie) zullen sterven t.g.v. blootstelling op leeftijd  $l$ .

De bovenste grens-lijn van het gearceerde gebied is de levensverwachting van niet blootgestelden op leeftijd  $l$  en de onderste grens-lijn is de levensverwachting van blootgestelden die aan kanker (leukemie), t.g.v. blootstelling op leeftijd  $l$ , overlijden.

$O(a,b,H,l)$  is de overlijdenskans t.g.v. een stralingsdosis  $H$  op leeftijd  $l$ .

Neem deze  $O(a,b,H,l)$  als kans op een nadelig effect en neem de verkorting van de levensverwachting  $V_K(l)$  als ernst van het effect. De samengestelde maat (zie pag 8 paragraaf 1.2) voor het risico  $O_R(a,b,H,l)$  is dan het produkt van de sterftekans  $O(a,b,H,l)$  en de verkorting van de levensverwachting  $V_K(l)$ :

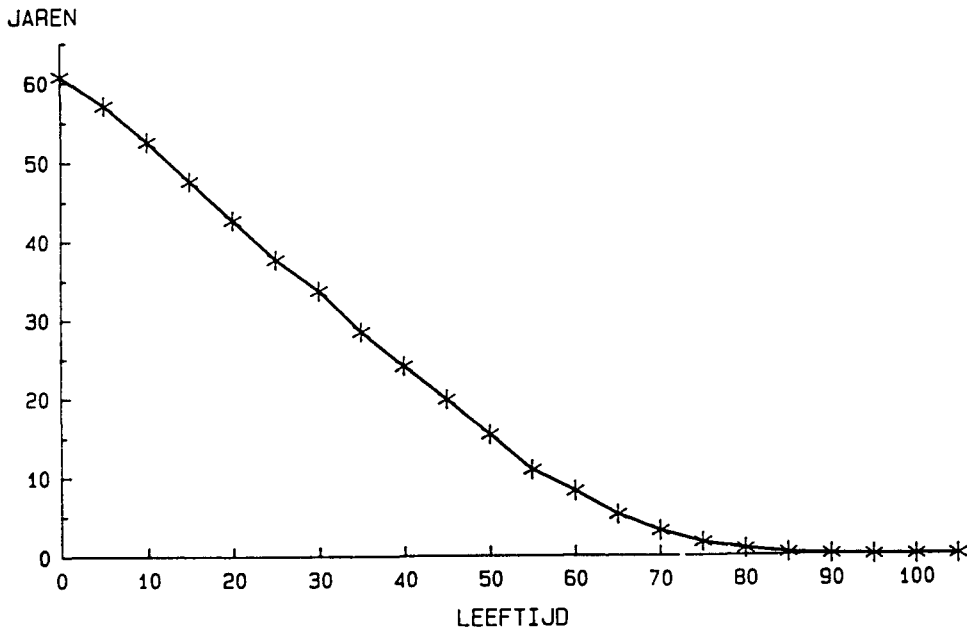
$$O_R(a,b,H,l) = O(a,b,H,l) * V_K(l)$$

$$= [ E(a,b,H) * C(l) ] * V_K(l)$$

met  $C^*(l) = C(l) * V_K(l)$  krijgen we nu:

$$O_R(a,b,H,l) = E(a,b,H) * C^*(l)$$

Deze  $O_R(a,b,H,l)$  is het best voor te stellen als de gemiddelde verkorting van de levensverwachting, gemiddeld over alle bestraalden als functie van de dosis  $H$  en de leeftijd  $l$  bij blootstelling.



Figuur 5.3 de correctiefactor  $C^*(l)$  van het risico  $O_R(a,b,H,l)$  als functie van de leeftijd  $l$  bij blootstelling.

De correctiefactor  $C^*(1)$  van het risico  $D_r(a,b,H,1)$  corrigeert het risico voor natuurlijke sterfte. Ik ga nu verder in op de gevoeligheid van  $D(a,b,H,1)$  voor variatie in  $a$  en  $b$ .

$$D(a,b,H,1) = E(a,b,H) * C(1)$$

Eerder in dit hoofdstuk is uit deze formule de gevoeligheid voor variatie in  $a$  en  $b$  reeds afgeleid.

$$\frac{dD}{da} = C(1) * H$$

$$\frac{dD}{db} = C(1) * H^2$$

Een zinvolle discussie tussen voorstanders van de verschillende dosis-effectrelaties over het verloop van de dosis-effectrelatie is alleen mogelijk in een beperkt dosis-gebied. Ik zal laten zien dat in het dosis-gebied tussen 10 en 100 mSv de gegevens niet voldoende significant zijn om een verhoging van  $E(a,b,H)$ , bij constante  $H$ , met een factor 20 door epidemiologisch onderzoek zichtbaar te maken. De spreiding voor sterfte aan een "natuurlijke" kanker is te groot  $10\%$ .

$$E(a,b,H) = aH + bH^2$$

De constanten  $a$  en  $b$ , gebaseerd op de lineair-quadratische dosis-effectrelatie van BEIR III<sup>1985</sup> maar met een risicoperiode van 22 jaar, zijn  $2.18 * 10^{-9}$  respectievelijk  $1.87 * 10^{-9}$ . Ik ga nu de waarden voor  $a$  en  $b$  rond de BEIR III waarden variëren. Ik stel als eis dat deze dosis-effectrelaties bij 1 Sv op de dosis-effectrelatie van BEIR III moeten aansluiten. Verder veronderstel ik dat iedere dosiseffectrelatie homogeen stijgend is. Deze vooronderstellingen leveren de in Tabel 5.2 gegeven mogelijke waarden voor  $a$  en  $b$ .



a	b	10 mSv	100 mSv
$8 \cdot 10^{-3}$	$-4 \cdot 10^{-3}$	$7.96 \cdot 10^{-5}$	$7.60 \cdot 10^{-4}$
$7 \cdot 10^{-3}$	$-3 \cdot 10^{-3}$	$6.97 \cdot 10^{-5}$	$6.70 \cdot 10^{-4}$
$6 \cdot 10^{-3}$	$-2 \cdot 10^{-3}$	$5.98 \cdot 10^{-5}$	$5.80 \cdot 10^{-4}$
$5 \cdot 10^{-3}$	$-1 \cdot 10^{-3}$	$4.99 \cdot 10^{-5}$	$4.90 \cdot 10^{-4}$
$4 \cdot 10^{-3}$	0	$4.00 \cdot 10^{-5}$	$4.00 \cdot 10^{-4}$
$3 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-3}$	$3.01 \cdot 10^{-5}$	$3.10 \cdot 10^{-4}$
$2 \cdot 10^{-3}$	$2 \cdot 10^{-3}$	$2.02 \cdot 10^{-5}$	$2.20 \cdot 10^{-4}$
$1 \cdot 10^{-3}$	$3 \cdot 10^{-3}$	$1.03 \cdot 10^{-5}$	$1.30 \cdot 10^{-4}$
0	$4 \cdot 10^{-3}$	$0.04 \cdot 10^{-5}$	$0.40 \cdot 10^{-4}$

Tabel 5.2 Uitkomsten van de dosis-effectrelatie voor verschillende waarden van a en b bij twee dosiswaarden.

In Nederland sterven per jaar per 100.000 mensen er 7 tot 8 aan leukemie<sup>12a></sup>. Met de uitkomsten van tabel 5.2 is uit te rekenen dat als je 100.000 mensen aan 100 mSv ioniserende straling blootstelt er in totaal 4 tot 76 (afhankelijk van de keuze van het dosis-effect model) zullen sterven aan leukemie t.g.v. blootstelling. Er is in het rekenmodel gekozen voor een risico-periode van 22 jaar zodat het aantal sterfgevallen t.g.v. blootstelling (100 mSv) tussen 0.18 en 3.5 per jaar ligt. Een toename van het aantal sterfgevallen t.g.v. leukemie met 3 tot 4 in een jaar kan een statistische variatie zijn. Het totale aantal sterfgevallen van 4 tot 76 (afhankelijk van het gekozen dosis-effect model) ligt op de grens van wat statistisch aantoonbaar is ten opzichte van 154 tot 176 sterfgevallen, aan leukemie in de 22 jarige risico-periode, die niet door bestraling zijn veroorzaakt. Om een gefundeerde keuze tussen de verschillende dosis-effect modellen te kunnen maken is het nodig om veel meer dan 100.000 mensen in het onderzoek te betrekken. Bij een onderzoeksgroep van 1.000.000 mensen moet het mogelijk zijn om een keuze te maken uit de verschillende dosis-effectrelaties op grond van de resultaten van een onderzoek.

In bovenstaande tabel is ook te zien dat in het dosis bereik van 10 tot 100 mSv het effect van de verschillende dosis-effectrelaties dan een orde grootte verandert.

## Conclusie

Het blijkt niet mogelijk de complexe samenhang van factoren die de invloed van lage stralings-dosis (onder 100 mSv) bepalen, te reduceren tot een goed hanteerbaar model.

Met een vereenvoudigd rekenkundige model voor een eenmalige blootstelling, kan het risico (sterftekans door leukemie t.g.v. van blootstelling en/of verkorting van de levensverwachting van een man die sterft aan leukemie t.g.v. blootstelling) voor verschillende doses berekend worden. Maar ook de risico's bij gelijke dosis en verschillende dosis-effectrelaties kunnen met dit vereenvoudigd rekenkundige model berekend en vergeleken worden.

Bij het vergelijken van verschillende dosis-effectrelaties is gebleken dat bij een blootstelling onder 100 mSv, bij alle gebruikte lineair-quadratische dosis-effectrelaties de statistische verwachtingswaarde van sterfte aan leukemie t.g.v. blootstelling, klein blijft t.o.v. het aantal slachtoffers t.g.v. een leukemie met een andere oorzaak.

Hieruit blijkt dat geen van de gebruikte dosis-effectrelaties verifieerbaar is voor eenmalige doses beneden 100 mSv.

## Appendix

### Appendix a

De in hoofdstuk 2 besproken formule voor de relatieve sterftekans  $K(H, l, t)$  is alleen geldig bij een eenmalige blootstelling. Meestal is er sprake van meervoudige blootstelling en dan is de dosis  $H$  een functie van  $l$ :  $H(l)$ . Ook voor de in hoofdstuk 3 hieruit afgeleide absolute sterftekans  $K^*(H, l, t)$  geldt dan dat de dosis  $H$  een functie is van  $l$ :  $H(l)$ .

Definieer de leeftijd  $y$  als de leeftijd waarop het sterfterisico wordt gelopen van blootstellingen op verschillende leeftijden  $l$ , zodat de tijd  $t$  na blootstelling gelijk is aan  $y-l$ . De absolute sterfte kans op leeftijd  $y$  is dan:

$$K^*(H(l), l, y) = \int_0^y E(H(l), l) \cdot R(y-l) \cdot \frac{S^*_L(y)}{S^*_L(l)} dl$$

De totale sterftekans voor een individu tijdens zijn hele leven wordt dan:

$$\int_0^{100} K^*(H(l), l, y) dy$$

Appendix b: Handleiding bij het programma effects.

In 1985 schreef Alfred Stein het programma effects in algol dat ik in 1987 naar pascal heb vertaald. Het starten van het programma valt in vier stappen uiteen:

- 1) De terminal op de juiste snelheid zetten.
- 2) De telefoon-verbinding maken met het TUE-net.
- 3) Het inloggen op de Burroughs.
- 4) Het oproepen van het programma.

Voordat je met het programma kunt gaan werken moet je weten welke modellen je gaat gebruiken. De modellen waar het programma naar vraagt zijn: het bevolkings-, het blootstellings-, het latentie- en het risico- model.

In gebouw Athene is geen TUE-net aansluiting, daarom zal er verbinding gemaakt moeten worden via de telefoon. Het TUE-net heeft telefoonnummer: 8001.

Van de terminal moet de baudrate zowel voor "send" als "recieve" op 300 gezet worden, hiervoor moet men de terminal in "setup b" zetten door op "setup" te drukken en daarna op "a/b".

Verbinding met het TUE-net krijg je door 8001 te bellen. Vervolgens moet je wachten op een afgrijselijke pieptoon en de verbinding aan het modem overdragen (wel' eerst aan zetten) door op de verbindingstoets te drukken.

Daar de Burroughs geen echo heeft moet dit door het TUE-net verzorgd worden, het commando hiervoor is: "echo on". Het commando om verbinding met de Burroughs te krijgen is: "call 100".

Nu moet je wachten op de reactie van de Burroughs: "ENTER USERCODE/PASSWORD" en antwoorden met: "BUSBEF/wachtwoord" waarbij je voor "wachtwoord" wel het wachtwoord moet invullen anders krijg je als melding: "ILLEGAL USERCODE/PASSWORD" en kun je opnieuw beginnen.

Het pascal-programma wordt gestart door "E(XECUTE) EFFECTSP" in te typen ("E EFFECTSA" voor de algol versie).

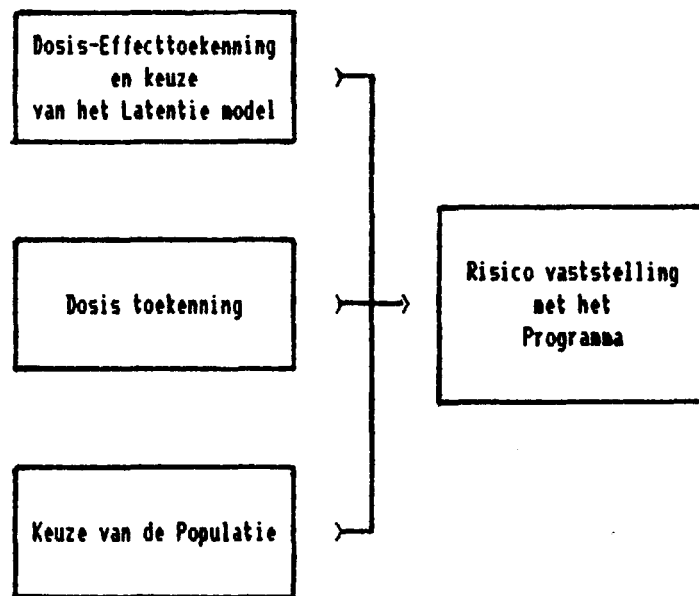
In de pascal versie zijn de komma's als scheider tussen twee getallen spatie's geworden, behalve als er uitdrukkelijk om komma's gevraagd wordt. Er is een duidelijke fout uit het programma gehaald, alle eventuele andere fouten zijn overgenomen omdat het programma alleen is vertaald en er aan de structuur niets is veranderd. Daarom is de oorspronkelijke handleiding van Alfred Stein ook voor deze versie van het programma geldig en het is aan te bevelen deze te lezen voordat men met het programma gaat werken.

Appendix c: Beschrijving van wat het programma effects berekent.

In hoofdstuk 1 worden de methodologische aspecten van risico-toekenning besproken. In figuur 1.1 staat een overzicht wat op die aspecten betrekking heeft. Hierin staat een kolom onder de naam onderzoek en een die risico-evaluatie heet. Beide delen van de risico-toekenning kunnen in principe niet door het programma uitgevoerd worden.

Van de kolom risico-toekenning voert het programma ook de risico-identificatie niet uit. Wat nu van figuur 1.1 overblijft is uitgewerkt in figuur a.1. Het programma is voor risico's van lage stralingsdosis ontworpen.

In het hieronder staande schema is te zien op welke manier het programma tot een risico-vaststelling komt.

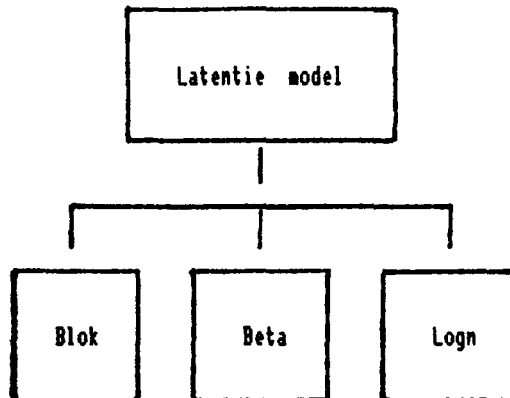


Figuur a.1 Overzicht van de verking van het programma

Het eerst behandel ik de keuzemogelijkheden van de gebruiker in de afzonderlijke blokken.

Een deel van het dosis-effect model is de keuze van het latentiemodel.

Het latentiemodel kent een min. en een max. voor de tijd waartussen het risico wordt gelopen en tevens de tijd die het risico in twee gelijke stukken deelt.



Figuur a.2 Overzicht Latentie model

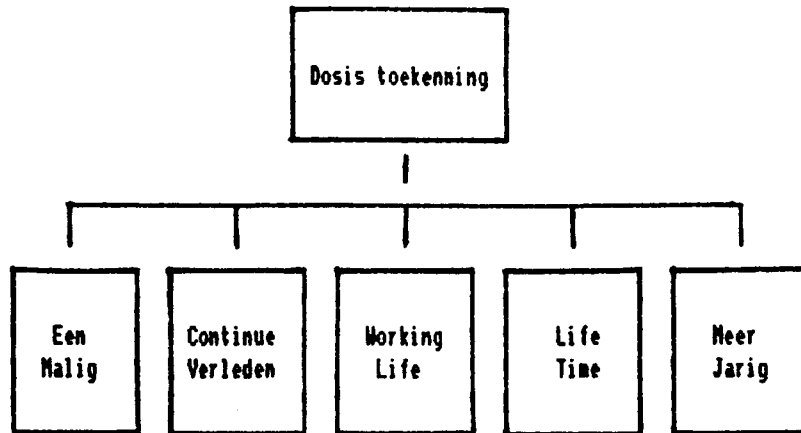
Er kan een keuze gemaakt worden voor de vorm van het latentiemodel (blok-,beta en log normaal)

Er zijn 4 hoofdkeuzen mogelijk bij de toekenning voor de dosis-effect relatie:

- 1) Zelf kiezen; hier kan men de coëfficiënten van een 9<sup>e</sup> graads polynoom kiezen
- 2) UNSCEAR, hier wordt de polynoom (met de "best fit") van UNSCEAR genomen.
- 3) I.C.R.P., uit I.C.R.P. wordt een lineaire Dosis-Effect relatie genomen.
- 4) BEIR III. de meeste keuzemogelijkheden komen hier voor. Men kan kiezen uit een lineair, een quadratisch en een lin/quadratisch model.

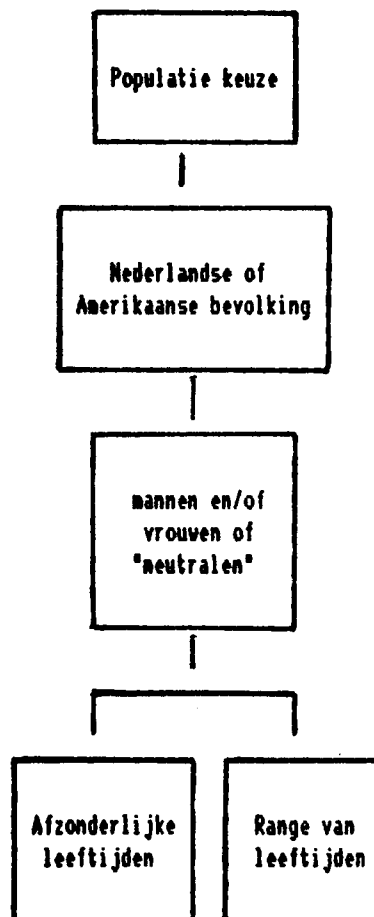
Verder kan men hierna nog kiezen voor een absoluut en een relatief risico-model. Voor de Dosis-toekenning heeft men de keuze uit 5 mogelijkheden:

- 1) Eenmalig-bij blootstelling in een te kiezen jaar is de grootte van de dosis voor dat jaar ook te kiezen.
- 2) Continue Verleden-bij continue blootstelling tot een te kiezen jaar kan men de dosis kiezen.
- 3) Working Life-bij blootstelling tijdens het leven waarin men werkt kan men de dosis kiezen (ook hier continu).
- 4) Lifetime-bij blootstelling tijdens het gehele leven kan men de dosis kiezen.
- 5) Meerjarig-men kan voor een te kiezen periode aan ieder jaar een dosis toekennen.



Figuur a.3 Overzicht dosis toekenning

Populatie toekenning: men kan kiezen welke populatie men neemt (Nederlandse- of Amerikaanse bevolking). Bovendien heeft men de keuze uit man/vrouw of de keuze van een "neutrale".



Figuur a.4 Keuze overzicht populatie

Uit deze populatie kan men een case nemen. Men kan onafhankelijk van het blootstellingsmodel kiezen welke leeftijd de persoon heeft waarvoor men het risico uitrekent.

Daar het programma dit voor meerdere cases tegelijk kan uitrekenen heeft men de keuze of men dit voor cases van personen met afzonderlijke leeftijd of voor cases van personen met een range van leeftijden wil uitrekenen.

Risico vaststelling: De sterfte-kans van een blootgesteld persoon, aan leukemie en aan solide tumoren, de verkorting van de levensverwachting als gevolg van voortijdige sterfte aan leukemie of solide tumoren en het risico, een samengestelde maat die zowel de sterftekans als ook de verkorting van de levensverwachting vertegenwoordigt, wordt door het programma uitgerekend.

Het risico, als samengestelde maat d.w.z. kans om te sterven als effect maal verkorting van de levensverwachting als ernst van het effect, is te zien als de gemiddelde verkorting van de levensverwachting.

In figuur a.6 staan uitkomsten voor de sterfte-kans aan leukemie en solide tumoren die door het programma zijn uitgerekend voor de Nederlandse bevolking bij vier verschillende leeftijden. Voor de dosis-effecttoekenning is van de lineaire BEIR III benadering uitgegaan (zowel het relatieve als het absolute model is gebruikt). Voor de dosis toekenning is voor een Een Malige blootstelling van 1mSv gekozen en tevens is ook voor een Life Time Blootstelling van 1mSv ieder jaar de sterfte-kans uitgerekend.



Leukemie				
Leef- tijd	Een Malig		Life Time	
	Relatief risicomodel	Absoluut risicomodel	Relatief risicomodel	Absoluut risicomodel
0	$5.87 \cdot 10^{-6}$	$5.87 \cdot 10^{-6}$	$3.22 \cdot 10^{-4}$	$3.22 \cdot 10^{-4}$
10	$2.76 \cdot 10^{-6}$	$2.76 \cdot 10^{-6}$	$2.63 \cdot 10^{-4}$	$2.63 \cdot 10^{-4}$
40	$2.77 \cdot 10^{-6}$	$2.77 \cdot 10^{-6}$	$1.64 \cdot 10^{-4}$	$1.64 \cdot 10^{-4}$
60	$4.83 \cdot 10^{-6}$	$4.83 \cdot 10^{-6}$	$8.25 \cdot 10^{-5}$	$8.25 \cdot 10^{-5}$
Solide Tumoren				
0	$1.85 \cdot 10^{-4}$	$1.22 \cdot 10^{-5}$	$1.81 \cdot 10^{-5}$	$8.31 \cdot 10^{-4}$
10	$4.00 \cdot 10^{-5}$	$7.96 \cdot 10^{-6}$	$6.72 \cdot 10^{-4}$	$7.16 \cdot 10^{-4}$
40	$6.94 \cdot 10^{-6}$	$1.37 \cdot 10^{-5}$	$9.41 \cdot 10^{-5}$	$3.19 \cdot 10^{-4}$
60	$1.64 \cdot 10^{-6}$	$8.23 \cdot 10^{-6}$	$1.31 \cdot 10^{-5}$	$8.54 \cdot 10^{-5}$

Figuur a.6 Overzicht van enkele risicovaststellingen door het programma

Er volgt hier nog een nadere uitleg van de formules die het programma uitrekent.

Het programma berekent de sterftekans voor meervoudige blootstelling door de onderstaande integraal voor zowel leukemie als voor solide tumoren uit te rekenen.

$$\int_{\text{leef-tijd} + t_{\text{max}}}^{\text{leef-tijd} + t_{\text{min}}} dy \int_{y - t_{\text{max}}}^{y - t_{\text{min}}} E(H(l), l) \cdot R(y-l) \cdot \frac{S^*_L(y)}{S^*_L(l)} dl$$

Deze integraal is hier algemener geschreven dan in appendix a waar de totale sterftekans over het hele leven wordt berekend. Door variabele grenzen te nemen is deze berekening ook voor een periode van het leven te gebruiken.

Bij de verkorting van de levensverwachting rekent het programma de in hoofdstuk 3 afgeleide integraal uit. Hierbij is voor  $h_{L_a}(l+t)$  ingevuld:  $E(H, l) \cdot R(t)$ . De verkorting van de levensverwachting wordt zowel voor sterfte aan leukemie als ook voor

sterfte aan solide tumoren berekend door de statistische verwachtingswaarde van de levensverwachting bij sterfte aan leukemie of solide tumoren van de levensverwachting voor niet blootgestelden af te trekken.

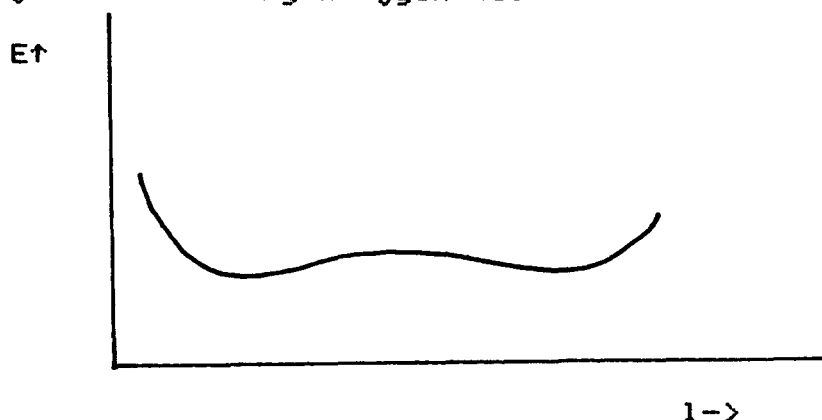
$$\langle T_a \rangle = \int_0^{\infty} t \frac{E(H,1).R(t).S*_L(1+t)}{\int_0^{\infty} E(H,1).R(u).S*_L(1+u) du} dt$$

Deze laatste formule is alleen geldig voor een Eenmalige blootstelling.

Daar er twee mogelijke verkortingen van de levensverwachting zijn wordt de statistische verwachtingswaarde van de verkorting van de levensverwachting voor leukemie bij die van solide tumoren gewogen opgeteld.

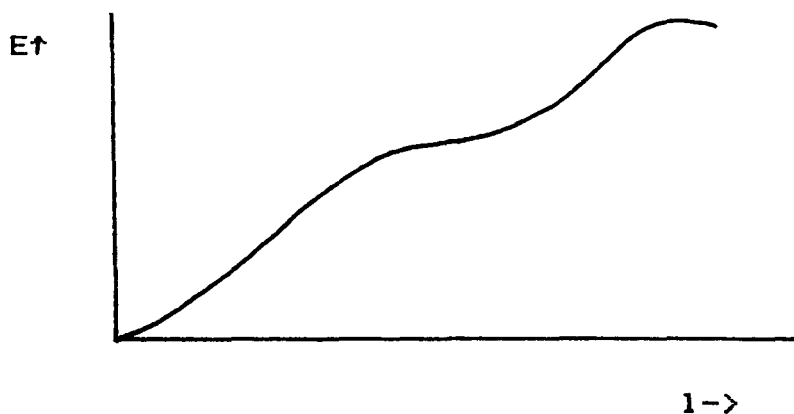
Appendix d: Het absolute- en het relatief dosis-effect model.

In het absoluut dosis-effect model is het effect (sterfte door leukemie t.g.v.blootstelling) bij gegeven dosisequivalent  $H$  nog afhankelijk van  $a(l)$  en  $b(l)$ . De coëfficiënten  $a(l)$  en  $b(l)$  zijn leeftijds afhankelijk. Als je deze afhankelijkheid voor de leeftijd  $l$  bij blootstelling van het effect (sterfte door leukemie t.g.v.blootstelling) bij een gegeven dosisequivalent  $H$ , uitzet tegen de leeftijd bij blootstelling krijgen we:



Figuur a.5 leeftijdsafhankelijkheid van de absolute dosis-effectrelatie

In het relatief dosis-effect model is de leeftijdsafhankelijkheid van het effect (sterfte door leukemie t.g.v.blootstelling) hetzelfde als de leeftijdsafhankelijkheid van de natuurlijke sterfte aan kanker (leukemie).



Figuur a.6 leeftijdsafhankelijkheid van de relatieve dosis-effectrelatie

Het effect, berekend met het relatief dosis-effect

model, is met een geschikte keuze van de leeftijds-afhankelijkheid van het absoluut dosis-effect model gelijk aan het effect dat met het absolute model wordt berekend.

De principiële vooronderstelling van het relatieve dosis-effect model, synergisme, kan niet in het absoluut dosis-effect model worden uitgedrukt.

Synergisme is de vooronderstelling dat iedere blootstelling aan een middel een factor levert waarmee de natuurlijke sterftekans aan kanker moet worden vermenigvuldigd om de totale sterftekans aan kanker te krijgen. Is er blootstelling aan meerdere verschillende middelen dan worden alle factoren, van elk van de middelen waaraan is blootgestaan, met elkaar vermenigvuldigd, wat leidt tot een totale factor waarmee de natuurlijke sterftekans aan kanker wordt vermenigvuldigd om de totale sterftekans aan kanker te krijgen.

## Referenties

- 1 K.S. Shrader-Frechette,  
*Risk Analysis and Scientific Method*, D.Reidel  
Publishing Company, Dordrecht 1985
  - a zie pag 16
  - b zie pag 23
  - c zie pag 27
  - d zie pag 28
  - e zie pag 29
  - f zie pag 44-45
- 2 W.Lowrance, *Of Acceptable Risk*, Kaufmann, Los  
Altos 1976 (California)
  - a zie pag 70-74
- 3 L.Lave, *Quantitative Risk Assessment in  
Regulation*, Brookings Institution, Washington  
D.C. 1982
  - a zie pag 28-29
  - b zie pag 30
- 4 F.Press, *Risk Assessment in the Federal  
Government*, National Academy Press, Washington  
D.C. 1982
  - a zie pag 19-20
  - b zie pag 21
  - c zie pag 23
  - d zie pag 22
  - e zie pag 19-20
  - f zie pag 27
- 5 C.Starr, *Social Benefit versus Technological  
Risk*, Science, 165 (1232), 19 September 1969
  - a zie pag 1233
  - b zie pag 1234
  - c zie pag 1235 en fig 2 pag 1234
- 6 B.Fischhoff, P.Slovic and S.Lichtenstein,  
*Weighing the Risk*, Environment 21 (4), mei 1979
  - a zie pag 32-34
- 7 NVS-Publicatie nr 5, *Biologische gevolgen van  
straling, risicofactoren*, 1985  
(Verkrijgbaar bij het secretariaat van de Ned.  
Ver. voor stralingshygiene.  
Postbus 662-5600 AR Eindhoven.)
  - a zie pag 5
  - b zie pag 44
- 8 Mancuso, Stewart & Kneale, *Reanalysis of data  
relating to the Hanford study of the cancer risks  
of radiation workers*, Presented at the  
International Atomic Energy Meeting, Vienna,  
Austria, March 13-17, 1978

- <sup>9</sup> Report to the Congress, *Problems in Assessing the Cancer Risks of Low-level Ionizing Radiation Exposure*, 1981  
(U.S.General Accounting Office-P.O.Box 6015.Gaithersburg.Md.20760.)
- <sup>a</sup> zie pag 40 Volume I
- <sup>10</sup> BEIR III, *The Effects on Populations of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: 1980*, National Academy Press, Washington D.C. 1980
- <sup>a</sup> zie pag 182
- <sup>b</sup> zie pag 203
- <sup>c</sup> zie pag 181
- <sup>d</sup> zie pag 204
- <sup>e</sup> zie pag 205
- <sup>11</sup> W.Corsari, *Madam Curie; haar leven en werk*, Den Haag, Leopold 1980
- <sup>a</sup> zie pag 194
- <sup>12</sup> A.Zwaveling R.vZonneveld A.Schaberg, *Oncologie*, Leiden, Stafleu's wetenschappelijke uitgeversmaatschappij, 1978
- <sup>a</sup> zie pag 387