

**Analyse des Risikos für ischämische Herzerkrankungen in der
kanadischen Fluoroskopie-Kohorte mit verschiedenen Dosis-
Wirkungsmodellen**

Vorhaben 3615S42221

Abschlussbericht

Institut für Strahlenschutz, Helmholtz Zentrum München

H. Schöllnberger
J. C. Kaiser, M. Eidemüller

Neuherberg, 16.11.2015

INHALT

ZUSAMMENFASSUNG.....	3
ABSTRACT	3
1 EINLEITUNG	3
2 BESCHREIBUNG DER DATEN	4
3 RESULTATE.....	4
4 DANKSAGUNG	17
5 LITERATUR.....	18
6 ANHANG	19
6.1 Baseline-Modell von Simonetto et al. (2014).....	19
6.2 Baseline-Modell für die gegenwärtige Analyse	19
Abbildungsverzeichnis	21
Tabellenverzeichnis.....	22

ANALYSE DES RISIKOS FÜR ISCHÄMISCHE HERZERKRANKUNGEN IN DER KANADISCHEN FLUOROSKOPIE-KOHORTE MIT VERSCHIEDENEN DOSIS-WIRKUNGSMODELLEN

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

ZUSAMMENFASSUNG

Der hier vorliegende Abschlussbericht fasst eine Studie zusammen, in der innerhalb der kanadischen Fluoroskopie-Kohorte (Zablotska et al. 2014) das strahlenbedingte Risiko für Mortalität durch Ischämische Herzkrankheiten (IHD) eingehend untersucht wurde. Insbesondere sollte untersucht werden, ob das Linear-Non-Threshold (LNT) Paradigma, das im Strahlenschutz weltweit verwendet wird, auch für nichtkrebsartige biologische Endpunkte wie zum Beispiel Herz-Kreislaufkrankungen Gültigkeit hat. Die in dieser Kohorte erfassten Patienten wurden zur Behandlung von Tuberkulose mit fraktionierter Bestrahlung mit mittleren Dosen von Röntgenstrahlung behandelt. In der gegenwärtigen Studie wurden im Vergleich zur früheren Analyse von Zablotska und Kollegen mehrere zusätzliche nichtlineare Dosiswirkungsmodelle getestet, wie zum Beispiel das lineare Schwellenwert Modell und verschiedenen Stufen- und Sigmoid-Modelle. Die Modelle wurden, je nachdem wie gut sie die Daten beschreiben können, mit Gewichten belegt und danach mathematisch überlagert. Die dabei verwendete innovative statistische Methode der Multi-model Inference (MMI) erlaubt es, mehrere Risikomodelle in die Risikoabschätzungen zu integrieren, sowie Modellunsicherheiten in den Fehlerabschätzungen zu berücksichtigen. Dadurch werden die mit den Risikovorhersagen verbundenen Unsicherheiten umfassender berechnet, als dies mit der klassischen Analyseverfahren möglich ist. Für letztere wird meist das LNT Modell verwendet. Die vorliegende Studie an der kanadischen Fluoroskopie-Kohorte liefert deutliche Hinweise auf nichtlineare Dosiswirkungsbeziehungen bei IHD Mortalität. Für Dosen unterhalb von ungefähr 1 Gy scheint das Risiko für Individuen aus der kanadischen Fluoroskopie-Kohorte tendenziell kleiner zu sein als durch das LNT Modell vorhergesagt. Die Ergebnisse aus der vorliegenden Studie sind konsistent mit jenen für die Atombombenüberlebenden und die Majak-Arbeiter.

ABSTRACT

This final report summarizes a study that analyzed the radiation related risk for mortality from ischemic heart diseases within the Canadian Fluoroscopy Cohort (Zablotska et al. 2014). A special focus of the study related to the question whether the LNT paradigm that is applied in international radiation protection practices is also valid for non-cancer endpoints such as cardiovascular diseases. This cohort comprises patients who had been treated for tuberculosis with fractionated moderate doses of X-rays. Compared to the previous study by Zablotska and colleagues, the current study analyzed the data with a series of additional nonlinear dose-response models such as the linear-threshold model and various step and sigmoid models. The models were weighted according to their quality of fit and are then mathematically superposed applying the Multi-model Inference (MMI) technique, an innovative statistical method of mathematically combining different models to allow risk estimates to be based on several plausible dose-response models rather than just relying on a single model of choice. This procedure thereby produces more reliable risk estimates based on a more comprehensive appraisal of model uncertainties compared to the classical approach. The latter generally relies on the application of the LNT model. The current study on the Canadian Fluoroscopy Cohort shows clear evidence for nonlinear dose-response relationships for IHD mortality. For doses smaller than approximately 1 Gy the risk for individuals from the Canadian Fluoroscopy Cohort seems to be tendentially smaller than the risk predicted by the LNT model. The results of the study are consistent with those for the atomic bomb survivors and the Mayak workers.

1 EINLEITUNG

Eine der wichtigsten Fragen der Strahlenforschung bezieht sich auf die Form der Dosiswirkungsbeziehung für verschiedene biologische Endpunkte bei kleinen Dosen. Im Strahlenschutz wird für Krebserkrankungen von einer LNT Beziehung ausgegangen. Für Herz-Kreislaufkrankungen gilt, dass oberhalb von 5 Gy ein nachweislich erhöhtes Risiko besteht. Zwischen 5 und 0,5 Gy gibt es deutliche Hinweise auf ein erhöhtes Risiko. Bei kleinen Dosen unterhalb von 0,5 Gy besteht erheblicher Forschungsbedarf. Von besonderem Interesse ist in diesem Zusammenhang die Frage, ob jede beliebig kleine Dosis das gesundheitliche Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen linear erhöht oder ob möglicherweise nicht-lineare Dosiswirkungsbezie-

hungen das Gesundheitsrisiko besser beschreiben. Auch könnte ein Schwellenwert für die Dosis existieren, unterhalb dessen die Strahlung keinen Effekt oder eventuell sogar einen besonders starken oder aber einen schützenden Einfluss haben könnte. Solche Fragestellungen sind für den Strahlenschutz von großer Bedeutung insbesondere vor dem Hintergrund der weltweiten intensiven Nutzung medizinischer Anwendungen von ionisierender Strahlung. Die Frage ist auch relevant für Flugzeugbesatzungen und andere beruflich strahlenexponierte Teile der Bevölkerung. Für Herz-Kreislaufkrankungen ist die Frage nach einer adäquaten Dosiswirkungsbeziehung genauso wichtig wie bei Krebs.

Zur Form und Stärke der Dosiswirkungsbeziehung für strahleninduzierte Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems bei moderaten Dosen liegen unterschiedliche Ergebnisse aus verschiedenen Studien mit epidemiologischen Kohorten vor. Im Gegensatz zum Zusammenhang zwischen Strahlung und Krebs, der für Dosen bis zu einigen wenigen hundert mSv belegt ist, ist der Zusammenhang zwischen Strahlenexposition und verschiedenen Herz-Kreislaufkrankungen jedoch noch wenig erforscht. Das vorliegende Projekt trägt zur Verbesserung des Wissensstandes im Bereich Strahlenrisiko nach Strahlenexposition mit kleinen und mittleren Dosen durch Untersuchungen bei, die sich auf mathematische Modelle und Computersimulationen stützen.

Ziel des vorliegenden Projekts ist es anhand von epidemiologischen Daten aus der kanadischen Fluoroskopie-Kohorte (Zablotska et al. 2014) das strahlenbedingte Risiko für Ischämische Herzkrankheiten (engl. *ischemic heart diseases* IHD, ICD-9 410-414) mit verfeinerten Modellen und unter Berücksichtigung von Modellunsicherheiten eingehend zu untersuchen. Für diesen biologischen Endpunkt haben Zablotska und ihre Kollegen an der Universität von Kalifornien San Francisco (UCSF) einen signifikanten schädigenden Einfluss von Strahlung festgestellt. Im vorliegenden Projekt wurde zusätzlich zu den von Zablotska et al. (2014) verwendeten Modellen eine Reihe weiterer Dosiswirkungsbeziehungen getestet. Weiters wurde mit Hilfe einer innovativen statistischen Technik ein bevorzugtes Modell entwickelt, das in viel umfassenderer Weise Modellunsicherheiten berücksichtigt als es mit konventionellen epidemiologischen Analysen möglich ist.

2 BESCHREIBUNG DER DATEN

Die Daten wurden von Dr. L. Zablotska von UCSF den Kollegen am Institut für Strahlenschutz (ISS) via box.com als gruppierte Daten bereitgestellt. Am ISS wurde Zablotska's Datenfile zur Verwendung in der MECAN Software von Kaiser (2010) in ein File mit csv-Format umgewandelt.

Die Daten umfassen 63707 Tuberkulosepatienten mit insgesamt 1902251,68 Personenjahren, die zwischen 1930 und 1952 zur Behandlung von Tuberkulose mehrfach mit Röntgenstrahlung durchleuchtet wurden (dieses Verfahren wird als Fluoroskopie bezeichnet). Die Kohorte umfasst 24932 bestrahlte und 38775 nicht bestrahlte Patientinnen und Patienten. Diese wurden im Mittel 64 Mal durchleuchtet. Dabei wurde durchschnittlich eine Lungendosis von 0,0125 Gy absorbiert (Zablotska et al. 2014). Die dabei im Mittel absorbierte akkumulierte Dosis beträgt 0,79 Gy (mit einer Bandbreite von 0 bis 9,9 Gy). Die Dauer der Anwendung fluoroskopischer Durchleuchtungen bzw. Bestrahlungen reicht von 0 bis 35 Jahren bei einem Medianwert von 2 Jahren. Der Follow-up bei dieser Kohorte reicht von 1950 bis 1987 und umfasst 5818 Todesfälle durch ischämische Herzerkrankungen (ICD-9 Codes 410–414 und 429,2), die in den allermeisten Fällen durch Atherosklerose verursacht werden.

3 RESULTATE

Das vorliegende Projekt ist in vier Arbeitspakete (AP) gegliedert.

AP1: Reproduktion der Ergebnisse von Zablotska et al. (2014) mit dem von ihr verwendeten Modell

Für ihre Analysen unterteilten Zablotska und Kollegen die Daten in Kategorien für das Geschlecht, die kanadische Provinz in der der Patient bzw. die Patientin zur Behandlung der Tuberkulose zugelassen wurde, den Raucherstatus, die Art der Diagnose (*pulmonary tuberculosis* = Lungentuberkulose, *non-pulmonary tuberculosis* = extrapulmonale Tuberkulose) und den Entwicklungsstand der Tuberkulose („stage“). Weiters wurden Kategorien verwendet für das Alter zum Zeitpunkt der ersten Strahlenexposition, dem erreichten Alter, dem Kalenderjahr hinsichtlich des Follow-up und für die Zeit seit der ersten Strahlenexposition. Eine weitere Kategorie wurde für die akkumulierte Lungendosis eingeführt (diese wurde mit einer lag-Zeit von 10 Jahren versehen). Zablotska hat für ihre Analysen die Methode der internen Poisson Regression zur Schätzung des ERR verwendet, wobei die Modelle stratifiziert werden. Dabei wird auch die Baseline stratifiziert, die sie mit verschiedenen Dosiswirkungsbeziehungen kombiniert hat, nämlich dem LNT Modell, dem linear-quadratischen und dem linear-exponentiellen Modell (Zablotska et al. 2014). Bei dieser Methode wird für jede mögliche Kombination von Werten der stratifizierten Parameter ein eigener freier Parameter

verwendet, der multiplikativ mit der Dosiswirkungsbeziehung verknüpft wird. Für ihre stratifizierte Baseline verwendeten die Kollegen von UCSF eine Stratifizierung für das Geschlecht, die Provinz, Diagnose, *stage* sowie hinsichtlich des erreichten Alters, der Kalenderzeit und der Dauer der fluoroskopischen Durchleuchtungen. Dies führte zu einem Baseline-Modell mit insgesamt 5967 freien Parametern (entsprechend der gleichen Anzahl von möglichen Kombinationen der verschiedenen Stratifizierungen mit von null verschiedenen Inhalten).

Das Hauptergebnis aus Zablotskas Studie findet sich in Tabelle 5 der Publikation von Zablotska et al. (2014). Für das Ergebnis in Tabelle 5 wurden die gruppierten Daten für IHD (5818 Todesfälle) mit dem LNT Modell gefittet. Es zeigt sich, dass die Strahlung auf diesen Endpunkt keinen signifikanten Einfluss hat (ERR = 0,007 Gy⁻¹ mit einem 95% Konfidenzintervall von (-0,044; 0,072)). Weitere Untersuchungen von Zablotska und Kollegen haben gezeigt, dass die Dosisfraktionierung einen wesentlichen Einfluss hat und deshalb berücksichtigt werden muss. Diese Adjustierung (engl. *adjustment for dose-fractionation modifications*, Zablotska et al. (2014)) wurde folgendermaßen durchgeführt: Durch Division der akkumulierten Dosen mit der Dauer der Anwendung fluoroskopischer Bestrahlungen erhält man eine Art von Dosisrate, nämlich die sogenannte Dosisfraktionierung (Zablotska et al. 2014). Durch Subtraktion von 0,2 Gy/Jahr führen die Kollegen an der UCSF eine Zentrierung durch. Das von Zablotska verwendete Modell hat somit folgende Form:

$$h = \alpha_s(1 + \beta_1 \times D \times e^{\beta_2(\text{drate}-0.2)}) \quad (1)$$

In Gleichung (1) stellt h den totalen Hazard dar und α_s die insgesamt 5967 Parameter der stratifizierten Baseline. Parameter β_1 ist die Steigung der (linearen) Dosiswirkungsbeziehung, D ist die akkumulierte Dosis in Gy und die Exponentialfunktion stellt den Dosiseffekt-Modifizierer dar. Durch die Zentrierung der Dosisfraktionierung (*drate*) bezieht sich der freie Parameter β_1 auf eine Person mit einer Strahlenexposition

von 0,2 Gy/Jahr. Es gilt die Definition $\text{drate} := \frac{D}{\text{time}}$ wobei *time* die Dauer der fluoroskopischen

Bestrahlungen in Jahren ist. Diese Adjustierung führt zu einem signifikanten Ergebnis (ERR = 0,176 Gy⁻¹ (0,011; 0,393), Zablotska et al. 2014). Das ERR wird wie folgt berechnet: ERR = $h/h_0 - 1$. In Bezug auf Gleichung (1) heißt dies, dass der Wert für ERR identisch ist mit dem besten Schätzwert für β_1 unter der Voraussetzung, dass *drate* gleich 0,2 Gy pro Jahr ist.

In AP1 wurden diese Ergebnisse am ISS mit Hilfe der Epicure Software reproduziert. Es wurde exakt die gleiche stratifizierte Baseline verwendet wie jene aus der Studie von Zablotska et al. (2014). Die Ergebnisse aus dieser Analyse sind ERR = 0,007055 Gy⁻¹ mit einem 95% Konfidenzintervall von (-0,04370; 0,07158). Ein Likelihood Ratio Test (LRT) ergibt $\Delta\text{dev} = 0,0645^1$. Somit ist der mit der Dosis verknüpfte Parameter des linearen Terms (β_1 in Gleichung (1)) auf dem 5% Level statistisch nicht signifikant, da $0,06545 < 3,84$. Die Nichtsignifikanz zeigt bereits das 95% Konfidenzintervall. Eine Adjustierung für Dosis-Fraktionierung wurde ebenfalls durchgeführt und führte zu folgendem Ergebnis: ERR = 0,1755 Gy⁻¹ (0,01144; 0,3931), siehe Tabelle 3-3. Es wurde ein LRT durchgeführt, um zu testen, ob die Adjustierung für Dosis-Fraktionierung statistisch signifikant ist. Man erhält $\Delta\text{dev} = 4,674$. Zusammen mit einem errechneten P-Wert von 0,0306 zeigt dies die statistische Signifikanz des Parameters β_2 (siehe Gleichung (1)) auf dem 5% Level. Die hier in Tabelle 3-3 berichteten Werte ergeben gerundet exakt die gleichen Werte wie jene in Tabelle 5 der Publikation von Zablotska et al. (2014). Somit wurden die Aufgaben aus AP1 erfüllt.

AP2: Entwicklung eines geeigneten altersabhängigen parametrischen Baseline-Modells und Analyse der kanadischen Fluoroskopie-Kohorte (IHD-Mortalität) in Kombination mit verschiedenen parametrischen Dosiswirkungsmodellen

Da aus den Arbeiten von Zablotska und Kollegen kein parametrisches Baseline-Modell als Ausgangspunkt der Analysen am ISS zur Verfügung stand, wurde als Ausgangspunkt auf das parametrische Baseline-Modell von Simonetto et al. (2014) zurückgegriffen. Dieses Modell wurde für die Analyse der IHD-Daten der Majak Arbeiter entwickelt und ist im Anhang dargestellt. Die Majak Arbeiter wurde am Arbeitsplatz kontinuierlich bestrahlt. Diese Bestrahlung ist der protrahierten Bestrahlung der kanadischen

¹ Die Größe Δdev gibt die Differenz der *Devianzen* an zwischen einem bestimmten betrachteten Modell und jenem mit der kleinsten *Deviance*. Die (finale) *Deviance* ist ein Maß für die Qualität eines Fits; eine kleine *Deviance* bedeutet einen besseren Fit.

Tuberkulosepatienten ähnlicher als jene der Atombombenüberlebenden, die einer einzigen Kurzzeitbestrahlung ausgesetzt waren. Daher ist es plausibel, dem Baseline-Modell von Simonetto et al. (2014) den Vorzug zu geben gegenüber jedem von Preston et al. (2003) aus der Analyse der Life Span Study Daten der Atombombenüberlebenden.

Zur Erfüllung der Ziele von AP2 wurden nach einigen notwendigen Adaptierungen der MECAN Software die gruppierten IHD-Daten von Zablotska et al. (2014) eingelesen und mit einem LNT Modell, das multiplikativ mit dem Baseline-Modell verknüpft wurde, gefittet. Das hier verwendete parametrische Baseline-Modell ist jenem von Simonetto et al. (2014) ähnlich. Den Daten entsprechend mussten einige Änderungen vorgenommen werden; das Baseline-Modell findet sich im Anhang.

Zuerst wurde dieses Baseline-Modell mit einem LNT Modell als ERR-LNT Modell implementiert und an die Daten für IHD gefittet. Dieses Modell hat folgende Form:

$$h = h_0 \times (1 + \beta_1 \times D) \quad (2)$$

Das Baseline-Modell wird hier als h_0 bezeichnet und ist in Gleichung (A4) gegeben. Die absorbierte Dosis ist D . Das Modell in Gleichung (2) besitzt 25 Modellparameter, 24 im Baseline-Modell (von c_m bis $bbsq_f$) und einen im Dosiswirkungsmodell (β_1). Dosis ist die über die Jahre akkumulierte Dosis in Gy unter Berücksichtigung einer Lag-Zeit von 10 Jahren (Zablotska et al. 2014). Das Resultat aus diesem Fit war eine *Deviance* von 13243,127 und $\beta_1 = 0,0067$ mit einem 95% Konfidenzintervall von (-0,0304; 0,0476), siehe Tabelle 3-1. Der Parameter β_1 ist somit nicht signifikant. Dies entspricht einem zusätzlichen relativen Risiko (*Excess Relative Risk*, ERR) von $0,0067 \text{ Gy}^{-1}$, da $ERR = h/h_0 - 1$. Dies ist praktisch identisch mit dem Ergebnis der Analysen von Zablotska et al. (2014): die Kollegen berichten ein $ERR = 0,007 \text{ Gy}^{-1}$ mit einem 95% Konfidenzintervall von (-0,0044; 0,072).

Tabelle 3-1: Schätzwert für den Parameter β_1 und *Deviance* aus dem Fit des Modells in Gleichung (2) an die Daten für IHD von Zablotska et al. (2014) ausgeführt am ISS. Zum Vergleich, der Fit des parametrischen Baseline-Modells h_0 aus Gleichung (A4) führt zu $dev = 13243,242$.

Freier Parameter	Beste Schätzwert und 95% Konfidenzintervall
β_1	$0,0067 \text{ Gy}^{-1}$ (-0,0304; 0,0476)
$dev = 13243,127$	

Bei der am ISS durchgeführten Analyse mit Gleichung (2) stellte sich heraus, dass mehrere Parameter des Baseline-Modells nicht statistisch signifikant waren. Ein *Streamlining* des Baseline-Modells (d.h. das sukzessive Weglassen der nicht signifikanten Parameter und Test von deren Signifikanz mittels Likelihood Ratio Test (LRT)) zeigt, dass insgesamt acht Parameter des Baseline-Modells gleich null gesetzt werden könnten. Ein Fit dieses *ge-streamline*-ten Modells an die Daten führte zu folgendem Ergebnis: $ERR = 0,012 \text{ Gy}^{-1}$ mit einem 95% Konfidenzintervall von (-0,025; 0,052). Hierzu sei angemerkt, dass das gestiegene Risiko ($0,012 \text{ Gy}^{-1}$ im Vergleich zu $0,0067 \text{ Gy}^{-1}$) von dem Umstand herrührt, dass ein hochparametrisiertes Baseline-Modell einen Teil des Strahleneffektes aufnimmt.

Im weiteren Verlauf der Untersuchungen wurde nicht weiter mit dem *ge-streamline*-ten Baseline-Modell gearbeitet, da in keinem Fall ein freier Parameter sowohl für Frauen als auch Männer nicht signifikant war. Daher wurde aus Plausibilitätsgründen auf ein Weglassen der einzelnen nicht signifikanten Parameter verzichtet (es stellte sich zum Beispiel heraus, dass der freie Parameter smk_f nicht signifikant war, smk_m hingegen schon).

Zablotska et al. (2014) haben in ihren Untersuchungen u.a. eine Dosismodifizierung nach der Dosisfraktionierung vorgenommen. Gleichung (1) zeigt deren funktionelle Form. Am ISS wurde diese Adjustierung ebenfalls durchgeführt und die Daten mit folgender Funktion gefittet:

$$h = h_0 \times (1 + \beta_1 \times D \times e^{\beta_2(\text{drate}-0.2)}) \quad (3)$$

Das Modell in Gleichung (3) besitzt 26 Modellparameter, 24 im Baseline-Modell h_0 , das in Gleichung (A4) gegeben ist, und zwei im Dosiswirkungsmodell (β_1 und β_2). Tabelle 3-2 zeigt die Ergebnisse der

Modellanpassung im Detail. Das Ergebnis, ein $ERR = 0.125 \text{ Gy}^{-1}$ mit einem 95% Konfidenzintervall von (0,008; 0,259), ist etwas niedriger als der von Zablotska und Kollegen publizierte Wert von $ERR = 0,176 \text{ Gy}^{-1}$ (95% Konfidenzintervall (0,011; 0,393) - siehe Tabelle 3-3 und Zablotska et al. (2014). Diese Adjustierung mit der Dosisfraktionierung führt somit – gemäß 95% Konfidenzintervall - zu einem signifikanten Strahlenrisiko-koeffizienten. Die Differenz der *Deviance*-Werte zwischen dem Fit des parametrischen Baseline-Modells alleine und jenem aus Tabelle 3-2 ergibt sich als $\Delta dev = 13243,242 - 13237,872 = 5,37$. Gemäß dem LRT würde man daher argumentieren, dass das Hinzufügen der beiden Parameter β_1 und β_2 zum Baseline-Modell auf dem 5% Level zu keiner signifikanten Verbesserung des Fits führt, da $5,37 < 5,99$. Die Fachliteratur jedoch lehrt, dass der LRT in diesem Fall nicht anwendbar ist, da das Nullsetzen des Parameters β_1 zum Wegfallen von gleich zwei freien Parametern, β_1 und β_2 , führt (Liu und Shao 2003). Somit wird analog zur Vorgehensweise von Zablotska et al. (2014) für das hier vorliegende Projekt mit dem Modell aus Gleichung (3) weitergearbeitet.

Tabelle 3-2: Werte für die Parameter β_1 und β_2 und *Deviance* aus dem Fit des Modells aus Gleichung (3) an die Daten für IHD von Zablotska et al. (2014) ausgeführt am ISS. Zum Vergleich, der Fit des parametrischen Baseline-Modells alleine führte zu $dev = 13243,242$.

Freier Parameter	Bester Schätzwert und 95% Konfidenzintervall
β_1	$0,125 \text{ Gy}^{-1}$ (0,008, 0,259)
β_2	$-13,26 \text{ Jahre} \times \text{Gy}^{-1}$ (-30,29; -4,17)
$dev = 13237,872$	

Tabelle 3-3: Werte für die freien Parameter β_1 und β_2 und *Deviance* aus dem Fit des Modells in Gleichung (1) an die Daten für IHD ausgeführt von Zablotska et al. (2014) und reproduziert am ISS. Die *Deviance* ist deutlich kleiner als jene in Tabelle 3-2, da von den Kollegen an der UCSF eine stratifizierte Baseline verwendet wurde mit insgesamt 5967 Parametern wohingegen das parametrische Baseline-Modell vom ISS lediglich 24 freie Parameter enthält. Dieser große Unterschied in der Anzahl der Parameter in den Baseline-Modellen hat auch zur Folge, dass die 95% Konfidenzintervalle in Tabelle 3-2 kleiner sind als jene in Tabelle 3-3.

Freier Parameter	Bester Schätzwert und 95% Konfidenzintervall
β_1	$0,1755 \text{ Gy}^{-1}$ (0,0114; 0,3931)
β_2	$-10,21 \text{ Jahre} \times \text{Gy}^{-1}$ (-24,99; -2,122)
$dev = 9879,758$	

Im nächsten Arbeitsschritt wurde die Dosiswirkungsbeziehung aus Gleichung (3) (d.h. $\beta_1 \times \text{Dosis}$) unter Beibehaltung des Effektmodifizierers ($drate -0,2$) durch die Modelle #2 bis #11 aus Abbildung 3-1 ersetzt. Diese 11 Modelle wurden ausgewählt, da sie im Wesentlichen alle möglichen Dosiswirkungsbeziehungen widerspiegeln einschließlich supralinearem und sublinearem Verhalten bei kleineren Dosen. Die Auswahl ist naturgemäß subjektiv, wurde jedoch nach bestem Wissen und Gewissen durchgeführt, basierend auf den Erfahrungen früherer Analysen (Schöllnberger et al. 2012, Little et al. 2013, Schöllnberger et al. 2013, Simonetto et al. 2014). Mit der MMI-Methode wird eine Wichtung der 11 Kandidaten-Modelle durchgeführt. Es werden diejenigen Modelle identifiziert, die die Daten gut beschreiben, ohne jedoch zum *over-fitting* zu neigen. Tabelle 3-4 zeigt die Ergebnisse dieser Analysen in Form der Werte für die *Deviance* dev , Δdev , die Anzahl der Modellparameter N_{par} , das *Akaike Information Criterion* ($AIC = dev + 2 \times N_{par}$; Akaike 1973, 1974) und das ΔAIC^2 . Unter Beachtung von Abbildung 3-2 und mit Hilfe des LRT zeigte sich, dass drei nicht genestete Modelle für die statistische Methode der MMI übrigbleiben: das ERR-LNT Modell, das ERR-Q Modell und das ERR-Step Modell, das als modifizierte Tangenshyperbolicus-Funktion implementiert wurde. Die Tangenshyperbolicus-Funktion wird üblicherweise verwendet, um Stufen zu beschreiben. In der hier vorliegenden Analyse ist die Stufe nur schwach ausgebildet, siehe Abbildung 3-3.

² ΔAIC ist die Differenz der AIC-Werte zwischen einem bestimmten betrachteten Modell und jenem mit dem kleinsten AIC-Wert.

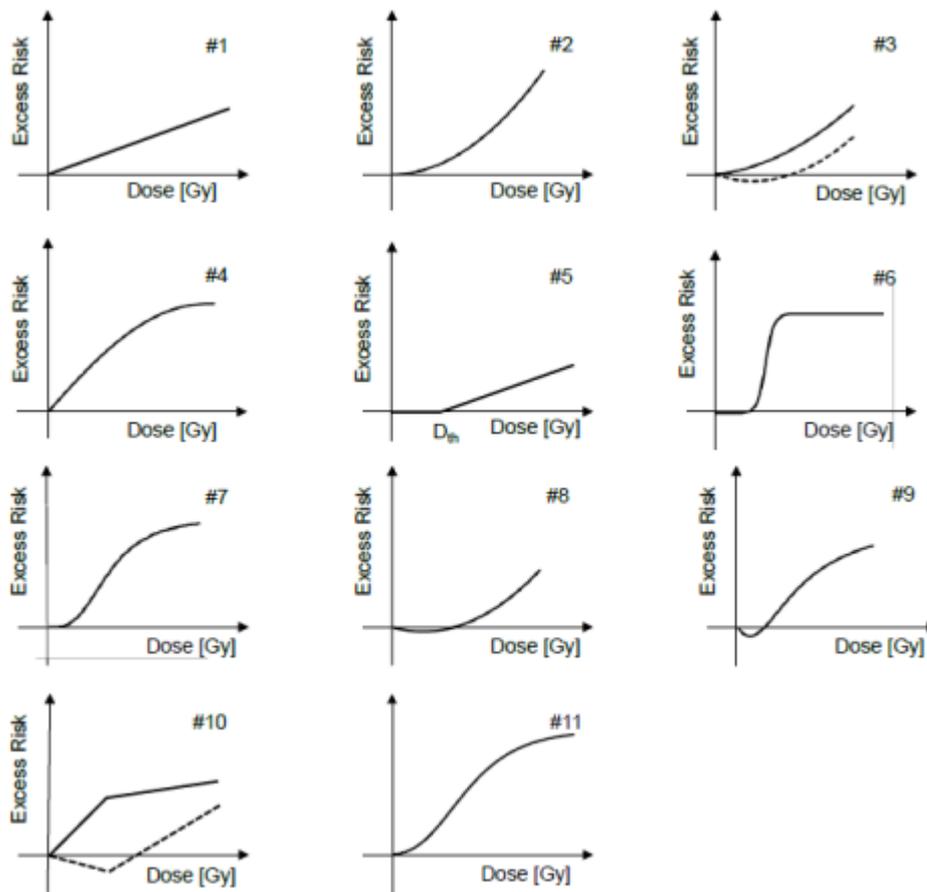


Abbildung 3-1: Die in AP2 verwendeten 11 parametrischen Dosiswirkungsmodelle. 1. Reihe: LNT Modell, quadratisches (Q) Modell, Linearquadratisches (LQ) Modell; 2. Reihe: Linear-Exponentielles (LE) Modell, Lineares-Schwellenwert Modell (LTH), Stufenmodell (Step); 3. Reihe: Sigmoid Modell, Hockey stick Modell (J-shaped model), Brain-Cousens Modell (Brain and Cousens 1989); 4. Reihe: *Two-line spline* Modell, Gompertz Modell. Die strichlierten Linien zeigen die Flexibilität von einigen der Modelle. Das LNT Modell ist in den Gleichungen (1) bis (3) implementiert.

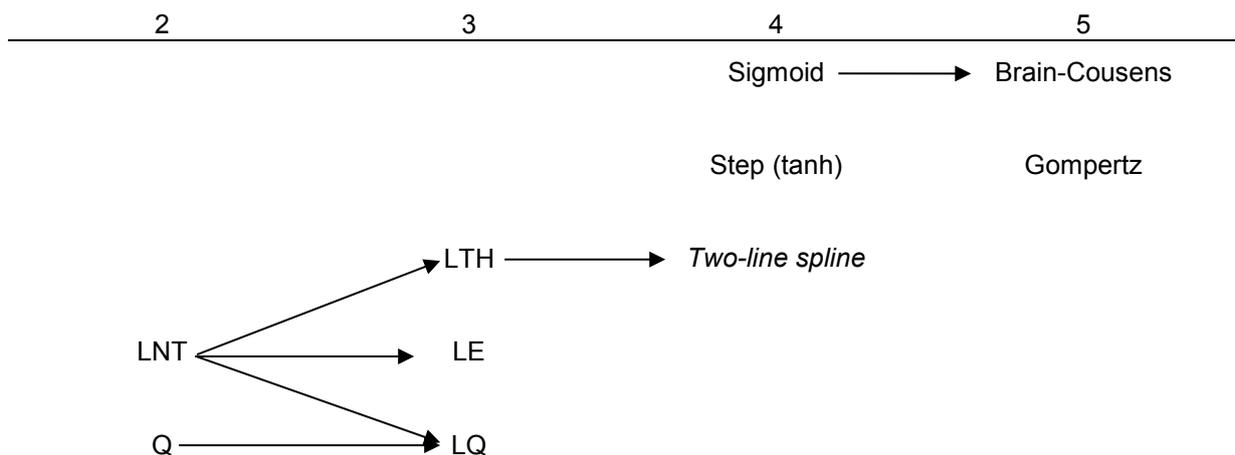


Abbildung 3-2: Anzahl der Modellparameter der verwendeten Dosiswirkungsmodelle und Relationen zwischen den Modellen. Zwei Modelle sind genestet wenn sie durch einen Pfeil verbunden sind. Das Step-Modell (d.h. die modifizierte Tangenshyperbolicus-Funktion) und das Gompertz-Modell sind mit keinem der anderen Modelle genestet. In dieser Darstellung wurde für die Anzahl der Modellparameter β_2 aus Gleichung (3) mitgezählt; es ist bei allen Modellen in der Dosiswirkung-Modifikation enthalten.

Konkret wurde der Auswahlprozess wie folgt durchgeführt. Die beiden nicht genesteten Modelle, ERR-LNT und ERR-Q, werden für das MMI verwendet, da sie vergleichbare AIC-Werte besitzen und somit auch vergleichbare AIC-Gewichte größer als 5% (Walsh 2007). Das ERR-LQ Modell ist mit dem ERR-LNT und dem ERR-Q Modellen genestet. Ein Vergleich der *Deviance* mit dem ERR-LNT Modell ergibt $\Delta_{dev} = 1,479 < 3,84$. Daher ist der zusätzliche Parameter, der das LQ-Modell vom LNT Modell unterscheidet, nicht signifikant und das ERR-LQ Modell wird somit nicht für das MMI berücksichtigt. Analog dazu ist es beim ERR-LE Modell, das mit dem ERR-LNT Modell genestet ist: $\Delta_{dev} = 1,341 < 3,84$. Beim LTH Modell vergleicht man mit dem LNT Modell und findet $\Delta_{dev} = 1,264 < 3,84$. Somit kommt auch dieses Modell für das MMI nicht in Frage. Das ERR-Step Modell wurde als modifizierte Tangenshyperbolicus-Funktion implementiert und ist somit mit keinem der anderen Modelle genestet (Abbildung 3-2). Es wird daher für das MMI verwendet. Das Sigmoid-Modell scheidet aus dem Pool der Modelle für das MMI aus, da seine vier Modellparameter auf dem 5% Level nicht signifikant sind: $\Delta_{dev} = 6,716 < 9,49$ (hier wurde mit dem Baseline-Modell verglichen, da das Sigmoid-Modell mit keinem jener Modelle, die nur zwei oder drei Modellparameter enthalten, genestet ist; siehe Abbildung 3-2). Das Brain-Cousens Modell, das mit dem Sigmoid-Modell genestet ist, wurde ebenfalls nicht für das MMI verwendet, da $\Delta_{dev} = 0,271 < 3,84$ und somit ist der zusätzliche Parameter, der das Brain-Cousens Modell vom Sigmoid-Modell unterscheidet, auf dem 5% Level nicht signifikant. Das *Two-line spline* Modell ist mit dem LTH Modell genestet, das jedoch, wie oben ausgeführt, nicht signifikant war. Wir vergleichen daher die *Deviance* des *Two-line spline* Modells mit jener des Baseline-Modells und finden $\Delta_{dev} = 7,59 < 9,49$. Die Problematik der Anwendung des LRT bei segmentierter Regression (wie bei dem *Two-line spline* Modell) ist den Kollegen am ISS bekannt (Feder 1975), ebenso jene beim Vergleich von Baseline-Modellen mit den Risikomodellen LNT und Q-Modell, sofern diese Dosis-effekt-Modifizierer enthalten (Liu and Shao 2003). Dies bedarf eingehenderer Untersuchungen als es im vorliegenden zeitlich stark begrenzten Projekt möglich war. Das Gompertz-Modell schließlich, das mit keinem der verwendeten Modelle genestet ist (Abbildung 3-2), wird mit dem Baseline-Modell verglichen. Dies ergibt $\Delta_{dev} = 9,914 < 11,07$. Aus diesem Grund wurde das Gompertz-Modell nicht für das MMI verwendet.

Die drei finalen nicht genesteten Modelle haben folgende Form:

$$h = h_0 \times (1 + \Delta) \quad (4)$$

ERR-LNT Modell:

$$\Delta = \beta_1 \times D \times e^{\beta_2(\text{drate}-0.2)} \quad (4a)$$

ERR-Q Modell:

$$\Delta = \beta_1 \times D^2 \times e^{\beta_2(\text{drate}-0.2)} \quad (4b)$$

ERR-Step Modell:

$$\Delta = 0.5 \times \text{scale} \times \left(\tanh(\text{slope}(D - D_{th})) - \tanh(-\text{slope} \times D_{th}) \right) \times e^{\beta_2(\text{drate}-0.2)} \quad (4c)$$

Wie in Abbildung 3-2 dargestellt und aus Gleichung (4c) ersichtlich, hat das ERR-Step Modell vier Modellparameter: *scale*, *slope*, D_{th} und β_2 . In Gleichung (4c) stellt der Term $-\tanh(-\text{slope} \times D_{th})$ eine Normierung dar, sodass für $D = 0$ $\Delta = 0$ gilt und somit nach Gleichung (4) $h = h_0$ gewährleistet ist. Damit ist gewährleistet, dass $ERR = \frac{h}{h_0} - 1 = 0$ wie es für $D = 0$ sein muss.

Tabelle 3-4: Ergebnisse aus den Modellanpassungen der 11 Dosiswirkungsmodelle aus Abbildung 3-1 an die Daten für IHD-Mortalität aus der kanadischen Fluoroskopie Kohorte (Zablotska et al. 2014). Für jedes Modell bzw. Modell-Fit sind folgende Größen angegeben: die finale *Deviance* dev, Δ dev, die Anzahl der Modellparameter N_{par} , das Akaike Information Criterion (AIC) und das Δ AIC. Die drei fett markierten Modelle sind die finalen nicht genesteten Modelle, die für das MMI verwendet wurden. Für diese Modelle findet man in der rechten Spalte das jeweilige Akaike-Gewicht. Die Nummern in eckigen Klammern beziehen sich auf die 11 Dosiswirkungsmodelle aus Abbildung 3-1. Zum Vergleich, der Fit des parametrischen Baseline-Modells alleine führt zu dev = 13243,242.

	dev	Δ dev	N_{par}	AIC	Δ AIC	Akaike-Gewicht
ERR-LNT, [#1]	13237,872	4,543	26	13289,872	1,345	0,30422
ERR-Q, [#2]	13236,526	3,198	26	13288,526	0	0,59604
ERR-LQ, [#3]	13236,393	3,065	27	13290,393	1,867	
ERR-LE, [#4]	13236,531	3,203	27	13290,531	2,004	
ERR-LTH, [#5], $D_{\text{th}} = 0.65 \text{ Gy}$	13236,608	3,280	27	13290,608	2,082	
ERR-Step, [#6], $D_{\text{th}} = 5.71 \text{ Gy}$	13236,102	2,774	28	13292,102	3,576	0,09974
ERR-Sigmoid, [#7], $D_{\text{th}} = 396.82 \text{ Gy}$	13236,526	3,198	28	13292,526	4,000	
ERR-Hockey stick, [#8]	13236,393	3,065	27	13290,393	1,867	
ERR-Brain- Cousens, [#9]	13236,256	2,927	29	13294,256	5,730	
ERR- <i>Two-line</i> <i>spline</i> , [#10], $D_{\text{th}} = 1.73 \text{ Gy}$	13235,651	2,322	28	13291,651	3,124	
ERR-Gompertz, [#11], $D_{\text{th}} = 2.51 \text{ Gy}$	13233,3283	0	29	13291,328	2,802	

AP3: Durchführung einer Analyse von Unsicherheiten einschließlich der Modellunsicherheiten mittels *Multi-Model Inference*

Der in AP2 ermittelte finale Satz von drei nicht-genesteten bevorzugten Modellen wurde für das MMI herangezogen. MMI ist eine innovative statistische Methode, um mathematisch verschiedene Dosiswirkungs-Modelle entsprechend ihrer Anpassungsgüte (Walsh und Kaiser 2011) mathematisch zu überlagern. Mit MMI werden die mit den Risikovorhersagen verbundenen Unsicherheiten umfassender berechnet als dies mit der klassischen Analyseverfahren möglich ist. Dies kann man mit Simulationsstudien überprüfen in denen ein „wahres“ Modell zugrunde gelegt wird. Dazu müssen Qualitätskriterien definiert werden wie zum Beispiel die Abweichung vom Punktschätzer des wahren Modells oder die Überdeckung (engl. *coverage*) der Unsicherheitsbereiche des wahren Modells und des MMI.

Bei der MMI werden Risikoschätzer der finalen nicht genesteten Modelle gebildet gemäß den mit diesen Modellen assoziierten Akaike-Gewichten: jene Modelle, die die Daten besser beschreiben (d.h. kleinerer AIC-Wert), gehen stärker in die MMI ein als andere. Im hier vorliegenden Fall wurden die drei Akaike-Gewichte aus Tabelle 3-4 mit dem Faktor 10.000 multipliziert. Dies ergibt die Anzahl von Monte Carlo Realisierungen, die für die drei nicht genesteten Modelle durchgeführt wurden: 3042 Realisierungen für das ERR-LNT Modell, 5961 für das ERR-Q Modell und 997 für das ERR-Step Modell. Das heißt, unter Zugrundelegung der Modelle in den Gleichungen (4), (4a) – (4c) und (A4) für das Baseline Modell h_0 wurde für eine vorgegebene Dosisfraktionierung von 0,2 Gy/Jahr das ERR berechnet. Somit wurden zum Beispiel für 0 Gy 3042 ERR-Werte berechnet, die zusammen eine Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion (engl. *probability density function*) ergeben. Für 0,02 Gy wurden weitere 3042 ERR-Werte berechnet u.s.w. Analog dazu war das Vorgehen für das ERR-Q Modell und das ERR-Step Modell nur dass hier jeweils 5961 bzw.

997 ERR-Werte berechnet wurden. Danach wurden für jede Dosis die ERR-Werte aus den drei Modellen vereinigt d.h. zusammengefügt (engl. *the probability density functions were merged*) und die Durchschnittswerte, Medianwerte, Perzentilen etc berechnet. Dies ergibt die Mittelwerte für das MMI (d.h. die schwarzen Kurven in den Abbildungen 3-3 bis 3-5) und die damit verbundenen Unsicherheitsintervalle wie zum Beispiel die 95% Konfidenzintervalle.

Durch das MMI wird der *Model Selection Bias* verringert, der im klassischen Ansatz dadurch entsteht, dass man sich auf ein Modell beschränkt – oftmals auf das LNT Modell. Da jedoch andere Modelle die Daten mindestens genauso gut beschreiben wie das LNT Modell (siehe Tabelle 3-4), sollten diese Modelle ebenfalls in den Risikovorhersagen berücksichtigt werden; MMI gewährleistet dies. Um mögliche Auswirkungen der Verzerrung zu verringern, die durch Auswahl eines einzigen Modells zur Risikoanalyse entstehen kann, beruhen somit Risikoabschätzungen auf mehreren plausiblen Dosiswirkungs-Modellen. Dieses Verfahren führt zu zuverlässigeren Risikoabschätzungen auf der Grundlage einer umfassenderen Beurteilung der Modellunsicherheiten. Es ist davon auszugehen, dass vor allem bei niedrigen und mittleren Dosen die Risikoabschätzung dadurch verbessert wird.

Abbildung 3-3 zeigt das zusätzliche relative Risiko, ERR, aufgetragen gegen die Dosis bis 10 Gy für die drei finalen nicht genesteten Modelle und für das MMI. Gezeigt sind die Ergebnisse von Monte Carlo Simulationen, die die besten Schätzwerte der drei Modelle verwendet haben und die dazugehörigen Unsicherheiten. Abbildung 3-4 bildet das ERR gegen die Dosis bis zu 1 Gy ab (ERR = 0,0959 (0,0044; 0,2306)). Abbildung 3-5 zeigt das ERR für den Dosisbereich bis 0.35 Gy. Es zeigt sich, dass im höheren Dosisbereich das LNT Modell das Risiko deutlich unterschätzt im Vergleich zum MMI (Abbildung 3-3). Die Ursache hierfür ist vor allem der relativ starke Beitrag des ERR-Q Modells von 60% (siehe die Akaike-Gewichte in Tabelle 3-4). Im niedrigen Dosisbereich ist das MMI weitgehend linear (Abbildung 3-5). Hier überschätzt das ERR-LNT Modell das Risiko um etwa einen Faktor 2. Es zeigt sich, dass für den gesamten Dosisbereich die untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls für das MMI nahe bei null ist.

AP4: Bewertung der Ergebnisse im Hinblick auf Limitationen (*Bias, Confounding*) und Diskussion im Kontext zu anderen Studien

Die vorliegende Studie zeigt, dass für Mortalität durch Ischämische Herzkrankheiten die MMI eine nichtlineare Dosiswirkungsbeziehung mit starkem quadratischem Anteil vorhersagt. Letzterer stammt aus dem 60%-igen Beitrag des ERR-Q Modells zum MMI (Tabelle 3-4). Es zeigt sich, dass bei niedrigeren Dosen das LNT Modell im Vergleich zum MMI das Risiko um etwa den Faktor 2 überschätzt (Abbildung 3-5). Bei höheren Dosen unterschätzt das LNT Modell das Risiko (Abbildung 3-3). Grund hierfür ist wiederum der Beitrag des quadratischen Modells. Bei einer Dosis von 1 Gy sagt das MMI ein ERR = 0,0959 (0,0044; 0,2306) vorher (Abbildung 3-4). Die Abbildungen 3-3 bis 3-5 zeigen, dass die untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls für das MMI für den gesamten Dosisbereich nahe bei null liegt.

Die eingebaute Eigenschaft von MMI ist, dass die damit verbundenen 95% Konfidenzintervalle immer größer sind als jene des nach dem AIC besten Modells. Dies ist der beabsichtigte Effekt von MMI und er lässt sich anhand der vorliegenden Auswertung folgendermaßen veranschaulichen. Für das MMI erhalten wir folgendes Resultat bei 1 Gy: ERR = 0,0959 (0,00440; 0,231). Somit ist $0,231 - 0,00440 = 0,226$.

Für die drei finalen nicht genesteten Modelle (ERR-LNT, ERR-Q, ERR-Step) aus Tabelle 3-4 erhalten wir bei 1 Gy folgende Resultate:

ERR-LNT Modell: ERR = 0,124 (-0,0016369333; 0,25067743).

Somit ist $0,251 - (-0,00164) = 0,252$.

ERR-Q Modell: ERR = 0,0820 (0,00625; 0,158).

Somit ist $0,158 - 0,00625 = 0,152$.

ERR-Step Modell: ERR = 0,0920 (0,0216; 0,367).

Somit ist $0,367 - 0,0216 = 0,345$.

Nach dem AIC-Wert ist das beste Modell das ERR-Q Modell (Tabelle 3-4); bei diesem ist die Differenz zwischen oberem und unterem Wert des dazugehörigen 95% Konfidenzintervalls 0,152 und dies ist kleiner als die entsprechende Differenz bei MMI von 0,226. Somit wurde für eine Dosis von 1 Gy numerisch gezeigt, dass das 95% Konfidenzintervall für MMI größer ist als das 95% Konfidenzintervall des besten Modells. Darüber hinaus wurde in Abbildung 3-4 das 95% Konfidenzintervall für das ERR-Q Modell als roter Bereich dargestellt. Man erkennt, dass dieses Konfidenzintervall über dem gesamten Dosisbereich innerhalb des 95% Konfidenzintervalls des MMI liegt.

Der mit MMI vorhergesagte Wert von ERR = 0,0959 bei 1 Gy ist deutlich niedriger als der von Zablotska und Kollegen publizierte Wert von ERR = 0,176 Gy⁻¹ - siehe Tabelle 3-3 und Zablotska et al. (2014). Dies rührt hauptsächlich vom 60%-igen Beitrag des ERR-Q Modells zur MMI her.

Um zu testen ob quadratische Abweichungen vom LNT Modell vorliegen, haben Zablotska und Kollegen das linear-quadratische Modell gefittet. Sie schreiben hierzu auf Seite 125 (Zablotska et al. 2014): „... tests for quadratic and exponential deviations from the linear dose response were not significant (P = 0.178 and P = 0.241, respectively, results not shown).“ Um dies zu reproduzieren wurde am ISS ein Fit mit Epicure durchgeführt mit folgendem Modell:

$$h = \alpha_s \left(1 + (\beta_1 \times D + \beta_2 \times D^2) \times e^{\beta_3(\text{drate}-0.2)} \right) \quad (5)$$

Hier sind die α_s die insgesamt 5967 Parameter der stratifizierten Baseline mit genau jener Stratifizierung, die Zablotska und Kollegen verwendet hatten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-5 dargestellt.

Tabelle 3-5: Werte für die Parameter β_1 , β_2 und β_3 und *Deviance* aus dem Fit des Modells in Gleichung (5) an die Daten für IHD von Zablotska et al. (2014) ausgeführt am ISS. Zum Vergleich, der Fit des LNT-Modells aus Gleichung (1) führte zu dev = 9879,758 (siehe Tabelle 3-3).

Freier Parameter	Bester Schätzwert und 95% Konfidenzintervall
β_1	0.01112 Gy ⁻¹ (-0,1554; 0.3308)
β_2	0.08963 Gy ⁻² (-0,03116; 0,2314)
β_3	-14,59 Jahre×Gy ⁻¹ (-33,33; -4,483)
dev = 9877,942	

In dieser Epicure-Analyse wurde das LNT-Modell aus Gleichung (1) als „Null Modell“ definiert. Somit ergibt ein Likelihood Ratio Test für den zusätzlichen freien Parameter, der mit D² assoziiert ist, ein $\Delta\text{dev} = 9879,758 - 9877,942 = 1,816$ und P=0,178, wie von Zablotska et al. (2014) berichtet. Da $1,816 < 3,84$, ist der zusätzliche Parameter $\beta_2 = 0.08963 \text{ Gy}^{-2}$ auf dem 5% Level nicht signifikant.

Daraufhin wurde am ISS mit der Epicure Software das quadratische Modell alleine an die Daten angepasst zusammen mit einer stratifizierten Baseline. Dieses Modell lautet folgendermaßen:

$h = \alpha_s (1 + \beta_1 \times D^2 \times e^{\beta_2(\text{drate}-0.2)})$. α_s sind die Parameter der stratifizierten Baseline. Das Ergebnis dieses Fits ist in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Werte für die Parameter β_1 und β_2 und *Deviance* aus dem Fit des quadratischen Modells an die Daten für IHD von Zablotska et al. (2014) ausgeführt am ISS.

Freier Parameter	Bester Schätzwert und 95% Konfidenzintervall
β_1	0,09461 Gy ⁻² (0,01596; 0,199)
β_2	-15,00 Jahre×Gy ⁻¹ (-29,31; -4,874)
dev = 9877,949	

Im Vergleich dazu ist die *Deviance* aus dem Fit des LNT Modells wie folgt: dev = 9879,758 (Tabelle 3-3). Somit ist das quadratische Modell auch bei stratifizierter Baseline um 1,809 *Deviance*-Punkte besser als das ERR-LNT Modell.

Obwohl es sich im Vergleich zur Situation in Hiroshima und Nagasaki um sehr unterschiedliche Expositionsszenarien handelt (fraktionierte Bestrahlung mit Röntgenstrahlung gegenüber kurzzeitiger Exposition mit Gamma- und Neutronenstrahlung; Patienten gegenüber einer Normalbevölkerung), ist ein

ERR = 0,1 bei 1 Gy ähnlich zu jenem aus der Analyse der Mortalität durch alle Herzerkrankungen bei den Atombombenüberlebenden: Preston und Kollegen berichten ein ERR = 0,17 (0,08; 0,26)³ per Sv (siehe Table 13 in Preston et al. 2003), Schöllnberger und Kollegen finden ein ERR = 0,09 (0; 0,25)⁴ (siehe Table 3 in Schöllnberger et al. 2012). Innerhalb der angegebenen Fehlergrenzen sind diese Werte miteinander konsistent. Bei diesem Vergleich ist anzumerken, dass in der hier vorliegenden Studie nur die IHD (ICD-9 410-414) betrachtet wurden, während bei Preston et al. (2003) und Schöllnberger et al. (2012) alle Herzerkrankungen (ICD-9 390–429, 440–459) zusammengefasst wurden. Die neuesten Analysen der Atombombenüberlebenden mit verlängertem Follow-up und deutlich höheren Fallzahlen (Shimizu et al. 2010, Schöllnberger et al. 2014) zeigen ähnliche Resultate: Shimizu und Kollegen berichten ein ERR = 0,14 per Gy mit einem 95% Konfidenzintervall von (0,06; 0,23). Schöllnberger et al. (2014) finden mit MMI bei 1 Gy ein ERR = 0,08 (0; 0,20). Auch diese Werte sind innerhalb der angegebenen Fehlergrenzen mit dem Risikokoeffizienten aus der hier vorliegenden Studie (ERR = 0,0959 (0,0044; 0,2306)) konsistent. Wie in der vorliegenden Studie finden Schöllnberger et al. (2012, 2014) nichtlineare Dosiswirkungsbeziehungen für Mortalität durch Herzerkrankungen (siehe hierzu Abbildung 3 in Schöllnberger et al. 2012). Auch in diesen Studien gibt es signifikante Beiträge zum MMI von einer quadratischen Dosiswirkungsbeziehung und anderen nichtlinearen Modellen. Dies bewirkt, dass auch in den Studien von Schöllnberger et al. (2012, 2014) das LNT Modell bei niedrigen Dosen das Risiko für Mortalität durch Herzerkrankungen überschätzt, bei höheren Dosen jedoch unterschätzt – so wie in der hier vorliegenden Studie.

Für die Arbeiter der Majak Kohorte, die externer Gamma- und interner Alpha-Strahlung bei kleinen und mittleren Dosen bei kleinen Dosisraten ausgesetzt waren, berichten Simonetto und Kollegen für Mortalität durch IHD bei Männern ein ERR = 0,09 per Gy mit einem 95% Konfidenzintervall von (0,03; 0,17) per Gy (siehe Table 2 in Simonetto et al. 2014). Dieser Wert ist konsistent mit dem mit MMI vorhergesagten Risiko aus der hier vorliegenden Studie (Abbildung 3-4). Bei den Frauen der Majak Kohorte konnte für diesen Endpunkt kein signifikantes Risiko festgestellt werden (Simonetto et al. 2014).

Die vorliegenden Modell-Analysen (Fits) wurden zum Teil sowohl mit der in der Strahlenepidemiologie weit verbreiteten Epicure Software als auch mit MECAN (Kaiser 2010) durchgeführt. Bestimmte Modelle wie zum Beispiel das LTH Modell mit freiem Schwellenwert D_{th} oder die Tangenshyperbolicus-Funktion mussten mit MECAN gefittet werden, da es mit Epicure nicht möglich ist. Zudem ist die MMI-Methode in MECAN vollständig implementiert.

Die Betrachtung von Modellen für das zusätzliche absolute Risiko (engl. *excess absolute risk* (EAR)) war nicht Auftragsgegenstand. Eine explorative Untersuchung der EAR-Modelle zeigte jedoch, dass diese das Strahlenrisiko ebenfalls sehr gut beschreiben. Für eine umfassendere Beschreibung des Risikos sollten daher auch EAR-Modelle in die MMI-Analyse eingeschlossen werden.

So wie auch für die Studie von Zablotska et al. (2014) besteht eine gewisse Limitierung in der Aussagekraft der vorliegenden Studie, da für die analysierten Daten der kanadischen Fluoroskopie Kohorte Informationen zu potentiell wichtigen *Confoundern* fehlen. Im Speziellen fehlt die Information über den sozioökonomischen Status der Patienten. Außerdem ist nur für ca. 20% der Patienten der Raucherstatus verfügbar – bei etwa 80% der Studienteilnehmer gibt es keine Informationen ob sie Raucher oder Nichtraucher waren. Allerdings zeigte eine separate Analyse innerhalb der Studie von Zablotska et al. (2014), dass Raucher und Nichtraucher ein vergleichbares strahlenbedingtes Risiko in Bezug auf IHD Mortalität haben; dies deutet darauf hin, dass das Rauchen keine Assoziation zwischen Strahlung und IHD Mortalität maskiert hat. Die kanadischen Fluoroskopie Kohorte beinhaltet außerdem keine Informationen über andere kardiovaskulären Risikofaktoren wie familiäre Vorgeschichte von Herzerkrankungen, Diabetes, Bluthochdruck, Adipositas (Fettleibigkeit) und den Cholesterin Plasma Level. Da es jedoch unwahrscheinlich ist, dass diese Risikofaktoren mit der absorbierten Dosis assoziiert sind, ist es daher auch unwahrscheinlich, dass sie die beobachtete Relation zwischen der absorbierten Dosis und dem Risiko für IHD Mortalität störend beeinflussen hätten können (Zablotska et al. 2014).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorliegende Studie deutliche Hinweise liefert auf nichtlineare Dosiswirkungsbeziehungen bei IHD Mortalität. Für Dosen unterhalb von ungefähr 1 Gy scheint das Risiko für Individuen aus der kanadischen Fluoroskopie-Kohorte tendenziell kleiner zu sein als durch das LNT Modell vorhergesagt. Die Ergebnisse aus der vorliegenden Studie sind konsistent mit jenen für die Atombombenüberlebenden und die Majak-Arbeiter.

³ 90% Konfidenzintervall

⁴ 90% Konfidenzintervall

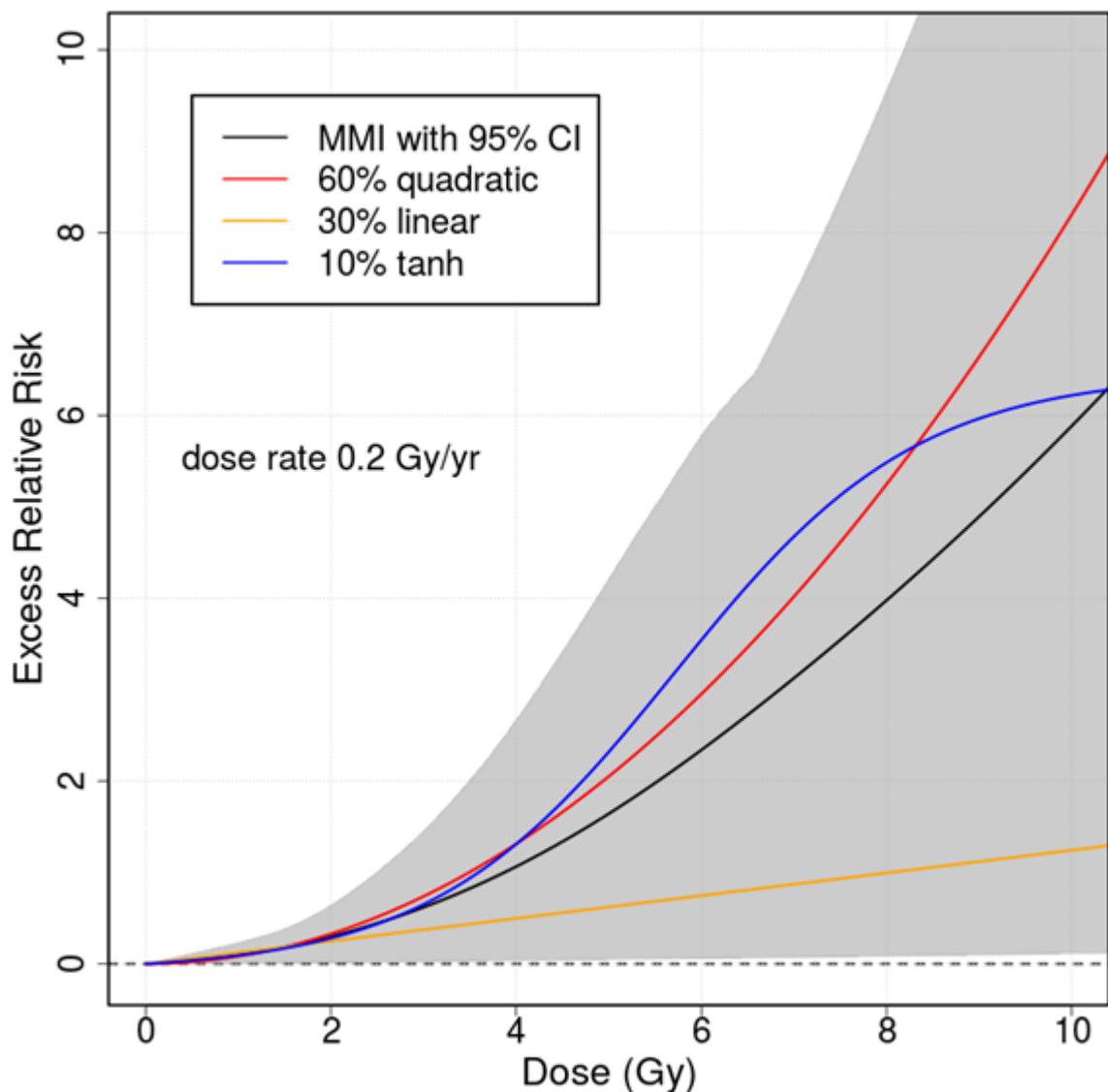


Abbildung 3-3: Zusätzliches relatives Risiko, ERR, für IHD Mortalität in der kanadischen Fluoroskopie Kohorte (Zablotska et al. 2014) aufgetragen gegen die absorbierte Dosis für die drei finalen nicht genesteten Modelle aus Tabelle 3-4 und für das MMI. Der graue Bereich stellt das 95% Konfidenzintervall für das MMI dar. Das ERR-LNT Modell ist in der Abbildung orange und in der Figurenlegende als „30% linear“ gekennzeichnet und ist identisch mit dem Fit von Zablotska et al. 2014; ERR-Q Modell: rot, „60% quadratic“; ERR-STEP Modell: blau, „10% tanh“. Die Prozentzahlen stellen die Akaike-Gewichte dar (siehe Tabelle 3-4). Die Abbildung gilt sowohl für Männer als auch für Frauen. Es wurde eine Dosis-Fraktionierung von 0,2 Gy/Jahr angenommen.

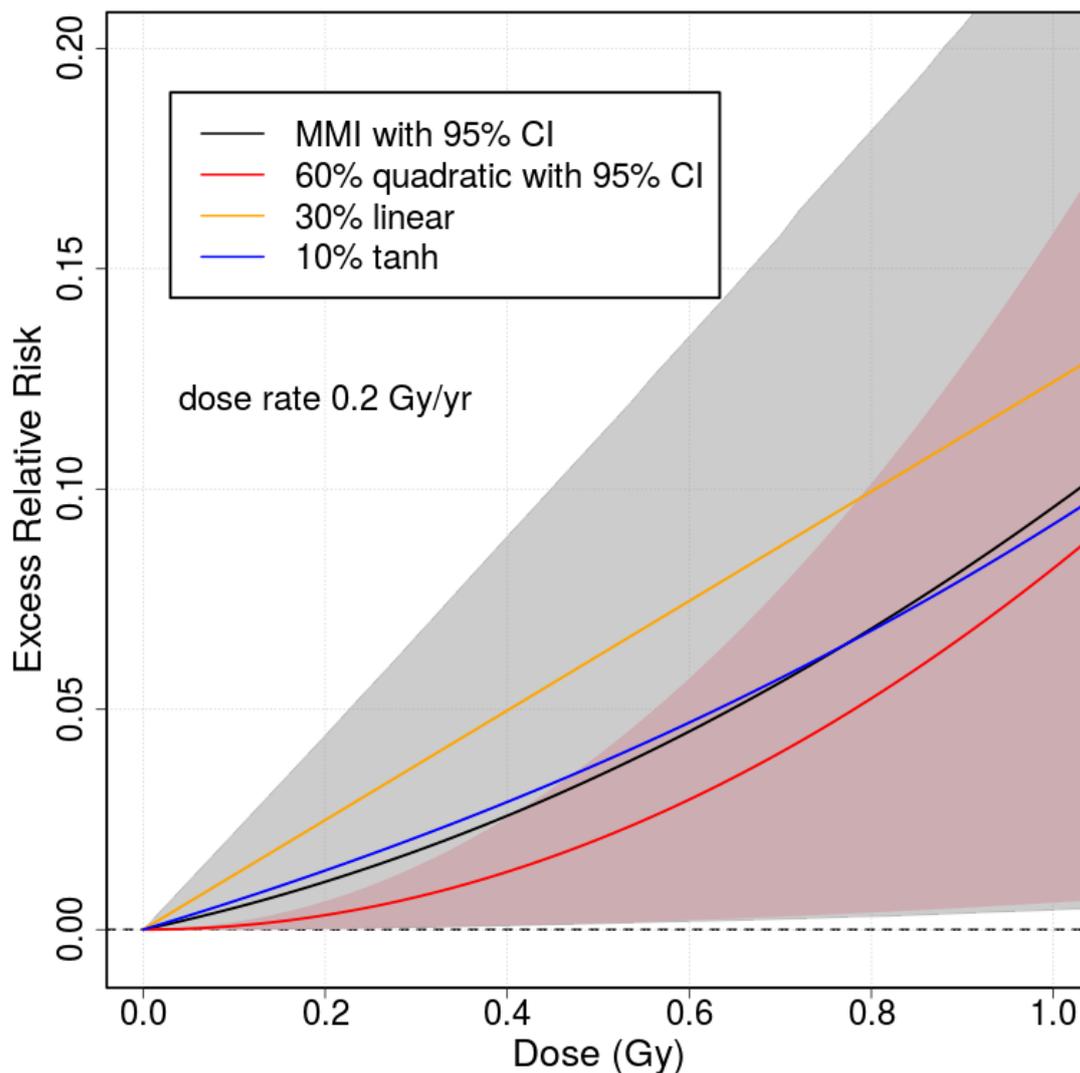


Abbildung 3-4: Zusätzliches relatives Risiko, ERR, für IHD Mortalität in der kanadischen Fluoroskopie Kohorte (Zablotska et al. 2014) aufgetragen gegen die absorbierte Dosis bis 1 Gy für die drei finalen nicht genesteten Modelle aus Tabelle 3-4 und für das MMI. Der graue Bereich stellt das 95% Konfidenzintervall für das MMI dar. Das ERR-LNT Modell ist in der Abbildung orange und in der Figurenlegende als „30% linear“ gekennzeichnet und ist identisch mit dem Fit von Zablotska et al. 2014; ERR-Q Modell: rot, „60% quadratic“; ERR-STEP Modell: blau, „10% tanh“. Der rote Bereich stellt das 95% Konfidenzintervall für das ERR-Q Modell dar. Die Prozentzahlen stellen die Akaike-Gewichte dar (siehe Tabelle 3-4). Die Abbildung gilt sowohl für Männer als auch für Frauen. Es wurde eine Dosis-Fraktionierung von 0,2 Gy/Jahr angenommen.

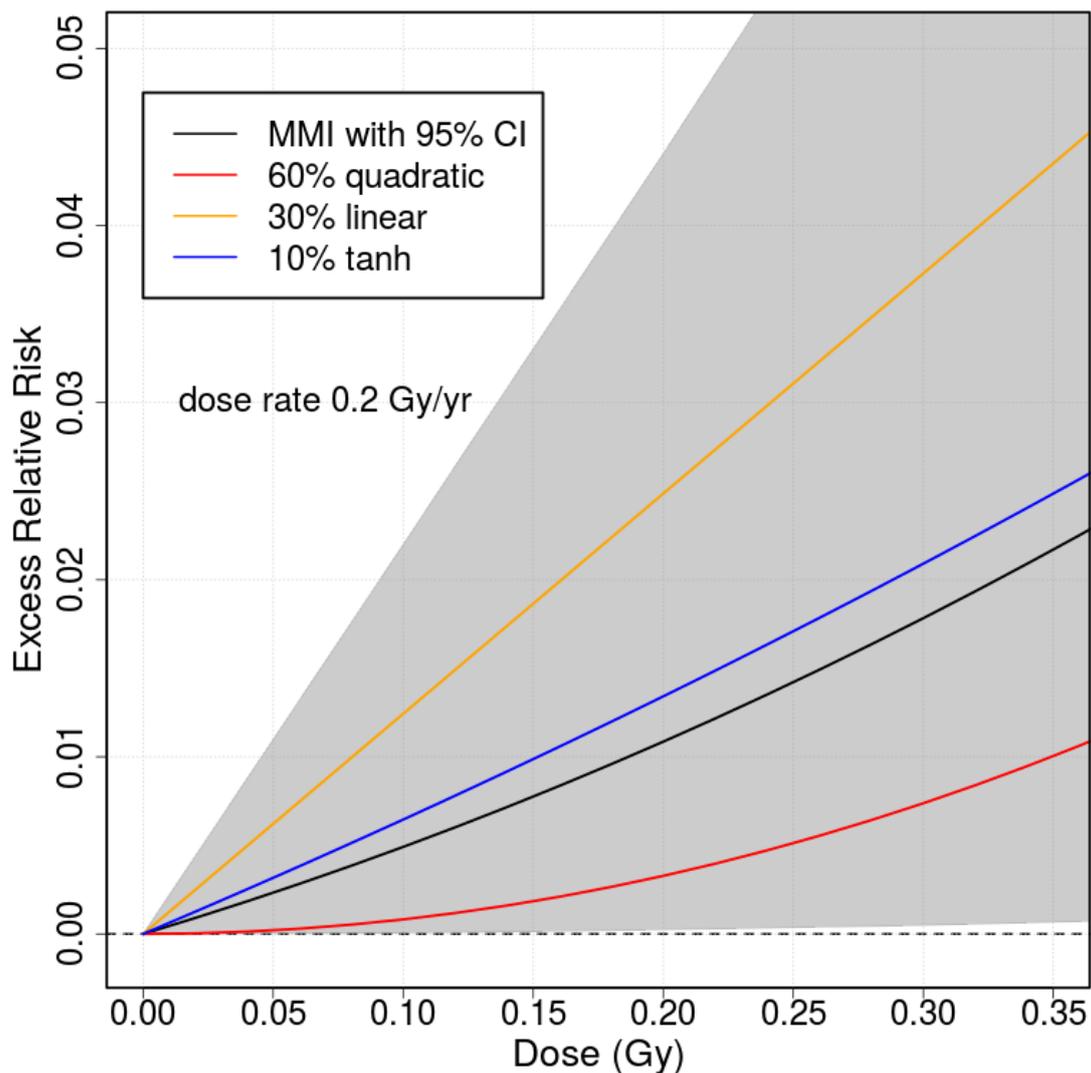


Abbildung 3-5: Zusätzliches relatives Risiko, ERR, für IHD Mortalität in der kanadischen Fluoroskopie Kohorte (Zablotska et al. 2014) aufgetragen gegen die absorbierte Dosis bis 0.35 Gy für die drei finalen nicht genesteten Modelle aus Tabelle 3-4 und für das MMI. Der graue Bereich stellt das 95% Konfidenzintervall für das MMI dar. Das ERR-LNT Modell ist in der Abbildung orange und in der Figurenlegende als „30% linear“ gekennzeichnet und ist identisch mit dem Fit von Zablotska et al. 2014; ERR-Q Modell: rot, „60% quadratic“; ERR-STEP Modell: blau, „10% tanh“. Die Prozentzahlen stellen die Akaike-Gewichte dar (siehe Tabelle 3-4). Die Abbildung gilt sowohl für Männer als auch für Frauen. Es wurde eine Dosis-Fraktionierung von 0,2 Gy/Jahr angenommen.

4 DANKSAGUNG

Die Autoren danken Dr. Lydia Zablotska, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Medicine, University of California, San Francisco, für die sehr gute fachliche Zusammenarbeit im Rahmen des vorliegenden Projekts und für das Bereitstellen der Daten. Dank gilt auch dem Bundesamt für Strahlenschutz und dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit für die finanzielle Unterstützung.

5 LITERATUR

- Akaike H. Information theory and an extension of the maximum likelihood principle. In: Petrov BN, Caski F (eds) Proceedings of the second international symposium on information theory. Akademiai Kiado, Budapest, pp 267–281, 1973
- Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Autom Control* 19: 716–723, 1974
- Brain P, Cousens R. An equation to describe dose responses where there is stimulation of growth at low doses. *Weed Research* 29: 93–96, 1989
- Feder PI. The log likelihood ratio in segmented regression. *The Annals of Statistics* 3: 84-97, 1975
- Kaiser JC. MECAN. A software package to estimate health risks in radiation epidemiology with multi-model inference. User manual. Version 0.2, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg 2010
- Little MP, Azizova TV, Bazyka D, Bouffler SD, Cardis E, Chekin S, Chumak VV, Cucinotta FA, de Vathaire F, Hall P, Harrison JD, Hildebrandt G, Ivanov V, Kashcheev VV, Klymenko SV, Laurent O, Ozasa K, Tapio S, Taylor AM, Tzoulaki I, Vandoolaeghe WL, Wakeford R, Zablotska L, Zhang W, Lipshultz SE. Comment on "dose-responses from multi-model inference for the non-cancer disease mortality of atomic bomb survivors" (*Radiat. Environ. Biophys* (2012) 51:165-178) by Schöllnberger et al. *Radiat Environ Biophys* 52: 157-9, 2013
- Liu X, Shao Y. Asymptotics for likelihood ratio tests under loss of identifiability. *The Annals of Statistics* 31: 807–832, 2003
- Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997. *Radiat Res* 160: 381–407, 2003
- Schöllnberger H, Kaiser JC, Walsh L, Jacob P. Dose-responses from multi-model inference for the non-cancer disease mortality of atomic bomb survivors. *Radiat Environ Biophys* 51: 165-178, 2012
- Schöllnberger H, Kaiser JC, Walsh L, Jacob P. Reply to Little et al.: Dose-responses from multi-model inference for the non-cancer disease mortality of atomic bomb survivors. *Radiation and Environmental Biophysics* 52(1): 161-163, 2013
- Schöllnberger H, Kaiser JC, Cullings H, Shimizu Y, Neff F, Jacob P. Dose-responses for cerebrovascular and heart diseases in atomic bomb survivors – an analysis involving multi-model inference techniques. Poster at 41st Annual Meeting of the European Radiation Research Society (ERR2014). Rhodes, Greece, September 14-19 2014.
- Shimizu Y, Kodama K, Nishi N, Kasagi F, Suyama A, Soda M, Grant EJ, Sugiyama H, Sakata R, Moriwaki H, Hayashi M, Konda M, Shore RE. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003. *Brit Med J* 340:b5349, 2010
- Simonetto C, Azizova TV, Grigoryeva ES, Kaiser JC, Schöllnberger H, Eidemüller M. Ischemic heart disease in workers at Mayak PA: Latency of incidence risk after radiation exposure. *PLOS ONE* 9(5), e96309, 2014
- Walsh L, Kaiser JC. Multi-model inference of adult and childhood leukaemia excess relative risks based on the Japanese A-bomb survivors mortality data (1950-2000). *Radiat Environ Biophys* 50: 21–35, 2011
- Walsh L. A short review of model selection techniques for radiation epidemiology. *Radiat Environ Biophys* 46:205–213, 2007
- Zablotska LB, Little MP, Cornett RJ. Potential increased risk of ischemic heart disease mortality with significant dose fractionation in the Canadian Fluoroscopy Cohort Study. *Am J Epidemiol* 179: 120-131, 2014

6 ANHANG

6.1 BASELINE-MODELL VON SIMONETTO ET AL. (2014)

$$h_0 = 10^{-5} \times e^{\Psi_{\text{cat}} + \Psi_{\text{time}} + \Psi_{\text{emigration}}}$$

$$\Psi_{\text{cat}} = \Psi_{\text{smoking}} + \Psi_{\text{drinking}} + \Psi_{\text{bmi}} + \Psi_{\text{bloodpressure}} + \Psi_{\text{plant}}$$

$$\Psi_{\text{time}} = \Psi_{\text{age}} + \Psi_{\text{birth}} + \Psi_{\text{calendar}} + \Psi_{\text{employment}}$$

$$\Psi_{\text{emigration}} = \varepsilon \times \Theta(b + a - m)$$

$$\Psi_{\text{age}} = \psi_0 + \psi_1 \log\left(\frac{a}{60}\right) + \psi_2 \log^2\left(\frac{a}{60}\right) + \sum_i \alpha_i \log^2\left(\frac{a}{\vartheta_{\alpha,i}}\right) \Theta(a - \vartheta_{\alpha,i}) \quad (\text{A1})$$

$$\Psi_{\text{birth}} = \beta_1 \frac{b - 1900}{10} + \beta_2 \frac{(b - 1900)^2}{100}$$

$$\Psi_{\text{calendar}} = \sum_i \gamma_i \frac{\text{LT}(b + a - \vartheta_{\gamma,i})}{10}$$

$$\Psi_{\text{employment}} = \delta_1 \frac{f - 1950}{10} + \delta_2 \frac{(f - 1950)^2}{100}$$

Die Größe h_0 ist der Baseline Hazard. Die kleingeschriebenen griechischen Symbole sind freie Parameter. Die Größen a , b , f und m sind Abkürzungen für das erreichte Alter, das Geburtsdatum, Datum der ersten Anstellung und Datum der Emigration aus Osjorsk. Die Größen $\vartheta_{\alpha,i}$ und $\vartheta_{\gamma,i}$ bezeichnen sog. Altersknoten. Weiters wurden hier folgende Funktionen verwendet:

$$\Theta(t) = \begin{cases} 0 & \text{für } t < 0 \\ 1 & \text{für } t \geq 0 \end{cases} \quad \text{LT}(t) = \begin{cases} 0 & \text{für } t < 0 \\ t & \text{für } t \geq 0 \end{cases} \quad (\text{A2})$$

6.2 BASELINE-MODELL FÜR DIE GEGENWÄRTIGE ANALYSE

Das Baseline-Modell, das in der hier vorliegenden Studie verwendet wurde, ist wie folgt.

$$h_0 = 10^{-4} \times e^{\Psi_{\text{cat}} + \Psi_{\text{time}}}$$

$$\Psi_{\text{cat}} = \Psi_{\text{gender}} + \Psi_{\text{province}} + \Psi_{\text{smoking}} + \Psi_{\text{diagnosis}} + \Psi_{\text{stage}}$$

$$\Psi_{\text{time}} = \Psi_{\text{age}} + \Psi_{\text{birth}} \quad (\text{A3})$$

$$\Psi_{\text{age}} = \psi_1 \log\left(\frac{a}{50}\right) + \sum_i \alpha_i \log^2\left(\frac{a}{\vartheta_{\alpha,i}}\right) \Theta(a - \vartheta_{\alpha,i})$$

$$\Psi_{\text{birth}} = \beta_1 \frac{b - 1900}{10} + \beta_2 \frac{(b - 1900)^2}{100}$$

Für alle Parameter wurde eine Unterscheidung nach dem Geschlecht erlaubt. Die tatsächlich getestete Baseline-Funktion lautet demnach wie folgt:

$$\begin{aligned}
h_0 = & 10^{-4} \times e^{c_m \times \text{males} + c_f \times \text{females} + \text{prov_m} \times \text{prov} \times \text{males} + \text{prov_f} \times \text{prov} \times \text{females}} \\
& \times e^{\text{usmk_m} \times \text{unknown} \times \text{males} + \text{usmk_f} \times \text{unknown} \times \text{females}} \\
& \times e^{\text{smk_m} \times \text{smoker} \times \text{males} + \text{smk_f} \times \text{smoker} \times \text{females}} \\
& \times e^{\text{diag_m} \times \text{diagnosis} \times \text{males} + \text{diag_f} \times \text{diagnosis} \times \text{females}} \\
& \times e^{\text{nostg_m} \times \text{stageunassigned} \times \text{males} + \text{nostg_f} \times \text{stageunassigned} \times \text{females}} \\
& \times e^{\text{stg1_m} \times \text{stage1} \times \text{males} + \text{stg1_f} \times \text{stage1} \times \text{females}} \\
& \times e^{\text{stg2_m} \times \text{stage2} \times \text{males} + \text{stg2_f} \times \text{stage2} \times \text{females} + \text{stg3_m} \times \text{stage3} \times \text{males} + \text{stg3_f} \times \text{stage3} \times \text{females}} \\
& \times e^{\text{ba_m} \times \log(a/50) \times \text{males} + \text{ba_f} \times \log(a/50) \times \text{females}} \\
& \times e^{\text{basq_m} \times \log^2(a/50) \times \Theta(a-50) \times \text{males} + \text{basq_f} \times \log^2(a/50) \times \Theta(a-50) \times \text{females}} \\
& \times e^{\text{bb_m} \times ((b-1900)/10) \times \text{males} + \text{bb_f} \times ((b-1900)/10) \times \text{females}} \\
& \times e^{\text{bbsq_m} \times ((b-1900)^2/100) \times \text{males} + \text{bbsq_f} \times ((b-1900)^2/100) \times \text{females}}
\end{aligned}
\tag{A4}$$

Hierbei sind c_m und c_f die beiden freien Parameter, die mit Männern bzw Frauen assoziiert sind. Der freie Parameter prov_m bezieht sich auf Männer, die in einer kanadischen Provinz außerhalb von Nova Scotia ins Krankenhaus aufgenommen wurden. Die freien Parameter usmk_m und smk_m beziehen sich auf Männer mit unbekanntem Raucherstatus bzw. auf männliche Patienten, die rauchen. Der Parameter diag_m ist mit Männern mit der Diagnose *pulmonary tuberculosis* assoziiert. Weiters ist der freie Parameter nostg_m mit männlichen Patienten assoziiert, die hinsichtlich der Erkrankungsstufe den Status *not assigned* besitzen. Der freie Parameter ba_m beschreibt die Altersabhängigkeit bei Männern. Er ist assoziiert mit dem Term $\log(a/50)$ wobei hier a wieder für das erreichte Alter steht. Außerdem ist basq_m der freie Parameter für die quadratische Altersabhängigkeit bei Männern; er ist assoziiert mit dem Term $\log^2(a/50) \times \Theta(a-50)$, d.h. gemäß Gleichung (A2) ist dieser Ausdruck gleich $\log^2(a/50)$ für erreichte Alter größer gleich 50 Jahre, ansonsten ist er gleich null. Die restlichen vier freien Parameter stellen die lineare und quadratische Abhängigkeit vom Geburtsdatum dar: bb_m zum Beispiel ist assoziiert mit dem Term $(b-1900)/10$ wobei b das Geburtsdatum ist.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abbildung 3-1: Die in AP2 verwendeten 11 parametrischen Dosiswirkungsmodelle. 1. Reihe: LNT Modell, quadratisches (Q) Modell, Linearquadratisches (LQ) Modell; 2. Reihe: Linear-Exponentielles (LE) Modell, Lineares-Schwellenwert Modell (LTH), Stufenmodell (Step); 3. Reihe: Sigmoid Modell, Hockey stick Modell (J-shaped model), Brain-Cousens Modell (Brain and Cousens 1989); 4. Reihe: *Two-line spline* Modell, Gompertz Modell. Die strichlierten Linien zeigen die Flexibilität von einigen der Modelle. Das LNT Modell ist in den Gleichungen (1) bis (3) implementiert. 8
- Abbildung 3-2: Anzahl der Modellparameter der verwendeten Dosiswirkungsmodelle und Relationen zwischen den Modellen. Zwei Modelle sind genestet wenn sie durch einen Pfeil verbunden sind. Das Step-Modell (d.h. die modifizierte Tangenshyperbolicus-Funktion) und das Gompertz-Modell sind mit keinem der anderen Modelle genestet. In dieser Darstellung wurde für die Anzahl der Modellparameter β_2 aus Gleichung (3) mitgezählt; es ist bei allen Modellen in der Dosiseffekt-Modifikation enthalten. 8
- Abbildung 3-3: Zusätzliches relatives Risiko, ERR, für IHD Mortalität in der kanadischen Fluoroskopie Kohorte (Zablotska et al. 2014) aufgetragen gegen die absorbierte Dosis für die drei finalen nicht genesteten Modelle aus Tabelle 3-4 und für das MMI. Der graue Bereich stellt das 95% Konfidenzintervall für das MMI dar. Das ERR-LNT Modell ist in der Abbildung orange und in der Figurenlegende als „30% linear“ gekennzeichnet und ist identisch mit dem Fit von Zablotska et al. 2014; ERR-Q Modell: rot, „60% quadratic“; ERR-STEP Modell: blau, „10% tanh“. Die Prozentzahlen stellen die Akaike-Gewichte dar (siehe Tabelle 3-4). Die Abbildung gilt sowohl für Männer als auch für Frauen. Es wurde eine Dosis-Fraktionierung von 0,2 Gy/Jahr angenommen. 14
- Abbildung 3-4: Zusätzliches relatives Risiko, ERR, für IHD Mortalität in der kanadischen Fluoroskopie Kohorte (Zablotska et al. 2014) aufgetragen gegen die absorbierte Dosis bis 1 Gy für die drei finalen nicht genesteten Modelle aus Tabelle 3-4 und für das MMI. Der graue Bereich stellt das 95% Konfidenzintervall für das MMI dar. Das ERR-LNT Modell ist in der Abbildung orange und in der Figurenlegende als „30% linear“ gekennzeichnet und ist identisch mit dem Fit von Zablotska et al. 2014; ERR-Q Modell: rot, „60% quadratic“; ERR-STEP Modell: blau, „10% tanh“. Der rote Bereich stellt das 95% Konfidenzintervall für das ERR-Q Modell dar. Die Prozentzahlen stellen die Akaike-Gewichte dar (siehe Tabelle 3-4). Die Abbildung gilt sowohl für Männer als auch für Frauen. Es wurde eine Dosis-Fraktionierung von 0,2 Gy/Jahr angenommen. 15
- Abbildung 3-5: Zusätzliches relatives Risiko, ERR, für IHD Mortalität in der kanadischen Fluoroskopie Kohorte (Zablotska et al. 2014) aufgetragen gegen die absorbierte Dosis bis 0.35 Gy für die drei finalen nicht genesteten Modelle aus Tabelle 3-4 und für das MMI. Der graue Bereich stellt das 95% Konfidenzintervall für das MMI dar. Das ERR-LNT Modell ist in der Abbildung orange und in der Figurenlegende als „30% linear“ gekennzeichnet und ist identisch mit dem Fit von Zablotska et al. 2014; ERR-Q Modell: rot, „60% quadratic“; ERR-STEP Modell: blau, „10% tanh“. Die Prozentzahlen stellen die Akaike-Gewichte dar (siehe Tabelle 3-4). Die Abbildung gilt sowohl für Männer als auch für Frauen. Es wurde eine Dosis-Fraktionierung von 0,2 Gy/Jahr angenommen. 16

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 3-1: Schätzwert für den Parameter β_1 und <i>Deviance</i> aus dem Fit des Modells in Gleichung (2) an die Daten für IHD von Zablotska et al. (2014) ausgeführt am ISS. Zum Vergleich, der Fit des parametrischen Baseline-Modells h_0 aus Gleichung (A4) führt zu $dev = 13243,242$	6
Tabelle 3-2: Werte für die Parameter β_1 und β_2 und <i>Deviance</i> aus dem Fit des Modells aus Gleichung (3) an die Daten für IHD von Zablotska et al. (2014) ausgeführt am ISS. Zum Vergleich, der Fit des parametrischen Baseline-Modells alleine führte zu $dev = 13243,242$	7
Tabelle 3-3: Werte für die freien Parameter β_1 und β_2 und <i>Deviance</i> aus dem Fit des Modells in Gleichung (1) an die Daten für IHD ausgeführt von Zablotska et al. (2014) und reproduziert am ISS. Die <i>Deviance</i> ist deutlich kleiner als jene in Tabelle 3-2, da von den Kollegen an der UCSF eine stratifizierte Baseline verwendet wurde mit insgesamt 5967 Parametern wohingegen das parametrische Baseline-Modell vom ISS lediglich 24 freie Parameter enthält. Dieser große Unterschied in der Anzahl der Parameter in den Baseline-Modellen hat auch zur Folge, dass die 95% Konfidenzintervalle in Tabelle 3-2 kleiner sind als jene in Tabelle 3-3.	7
Tabelle 3-4: Ergebnisse aus den Modellanpassungen der 11 Dosiswirkungsmodelle aus Abbildung 3-1 an die Daten für IHD-Mortalität aus der kanadischen Fluoroskopie Kohorte (Zablotska et al. 2014). Für jedes Modell bzw. Modell-Fit sind folgende Größen angegeben: die finale <i>Deviance</i> dev , Δdev , die Anzahl der Modellparameter N_{par} , das Akaike Information Criterion (AIC) und das ΔAIC . Die drei fett markierten Modelle sind die finalen nicht genesteten Modelle, die für das MMI verwendet wurden. Für diese Modelle findet man in der rechten Spalte das jeweilige Akaike-Gewicht. Die Nummern in eckigen Klammern beziehen sich auf die 11 Dosiswirkungsmodelle aus Abbildung 3-1. Zum Vergleich, der Fit des parametrischen Baseline-Modells alleine führt zu $dev = 13243,242$	10
Tabelle 3-5: Werte für die Parameter β_1 , β_2 und β_3 und <i>Deviance</i> aus dem Fit des Modells in Gleichung (5) an die Daten für IHD von Zablotska et al. (2014) ausgeführt am ISS. Zum Vergleich, der Fit des LNT-Modells aus Gleichung (1) führte zu $dev = 9879,758$ (siehe Tabelle 3-3).	12
Tabelle 3-6: Werte für die Parameter β_1 und β_2 und <i>Deviance</i> aus dem Fit des quadratischen Modells an die Daten für IHD von Zablotska et al. (2014) ausgeführt am ISS.	12