

Statistische Analyse von genetischen Effekten nach der Tschernobyl Katastrophe

Hagen Scherb, GSF/IBB

Inhalt

- Hintergrund
- Fallout-Dosis-Faktor
- Genetische Effekte
 - Geschlechtsverhältnis in Bayern, Dänemark, Europa
 - Genetische „Theorie“
 - Totgeburten in Bayern (1984 – 1991, Monat, Landkreis)
 - Fehlbildungen in Bayern (1984 – 1991, Monat, Landkreis)
- Zusammenfassung

• Hintergrund

Der Tschernobyl Unfall ähnelt einem Experiment am Menschen. Mit offiziellen, **zuverlässigen** und genügend umfangreichen Routinestatistiken und Registerdaten kann man vielfältige genetische Effekte untersuchen und nachweisen.

Daten	Fallout- bzw. Expositionsdaten (Dosis) Bevölkerungstatistiken (Geburten, Totgeburten, Neonatal Verstorbene) Registerdaten (Fehlbildungen)
Hypothesen	Unterschiede zwischen Regionen oder Zeitabschnitten Knicke und/oder Sprünge in Zeittrends Räumliche Trends bezüglich Fallout
Methoden	Logistische Regression Poisson Regression Modelle zur synoptischen Analyse von räumlicher und zeitlicher Information
Ziele	Ökologische Dosis-Wirkungsbeziehungen Analytische ökologische Studien

• **Fallout-Dosis-Faktor**

Landkreisspezifische Daten für Bayern, (n=96 Landkreise)

1981 Hintergrundstrahlung (Gamma-Dosis)

1986 Fallout Cs-137, Cs-134

1987 Hintergrundstrahlung (Gamma-Dosis, erhöht durch Tschernobyl)

Daten

Nr.	Land- kreis Nr.	Dosis 1981 ($\mu\text{R/h}$)	Fallout 1986 (CS-137 kBq/m ²)	Dosis 1987 (mSv/a)
1	161	04.69	16.70	00.80
2	162	04.60	16.90	00.68
3	163	06.00	13.40	00.80
4	171	06.03	19.80	01.08
5	172	07.46	50.30	01.30
.
.
.
96	780	04.88	21.70	00.84

0.302 – 1.097 mSv

0.066 – 1.152 mSv zusätzlich (incl. Cs-134)

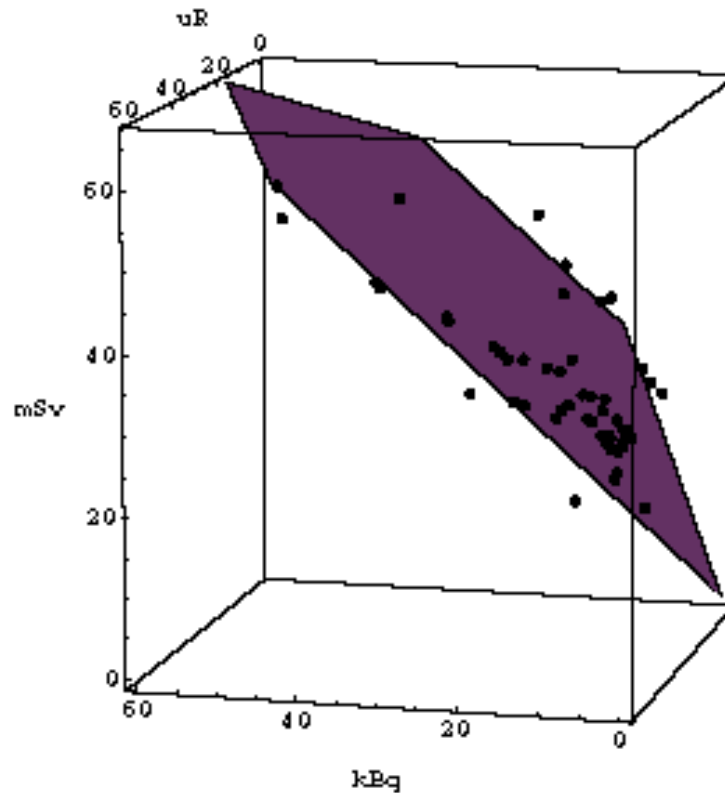
Mittlere externe Strahlenexposition in Bodennähe im Freien (Gamma-Ortsdosisleistung, Gesamtmittelwerte für Bayern)

Jahr	Institution	mSv/a	STABW	Steigerung / 1981
1981	ISH	0.52	0.17	./.
1987	LFU	0.85	0.21	64%
1999	BfS (IMIS)	0.95	0.11	83%

„Die Exposition durch Tschernobyl war deutlich geringer als die Variabilität der jährlichen natürlichen Strahlenexposition“ ? ...

γ -Dosis im Freien und Fallout in Bayern*

Dosis 1981 ($\mu\text{R}/\text{h}$) + Fallout 1986 (kBq/m^2) \rightarrow Dosis 1987 (mSv/a)



*To see the animation click here: <http://ibb.gsf.de/homepage/hagen.scherb/demo.gif>

Regression: Dosis 1987 auf Dosis 1981 und Fallout 1986

SAS Befehle

```
proc reg;  
model Dosis1987 = Dosis1981 Fallout1986;  
restrict intercept = 0;  
run;
```

Ergebnis

Dosis1981 0.0770 [mSv/a/ μ R*h] p-Wert < 0.0001
95% CI [0.0699, 0.0841] (*theoretisch: 0.08766*)

Fallout1986 0.0143 [mSv/a/kBq*m²] p-Wert < 0.0001
95% CI [0.0124, 0.0161] (*theoretisch*: 0.0123*)

* Jacob P et al. Calculation of Organ Doses from Environmental Gamma Rays using Human Phantoms and MonteCarlo Methods. GSF-Bericht 12/90

Arbeitshypothese

In den ersten wenigen Jahren nach dem Tschernobyl-Unfall bestand durch Flächenkontamination mit

$$\begin{array}{r} 46.6 \text{ kBq/m}^2 \text{ Cs-137} \\ + 23.3 \text{ kBq/m}^2 \text{ Cs-134} \end{array}$$

eine γ -Dosis von 1mSv/a.

• Genetische Effekte

Nach den **Atombombenabwürfen über Japan** wurden Kinder bestrahlter Eltern auf folgende Symptome hin untersucht*:

1. Geschlechtsverhältnis
2. Auftreten angeborener Missbildungen
3. Auftreten von Totgeburten
4. Geburtsgewicht
5. Tod innerhalb der ersten 9 Lebensmonate
6. Anthropometrische Daten
7. Autopsie-Befunde

*Friedrich Vogel (1961) Lehrbuch der allgemeinen Humangenetik, *Untersuchungen über genetische Strahlenschäden, die am Menschen selbst durchgeführt wurden* (S. 340)

Geschlechtsverhältnis (sex ratio)

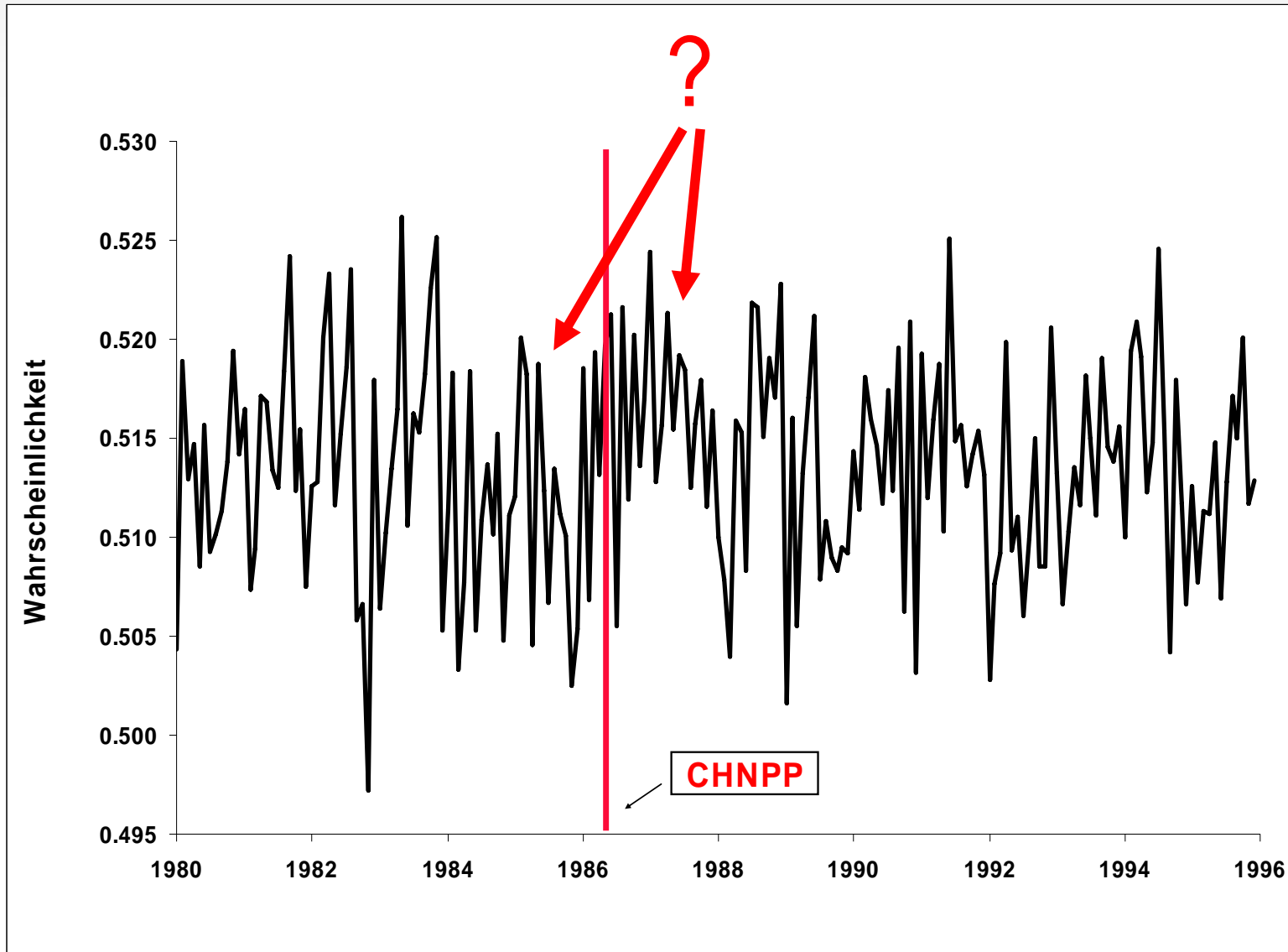
Wahrscheinlichkeit männlicher Geburten ($p_m = p_{\text{männlich}}$)

Geburten in Bayern von 1/1984 bis 9/1986	312.238
Weiblich	152.258
Männlich	159.980

$$\text{sex ratio} = \frac{\text{Anzahl männliche Geburten}}{\text{Anzahl weibliche Geburten}} = \frac{159.980}{152.258} = 1.05072$$

$$p_m = \frac{\text{Anzahl männliche Geburten}}{\text{Anzahl Geburten}} = \frac{159.980}{312.238} = 0.51237$$

Wahrscheinlichkeit männlicher Geburten in Bayern 1980 bis 1995, Monatsdaten



Geschlechtsverhältnis „vor/nach“ Tschernobyl

Lebendgeburten

	männlich	weiblich	sex ratio (m_p)
Zeitabschnitte			
10/86 – 3/87	29814	27808	1.072 (0.517)
1/84 – 9/86	159980	152258	1.051 (0.512)

$$\text{Odds Ratio} = \frac{29814 * 152258}{27808 * 159980} = 1.020; \quad p = 0.0261$$

$$95\% \text{ CI} = [1.002, 1.039]$$

Geschlechtsverhältnis „vor/nach“ Tschernobyl

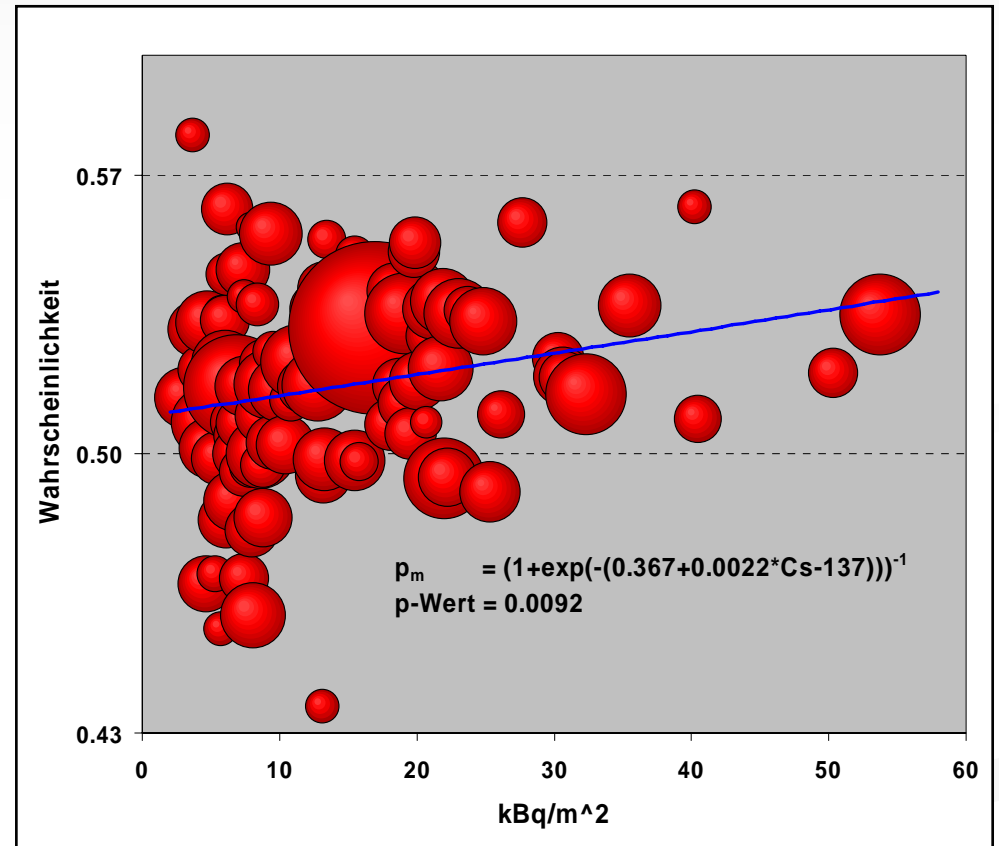
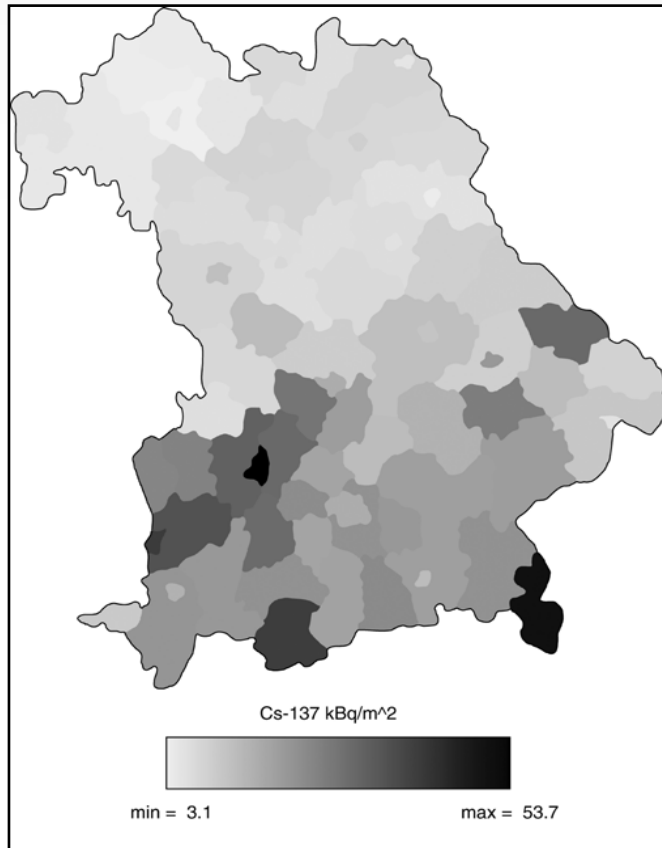
Lebendgeburten + Totgeburten

Zeitabschnitte	männlich	weiblich	sex ratio (m_p)
	10/86 – 3/87	29935	27904
1/84 – 9/86	160631	152844	1.051 (0.512)

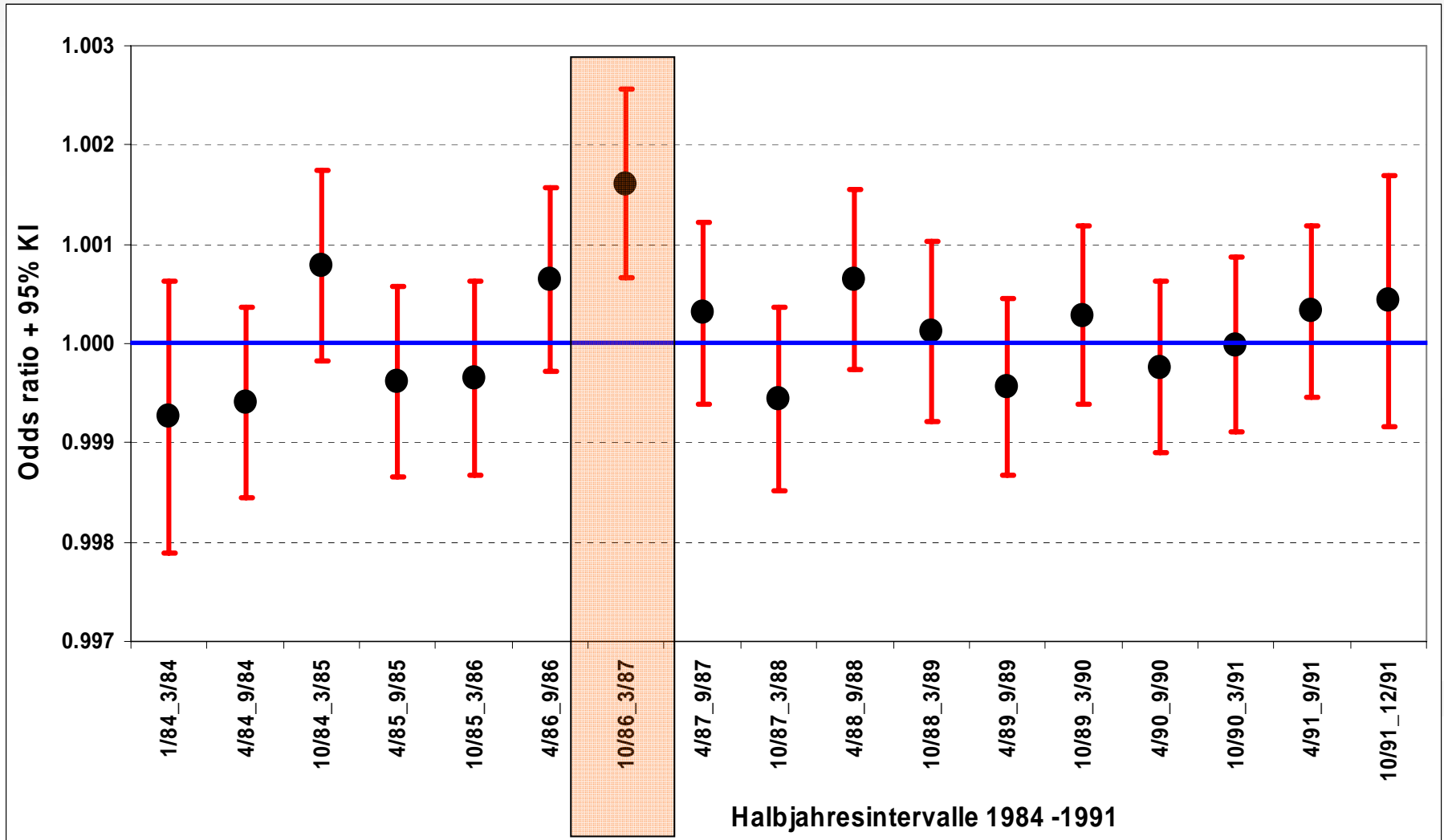
$$\text{Odds Ratio} = \frac{29935 * 152844}{27904 * 160631} = 1.021; \quad p = 0.0231$$

$$95\% \text{ CI} = [1.003, 1.039]$$

Wahrscheinlichkeit männlicher Geburten in Bayerischen Landkreisen, 10/86 - 3/87, nach Fallout



Korrelation von p_m mit Fallout in Bayern in Zeitfenstern (nach Geburtsmonat adjustiert)



Räumlich-zeitliches Modell für p_m in Bayern 1980-1995 (nach Geburtsmonat adjustiert)

18 432 Landkreismonate (96 Landkreise x 16 Jahre x 12 Monate)

1 010 323 männliche Geburten

956 647 weibliche Geburten => sex ratio = 1.056

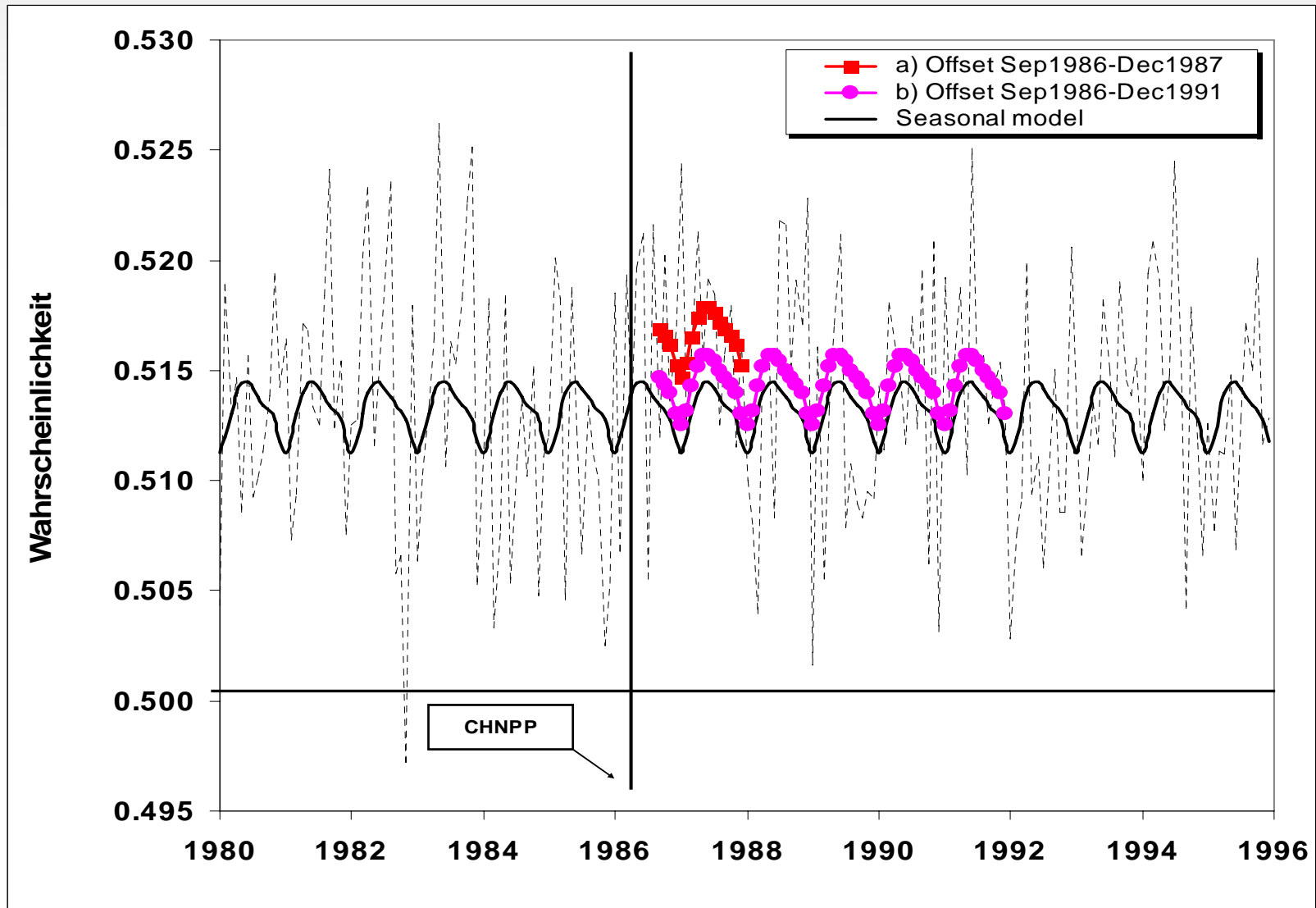
```
proc logistic;
model lbm/lb = dm2 -- dm12 cs94_99 / scale=d; (OD=1.02)
run;
```

Parameter	Estimate	Std.Error	Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	0.0460	0.00498	85.2207	< 0.0001
dm2 ... dm12	
Cs94-99	0.0016	0.0005	11.5894	0.0007

odds ratio/kBq*m² 1.0016 95%-KI = [1.0007, 1.0025]

odds ratio/mSv*a 1.077 95%-KI = [1.032, 1.124]

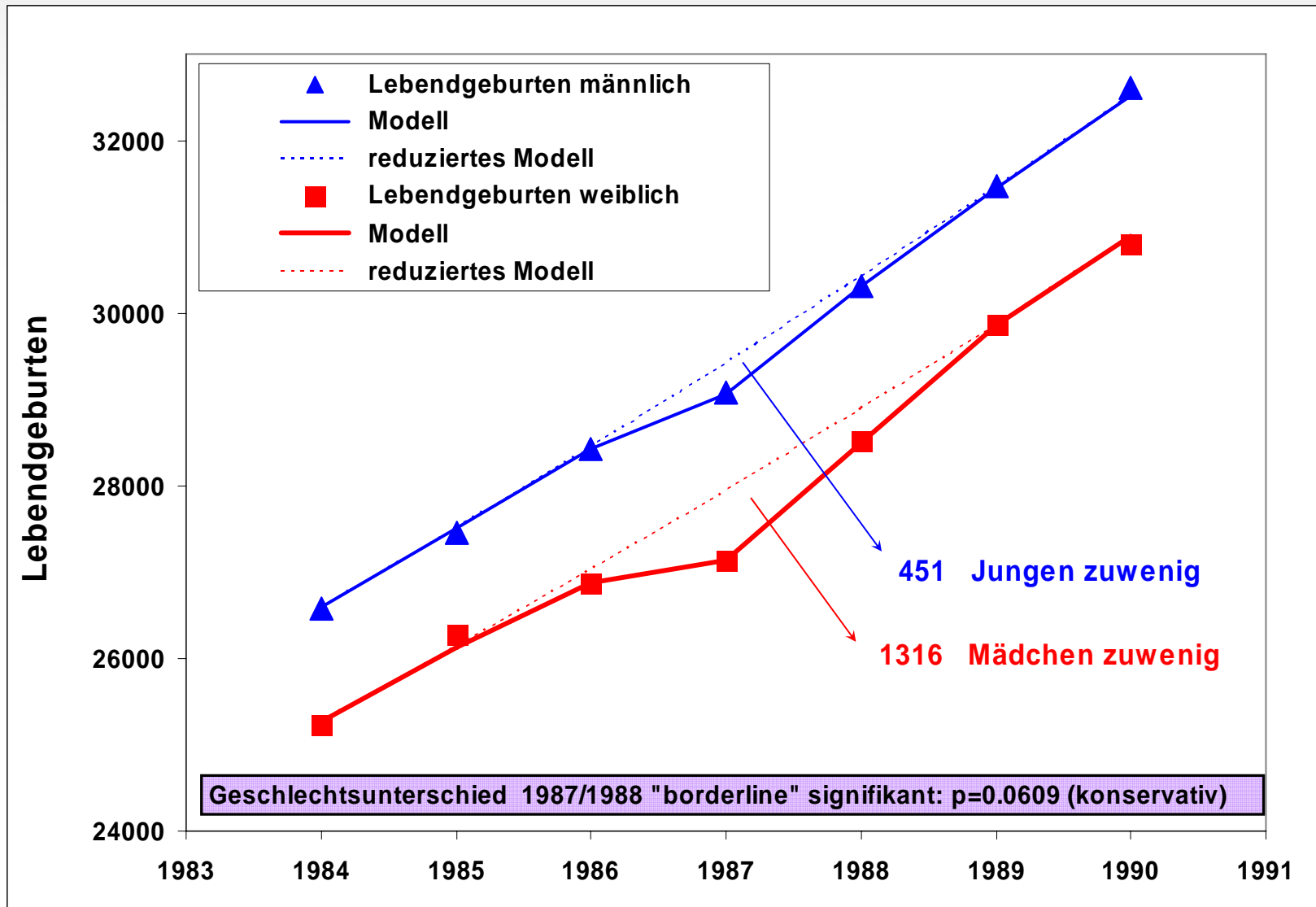
Dauer des Effektes (Abklingen?) kann mit Bayerischen Daten nur schwer abgeschätzt werden



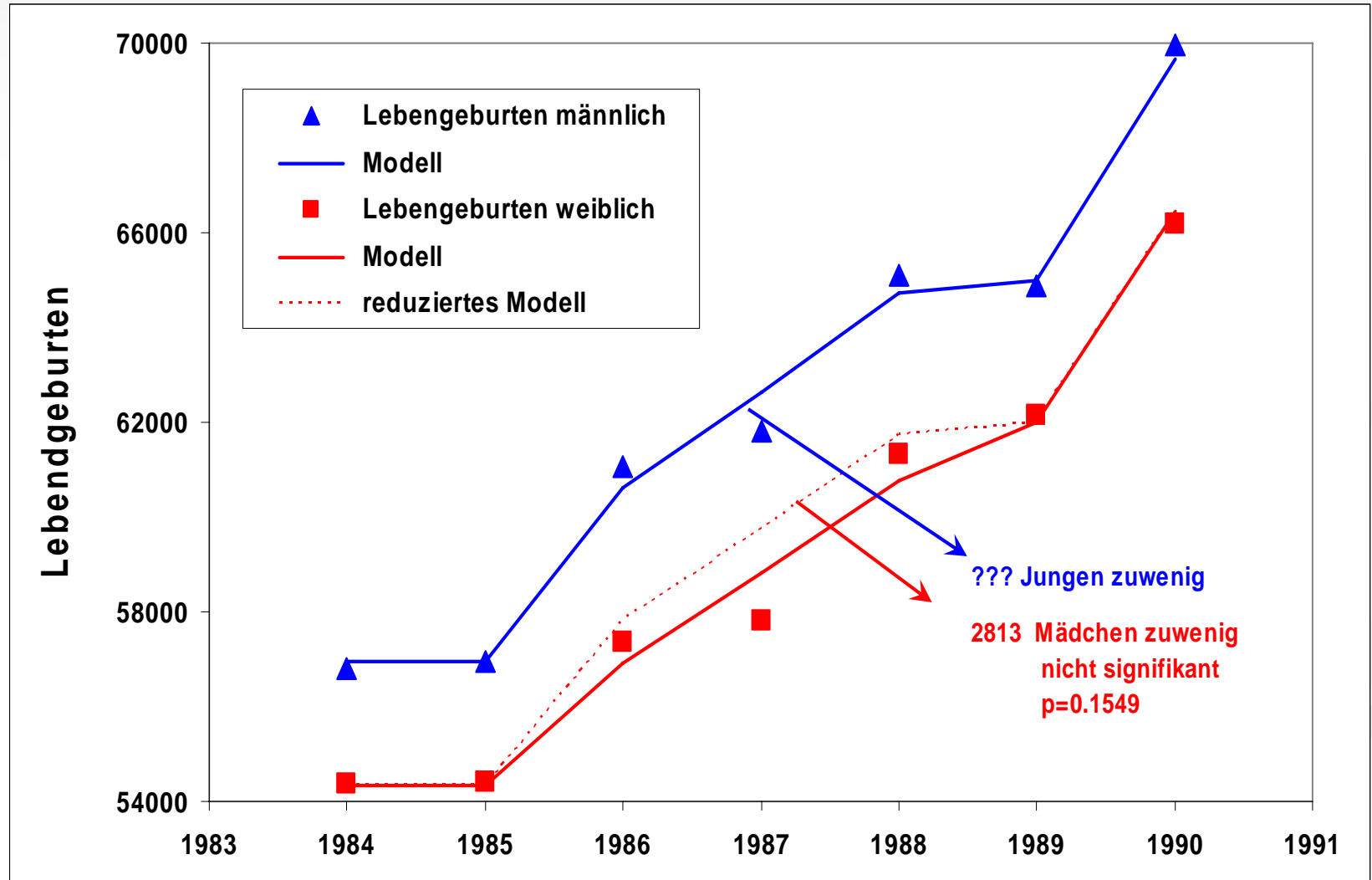
Problem Mehr Jungen oder weniger Mädchen in Bayern
10/86 – 3/87 im Vergleich zu 1/1984 – 9/1986 ?

♂ ♀	♂ ♀ Σ	Odds ratio
Beobachtet:	10/86 – 3/87 29814 27808 57622 1/84 – 9/86 159980 152258 312238	1.020
-595	10/86 – 3/87 29219 27808 57027 1/84 – 9/86 159980 152258 312238	1.000
-290 290	10/86 – 3/87 29524 28098 57622 1/84 – 9/86 159980 152258 312238	1.000
567	10/86 – 3/87 29814 28375 58189 1/84 – 9/86 159980 152258 312238	1.000
277 831	10/86 – 3/87 30091 28639 58730 1/84 – 9/86 159980 152258 312238	1.000

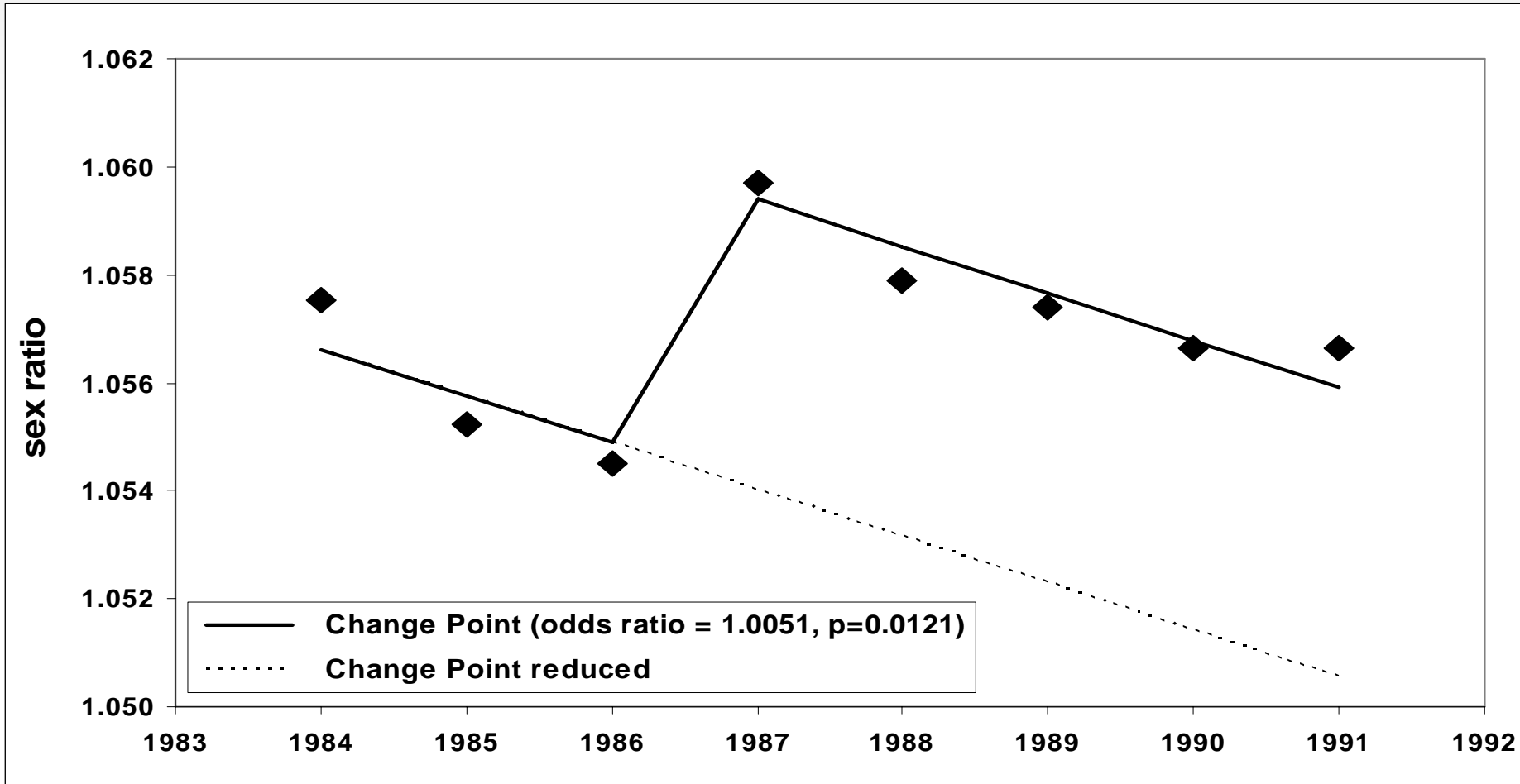
Dänische Lebendgeburten nach Geschlecht, 1984-1990, (synoptische Poisson-Regression)



Bayerische Lebendgeburten nach Geschlecht, 1984-1990, (synoptische Poisson-Regression)



Sex ratio für Dänemark, Deutschland, Norwegen, Polen, Schweden und Ungarn kombiniert 1984-1991, n = 14.601.996



Unter der konservativen Annahme, dass nur das weibliche Geschlecht betroffen war: **11528 Mädchen zuwenig, 95%-KI=[2519, 20537], p=0.0121.**

Genetische „Theorie“*

Nur Väter bestrahlt	=>	sex ratio ↑
Nur Mütter bestrahlt	=>	sex ratio ↓
Beide Eltern bestrahlt	=>	???

*“A statistically significant 1.6-fold increase in the paternal mutation rate was found in the exposed families from Ukraine, whereas maternal mutation rate in this cohort was not elevated.” **

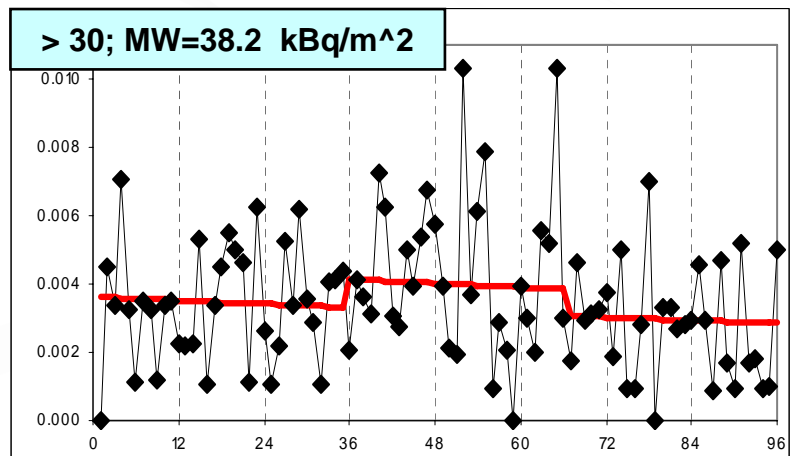
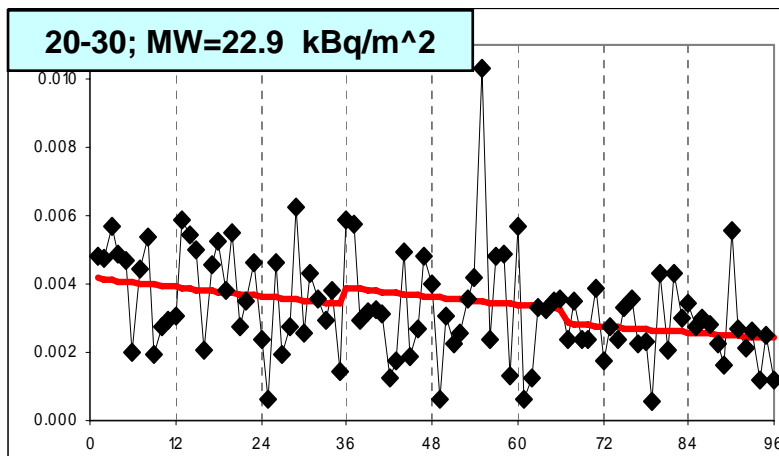
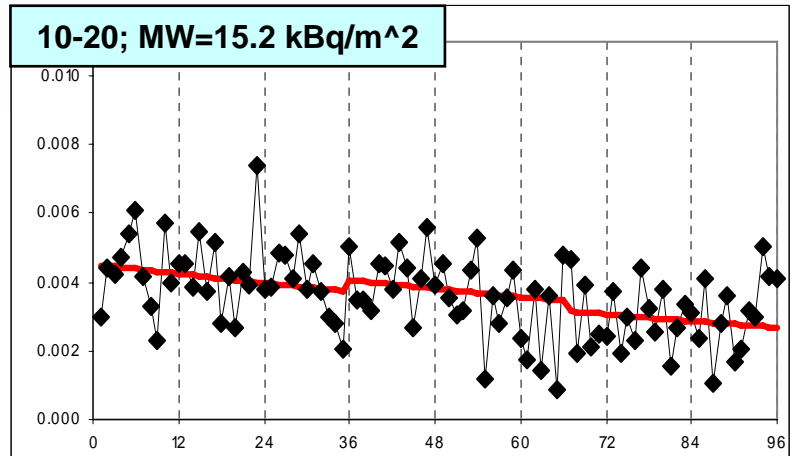
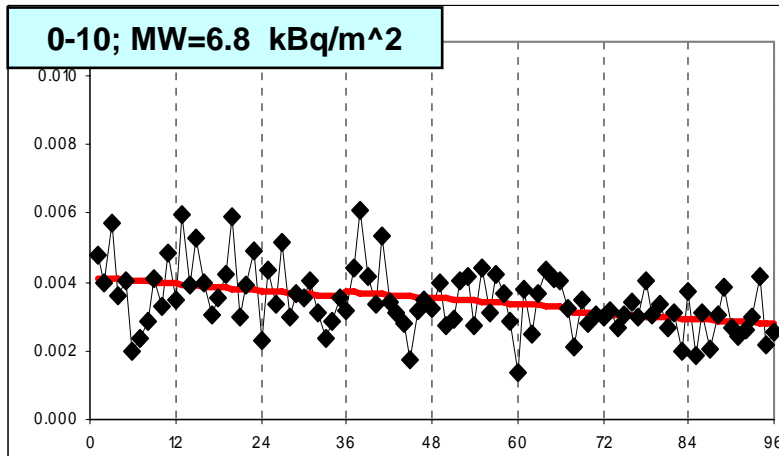
Wenn der väterliche Effekt nach Tschernobyl überwiegt, wäre evtl. tatsächlich mit einer Reduktion der weiblichen Geburtenzahl zu rechnen.

*Schull, Neel, Vogel

*Dubrova et al. (2002) Elevated Minisatellite Mutation Rate in the Post-Chernobyl Families from Ukraine, AM J HUM GENET.

Totgeburten in Bayern (1984 – 1991, Monat, Landkreis)

- 984 570 Lebendgeburten, 3426 Totgeburten, 9216 Landkreismonate
- 4 Landkreisbelastungsgruppen: 0-10, 10-20, 20-30, >30 kBq/m²
- Zeitfenster für „maximale Korrelation des Fallout mit der Totgeburtenrate: Dezember 1986 - Juli 1989, „Huthöhe“ proportional zu der Belastung.



Räumlich-zeitliche logistische Regression

„Hutmodell“ für alle Landkreistrends: 12/86 bis 7/1989 = 36.-67. Monat:
Variable cs36-67; d_i und dt_i : Trendparameter für Landkreis i , $i=1, \dots, 96$.

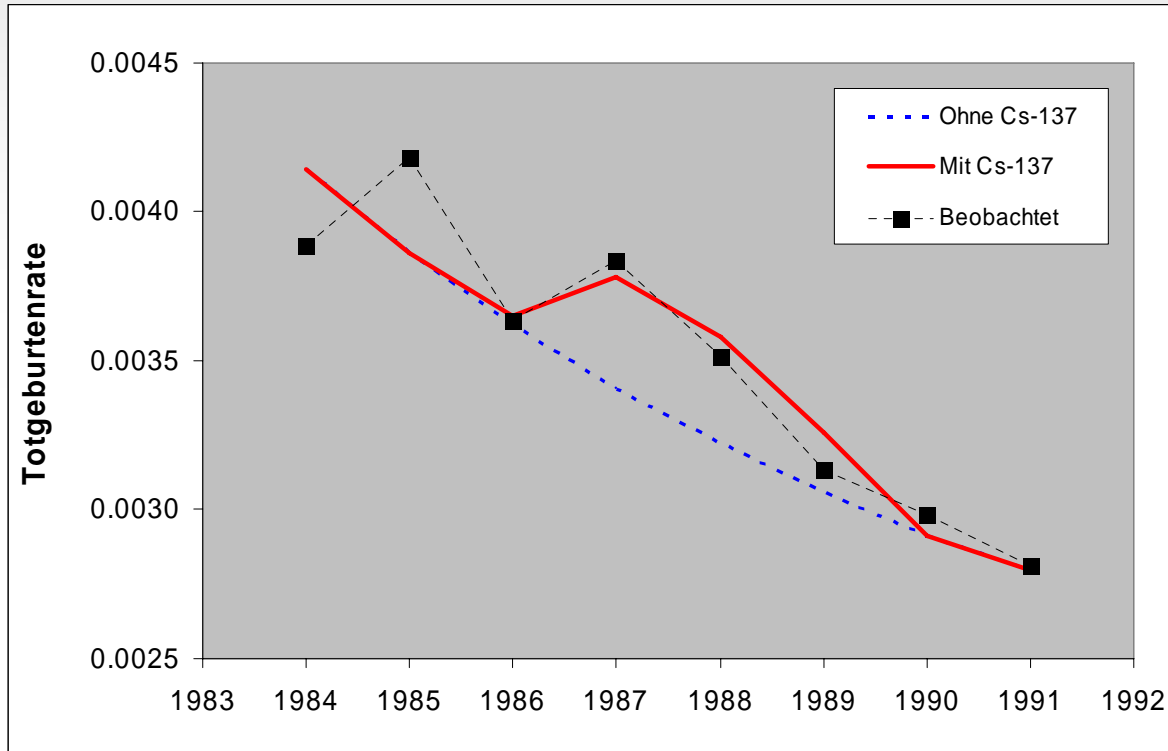
```
proc logistic;  
model sb/tb= cs36_67 d2- -d96 dt1- -dt96; (*scale=d; UD=0.85)  
run;
```

Parameter	Estimate	Std.Error	Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	-5.31190	0.3389	245.6817	< 0.0001
Cs36-67	0.00684	0.00193	12.5899	0.0004

odds ratio/kBq*m² 1.007 95%-KI = [1.003, 1.011]

odds ratio/mSv*a 1.376 95%-KI = [1.153, 1.640]

Jährliche Totgeburtenraten + Modelle mit und ohne Cs-Effekt



Abschätzung des Totgeburtenüberschusses zwischen 12/1986 und 07/1989

Beobachtet 1197

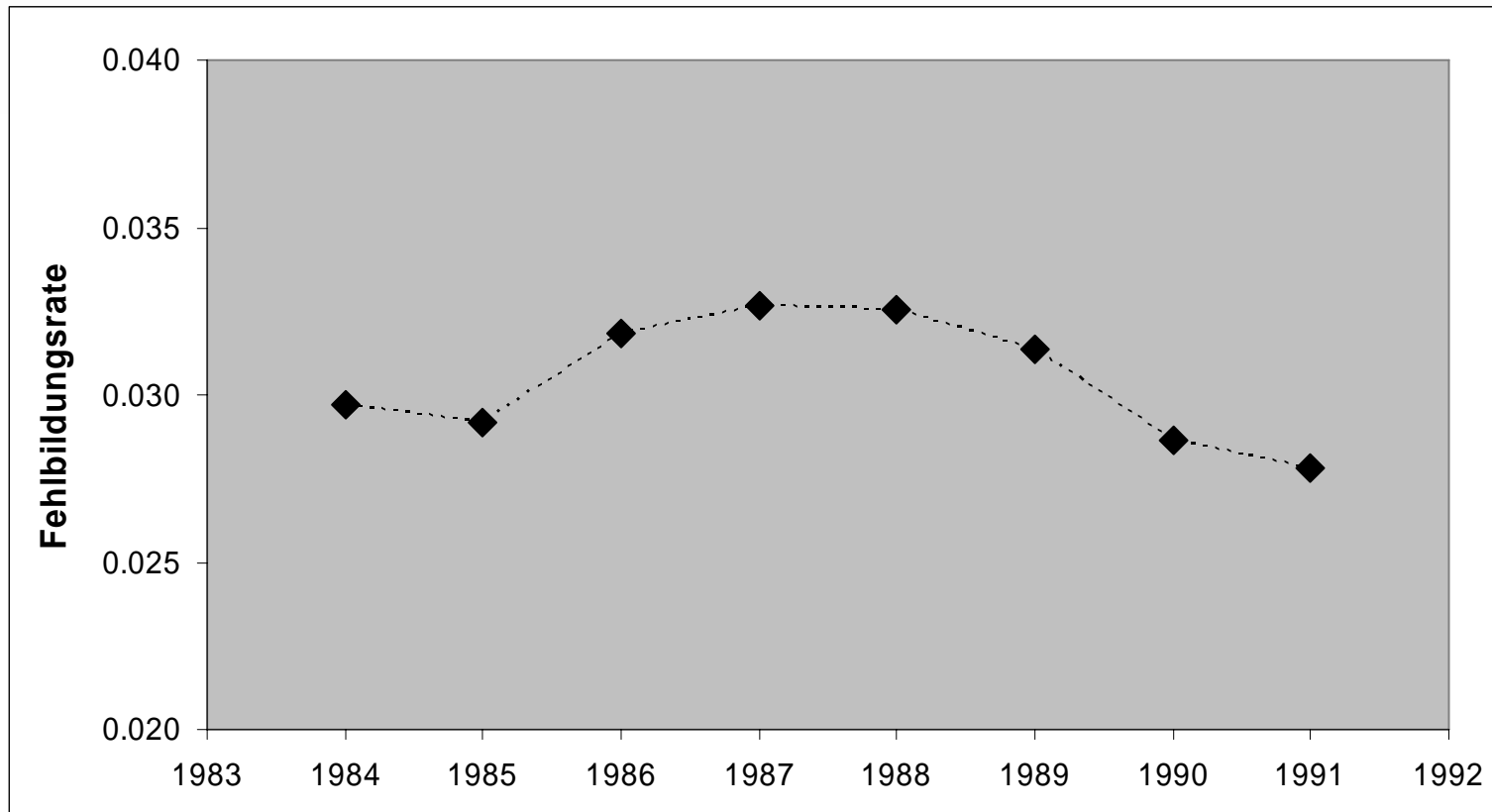
Erwartet 1083

Überschuss 114; 95% KI:[51, 195]

=> Totgeburtenrate um 10.5% erhöht

Fehlbildungen in Bayern (1984-1991, Monat, Landkreis)

984 570	Lebendgeburten
29 961	Fehlbildungen
9 216	Landkreismonate



Der Bayerische Fehlbildungsdatensatz 1984 - 1991

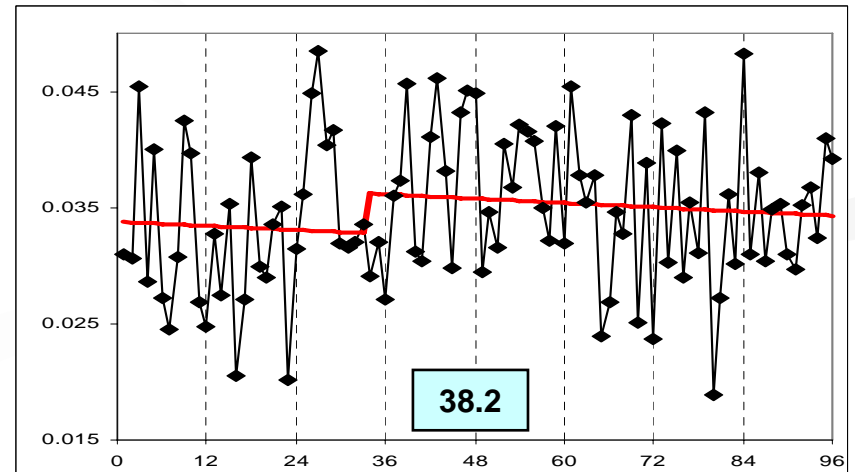
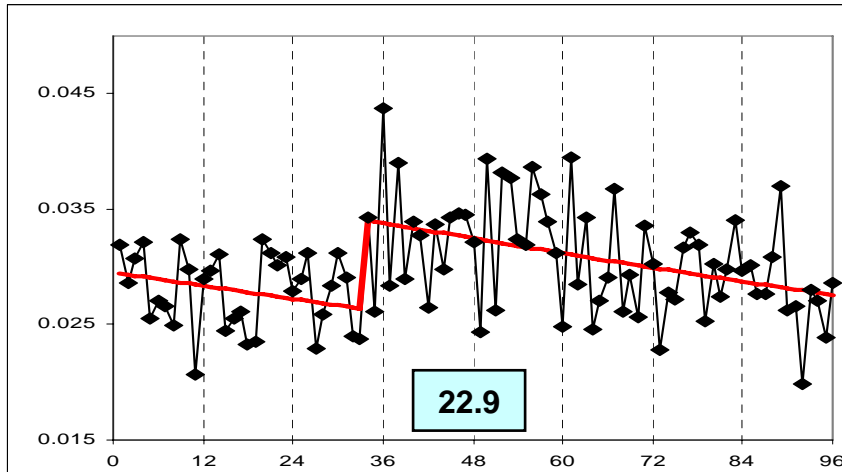
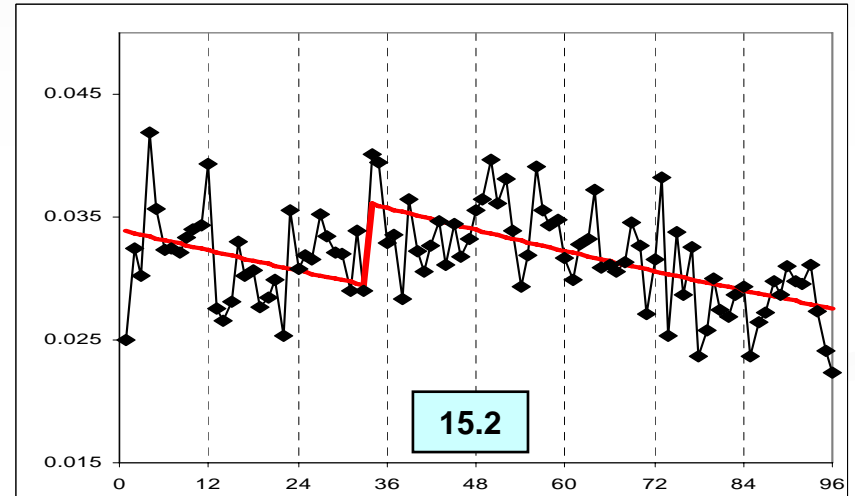
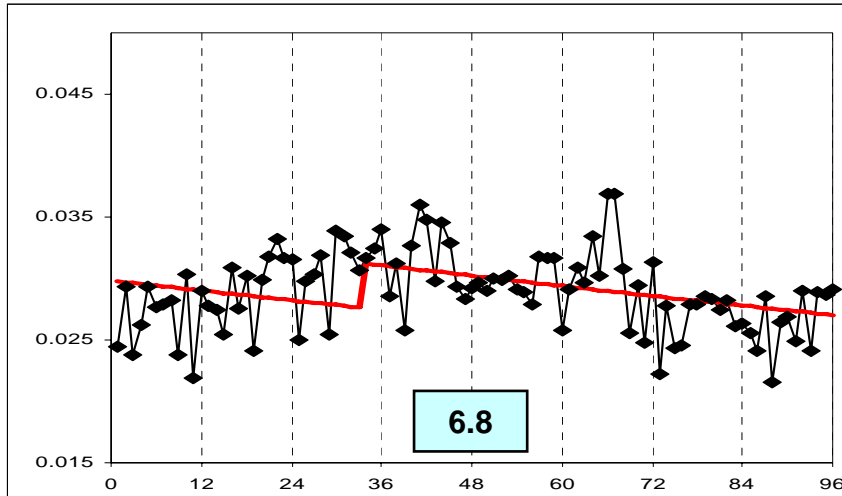
„ernste Fehlbildungen“ 155 ICD-Diagnosen

Nr.	ICD-Code	Fallzahl	Diagnose	Bemerkung
1.	ICD7454	2051	Ventrikelseptumdefekt (Herzfehlbildung)	publiziert*
2.	ICD9999	1816	Nicht identifizierte Fehlbildungskombinationen	publiziert*
3.	ICD7505	1710	Kongenitale hypertrophe Pylorusstenose	
4.	ICD7547	1534	Sonstige Deformitäten der Füße	Deformität (Deformitäten publiziert**, n=3686)
5.	ICD7543	1234	Hüftluxation (kongenital, Dysplasie)	Deformität
6.	ICD7580	1066	Down Syndrom	bisher nicht räumlich-zeitlich untersucht
7.	ICD7573	1034	Sonstige Anomalien der Haut	
8.	ICD7526	1028	Hypospadie (männlich)	
9.	ICD7532	954	Verschluss des Nierenbeckens und Ureters	
10.	ICD7455	746	Vorhofseptumdefekt (Herzfehlbildung)	publiziert*
11.	ICD7492	575	Lippen-Kiefer-Gaumenspalten	
...	
17.	ICD7490	398	Gaumenspalten	publiziert*
...	
25.	ICD7491	351	Lippen-Kiefer-Spalten	
...	
151.	ICD7594	3	Siamesische Zwillinge	
152.	ICD7486	2	Sonstige Anomalien der Lunge	
153.	ICD7562	2	Halsrippe	
154.	ICD7430	1	Anophthalmus	
155.	ICD7521	1	Anomalien der Tuba uterina ...	
Total		29961		* Jahresdaten "1987=10/86-12/1987" ** 1984 -1989

Die ersten 13 Diagnosen dieser Liste machen knapp die Hälfte (14497) aller Fehlbildungen aus.

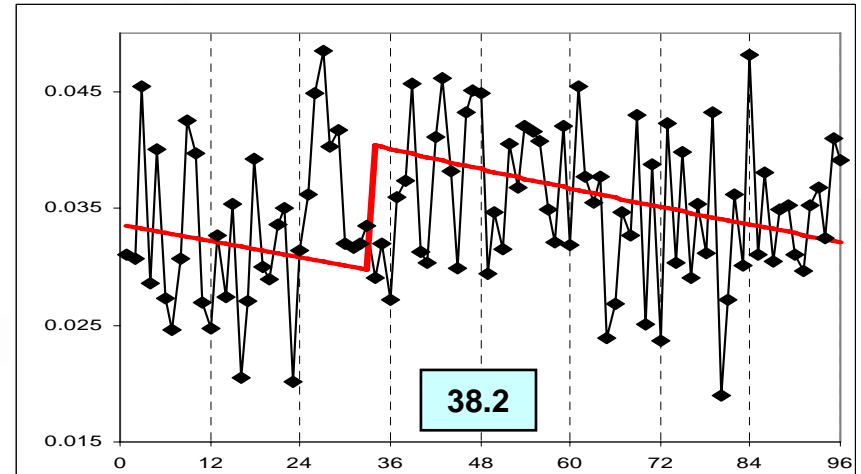
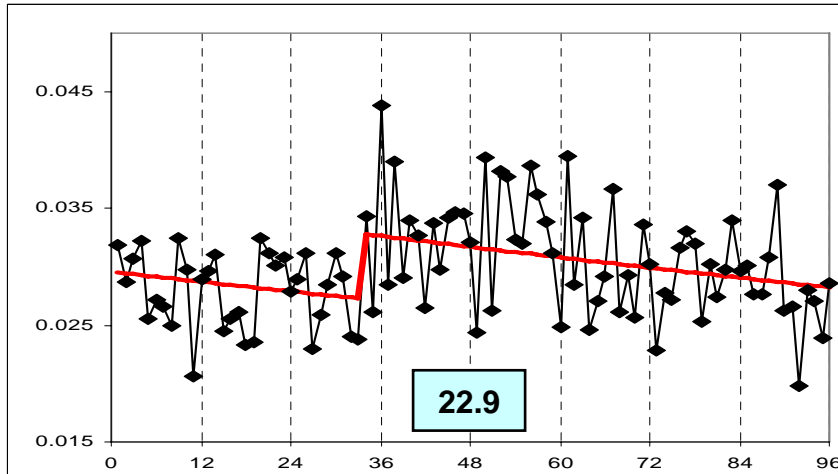
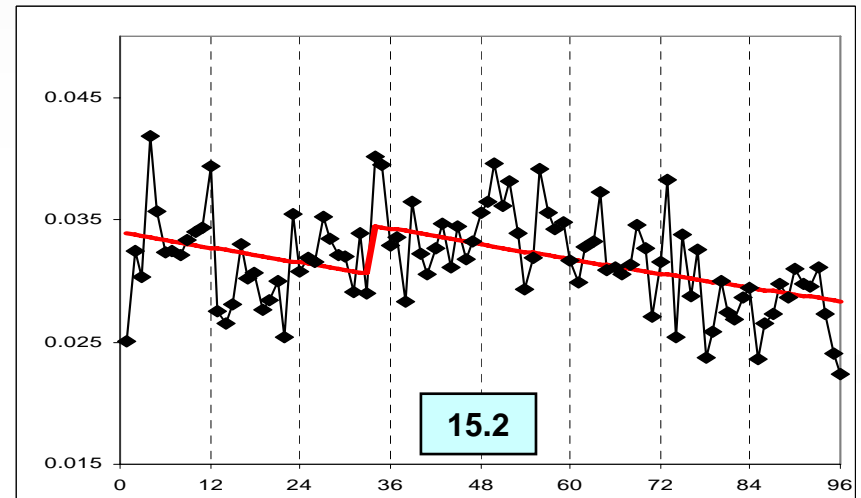
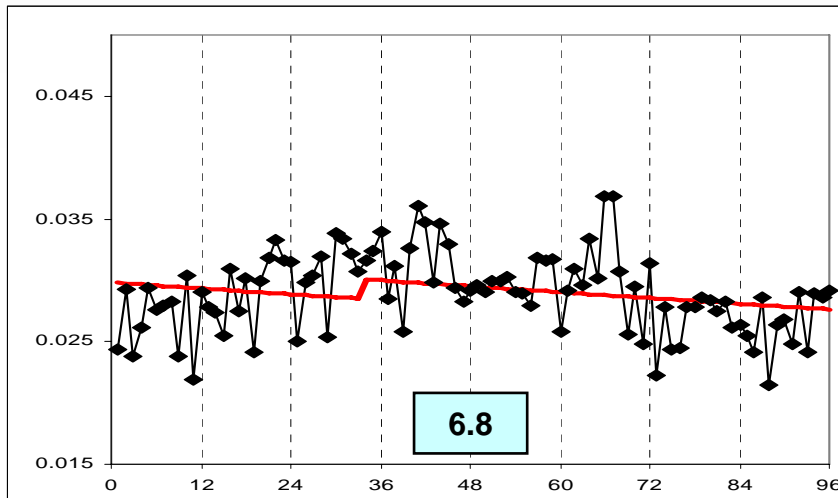
Fehlbildungen in Bayern

- 4 Landkreisbelastungsgruppen: 0-10, 10-20, 20-30, >30 kBq/m²
- Synoptisches Sprungmodell - „Sprunghöhe“ individuell geschätzt



Fehlbildungen in Bayern

- 4 Landkreisbelastungsgruppen: 0-10, 10-20, 20-30, >30 kBq/m²
- Synoptisches Sprungmodell - „Sprunghöhe“ proportional zu der Belastung



Räumlich-zeitliche logistische Regression

„Sprungmodell“ für alle Landkreistrends: 10/86 bis 12/1991 = 34.-96. Monat:
Variable cs34-96; d_i und dt_i : Trendparameter für Landkreis i , $i=1, \dots, 96$.

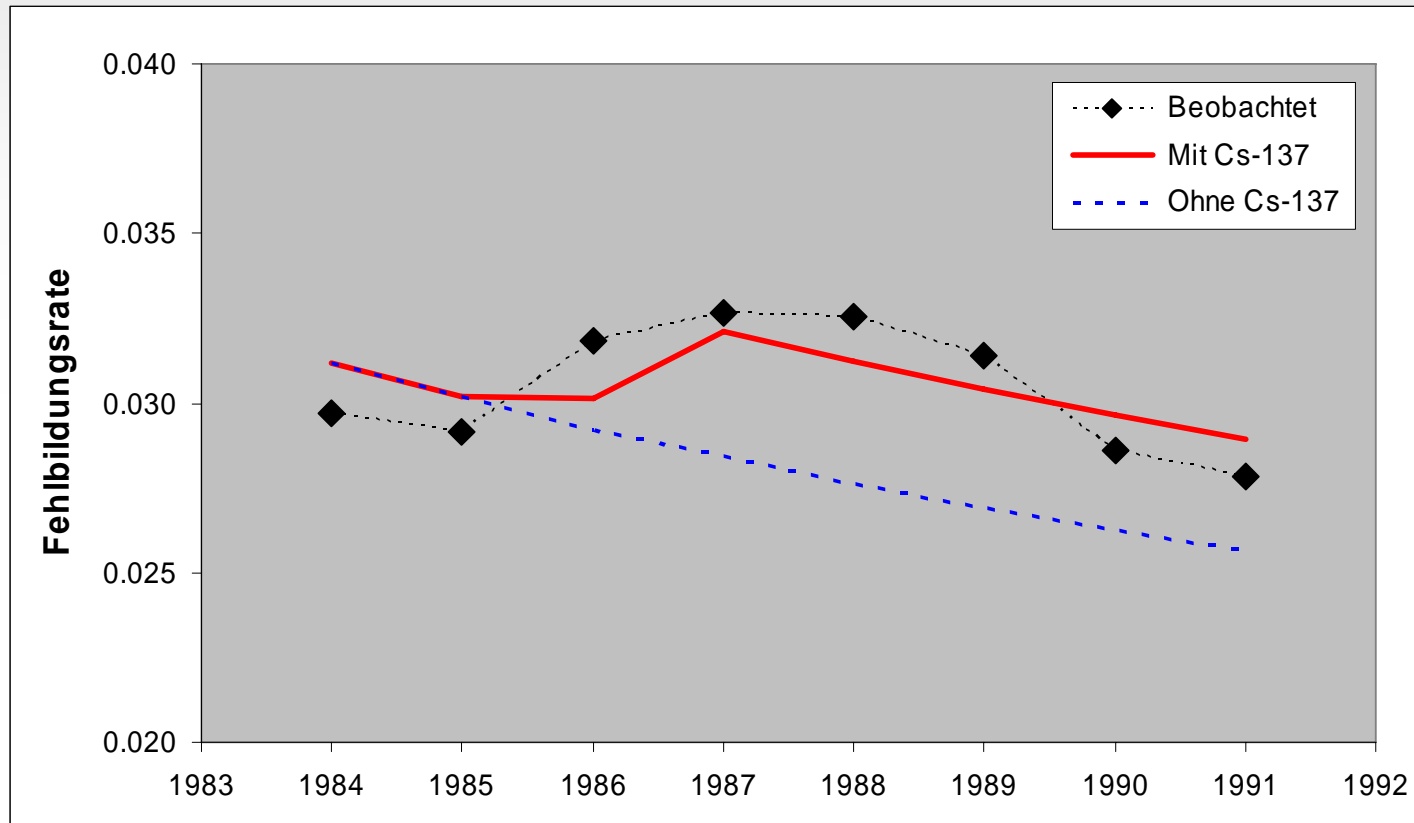
```
proc logistic;  
model fb/lb= cs34_96 d2- -d96 dt1- -dt96 / scale=d; (OD=1.24)  
run;
```

Parameter	Estimate	Std.Error	Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	-3.6111	0.1659	473.8382	<.0001
Cs34-96	0.00805	0.00127	40.2969	<.0001

odds ratio/kBq*m² 1.008 95%-KI = [1.006, 1.011]

odds ratio/mSv*a 1.455 95%-KI = [1.296, 1.634]

Jährliche Fehlbildungsraten + Modelle mit und ohne Cs-Effekt



Abschätzung des Fehlbildungsüberschusses zwischen 1984 und 1991

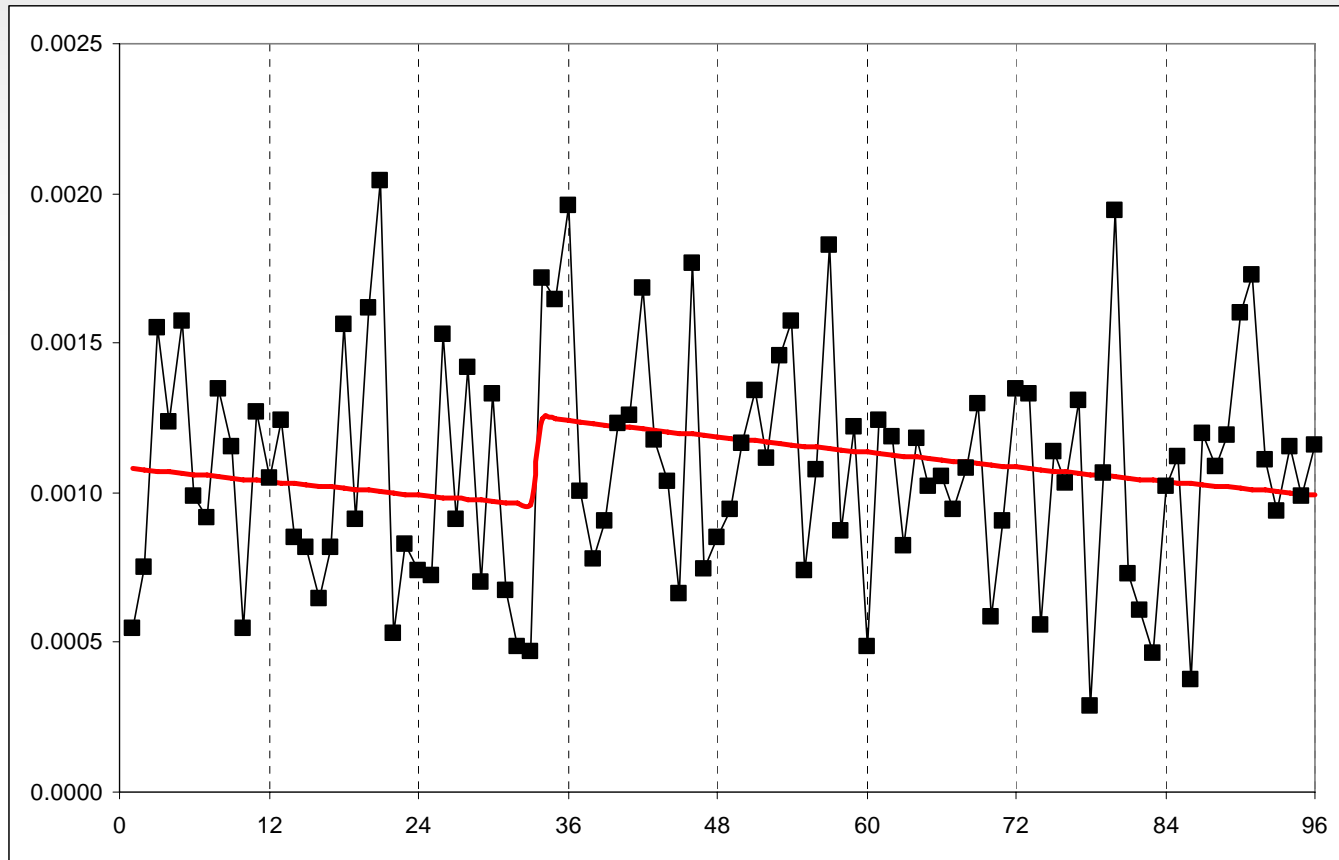
Beobachtet 29961

Erwartet 27608

Überschuss 2353; 95% KI: [1583, 3171]

=> Fehlbildungsrate um 13.0% erhöht

Down-Syndrom in Bayern 1984 - 1991



odds ratio/kBq*m²	1.015	95%-KI = [1.003, 1.027]	p=0.0176
odds ratio/mSv*a	1.971	95%-KI = [1.126, 3.450]	

Saisonal adjustiert

odds ratio/kBq*m²	1.016	95%-KI = [1.004, 1.028]	p=0.0095
odds ratio/mSv*a	2.104	95%-KI = [1.200, 3.689]	

Zusammenfassung

- In Bayern gibt es nach Tschernobyl teilweise hochsignifikante genetische Effekte (ökologische Dosis-Wirkungs-Beziehungen):

Geschlechtsverhältnis
Totgeburten
Fehlbildungen

Diese Effekte können mit analytischen ökologischen statistischen Methoden nachgewiesen werden.

- In Deutschland (insbes. DDR) bzw. Nord/Osteuropa (insbes. Finnland) sind ähnliche Effekte aufgetreten (<http://ibb.gsf.de/homepage/hagen.scherb/>).
- **Diese Beobachtungen und Resultate stellen die Annahme von Schwellendosen der „Niedrigdosisstrahlung“ und die Annahme von relativ hohen Verdoppelungsdosen für genetische Effekte in Frage. Die Verdoppelungsdosen liegen teilweise unter 1 mSv.**