



Bundesministerium  
für Umwelt, Naturschutz  
und Reaktorsicherheit

# SCHRIFTENREIHE REAKTORSICHERHEIT UND STRAHLENSCHUTZ

## EPIDEMIOLOGISCHE AUSWERTUNG DER MORTALITÄT IN DER THOROTRAST-EXPONIERTE GRUPPE UND DER KONTROLLGRUPPE IM VERGLEICH ZUR MORTALITÄT IN DER ALLGEMEINBEVÖLKERUNG

BMU - 2006-682



WIR STEuern UM AUF ERNEUERBARE ENERGIEN.

**BMU – 2006-682**

**„Epidemiologische Auswertung der Mortalität in der  
Thorotrast-exponierten Gruppe und der  
Kontrollgruppe im Vergleich zur Mortalität in der  
Allgemeinbevölkerung“**

**Nikolaus Becker**

**Dagmar Liebermann**

**Horst Wesch**

**Gerhard Van Kaick**

**Deutsches Krebsforschungszentrum**

**Heidelberg**

## **IMPRESSUM**

Dieser Band enthält einen Abschlussbericht über ein vom Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) gefördertes Vorhaben. Verantwortlich für den Inhalt sind allein die Autoren. Das BMU übernimmt keine Gewähr für die Richtigkeit, die Genauigkeit und Vollständigkeit der Angaben sowie die Beachtung privater Rechte Dritter. Der Eigentümer behält sich alle Rechte an der weiteren Nutzung oder Vervielfältigung des Berichts vor.

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

### **Herausgeber:**

Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit

Referat RS I 2

Postfach 12 06 29

53048 Bonn

ISSN 1612-6386

Erscheinungsjahr: 2006

### **Zusammenfassung**

Thorotrast war der Firmename eines Röntgenkontrastmittels, das in der Zeit von 1930 bis 1950 vor allem zur Darstellung von Gefäßen angewandt wurde, und dessen Applikation zur langfristigen Gewebeeinlagerung strahlender Partikel und damit zu einer lebenslangen Strahlenexposition führte. Es wurde 1949-50 verboten. Ziel der Deutschen Thorotraststudie, die im Jahr 1968 begonnen wurde, ist es, die Spätfolgen des inkorporierten kolloidalen Thoriumdioxid und der daraus resultierenden Strahlenexposition durch epidemiologische Erhebungen sowie klinische, radiologische und biophysikalische Untersuchungen der Patienten festzustellen. Die bisher vorgelegten Untersuchungen wurden im Vergleich der Thorotrast-exponierten Personen zu einer internen Vergleichsgruppe durchgeführt. In dem Vorhaben, über dessen Ergebnisse hier berichtet wird, wurden erstmals beide Gruppen, d.h. die Thorotrast-exponierte Gruppe und die interne Vergleichsgruppe, hinsichtlich des Musters an aufgetretenen Todesursachen mit dem Spektrum der in der Allgemeinbevölkerung auftretenden Todesursachen verglichen.

Zu diesem Zweck wurde (a) das Follow-up der Studienteilnehmer bis zum Stichtag 30. Juni 2004 fortgeschrieben, (b) für die dabei identifizierten Todesfälle jüngerer Datums die amtlichen Todesbescheinigungen angefordert, (c) für zurückliegende Todesfälle, für die die amtlichen Todesbescheinigungen noch nicht vorlagen, diese ebenfalls angefordert, (d) alle vorliegenden Todesursachen nach amtlichen Signierregeln gemäß ICD-10 verschlüsselt. Als Referenzraten wurden die Daten der amtlichen Todesursachenstatistik verwendet.

Die ersten Auswertungen ergaben die folgenden noch als vorläufig anzusehenden Resultate: Die Mortalität ist sowohl in der Thorotrast-exponierten Kohorte als auch in der Vergleichskohorte signifikant erhöht. Von der Erhöhung sind in beiden Kohorten eine Vielzahl von Todesursachengruppen und Einzeltodesursachen betroffen einschließlich der für die gegebene Strahlenexposition besonders relevanten Krebsarten (Krebs insgesamt, Leberkrebs). Die gefundene erhöhte Mortalität ist konsistent mit den in früheren Auswertungen auf der Basis interner Vergleiche errechneten Risikoerhöhungen, doch liegen die vorliegenden Schätzungen in einigen Fällen höher.

Bei den in den nächsten Monaten folgenden vertieften Auswertungen werden die bisher nicht betrachteten Latenzzeiten berücksichtigt, mit den entsprechenden Fachleuten weiterführende Auswertungen unter Einbeziehung der verfügbaren strahlenbiologischen Daten vorgenommen und Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Die Ergebnisse werden international publiziert.

## Einleitung

Thorotrast war der Firmenname eines Röntgenkontrastmittels, das in der Zeit von 1930 bis 1950 vor allem zur Darstellung von Gefäßen angewandt wurde. Es bestand aus einer 25%igen kolloidalen Lösung von Thoriumdioxid, stabilisiert durch Dextran. Thorium-232 ist eine radioaktive Substanz mit einer Halbwertszeit von  $1,4 \times 10^{10}$  Jahren. Bei dem Zerfall von Thorium-232 entsteht zu ca. 95% Alphastrahlung. Da nach intravasaler Injektion die Thoriumdioxid-Partikel im reticuloendothelialen System (RES) langfristig gespeichert werden, führt die Applikation des Kontrastmittels zu einer lebenslangen Strahlenexposition.

Ziel der Deutschen Thorotraststudie ist es, die Spätfolgen des inkorporierten kolloidalen Thoriumdioxid und der daraus resultierenden Strahlenexposition durch epidemiologische Erhebungen sowie klinische, radiologische und biophysikalische Untersuchungen der Patienten festzustellen. Die Studie wurde 1968 begonnen und umfaßt 2.326 Patienten und 1.890 Patienten einer Kontrollgruppe. Bei ihrem Beginn im Jahr 1968 war bereits ein großer Teil der Thorotrastpatienten und Patienten der Kontrollgruppe verstorben. Jene Patienten, die noch am Leben waren, wurden im Abstand von zwei Jahren zu ambulanten Untersuchungen nach Heidelberg eingeladen. Von diesen Patienten konnten auch biophysikalische Untersuchungen zur Beurteilung der inkorporierten Thorotrastmenge durchgeführt werden. Außerdem wurden durch Röntgenaufnahmen Paravasate von über 245 Patienten sichtbar gemacht.

Die Patienten der Kontrollgruppe wurden in gleicher Weise untersucht, mit Ausnahme von röntgenologischen Untersuchungen. Diese wurden nur bei klinischer Indikation vorgenommen. Ultraschalluntersuchungen wurden jedoch auch bei den Kontrollpatienten für die Oberbauchorgane durchgeführt.

Die Thorotrastapplikation erfolgte bei etwa 70% der Patienten als Injektion in die Halsschlagader und bei 30% als in die Arterien der Beine oder der Arme. Bei den ersten Untersuchungen der Patienten wurde die inkorporierte Thorotrastmenge durch Messungen mit dem Ganzkörperzähler bestimmt. Außerdem wurde die Radioaktivität in der Ausatemungsluft gemessen. Das Ausmaß der Thorotrastablagerungen in der Leber, in der Milz und in den regionalen Lymphknoten wurde durch eine Röntgenleeraufnahme des Abdomens erfaßt. Die Spätschicksale der Thorotrast-Patienten und der Patienten der Kontrollgruppe sind zusammen mit den berechneten Werten der Strahlenbelastung für die einzelnen Organe die entscheidende Grundlage für die Beurteilung der Strahlenspätchäden bzw. der Dosiswirkungsbeziehung.

Die bisher vorgelegten Untersuchungen wurden im Vergleich der Thorotrast-exponierten Personen zu einer internen Vergleichsgruppe durchgeführt. In dem Vorhaben, über dessen Ergebnisse hier berichtet wird, konnten nun beide Gruppen, d.h. die Thorotrast-exponierte Gruppe und die interne Vergleichsgruppe, hinsichtlich des Musters an aufgetretenen Todesursachen verglichen werden mit dem Spektrum der in der Allgemeinbevölkerung auftretenden Todesursachen. Ziel war es festzustellen, in welchem Umfang die Vergleichsgruppe repräsentativ ist für die Allgemeinbevölkerung bzw., da dies für eine klinikinterne Kontrollgruppe von erkrankten Personen nicht unbedingt angenommen werden kann, in welchem Umfang und bei welchen Krankheiten das Todesursachenspektrum abweicht. Analog sollte überprüft werden, in welchem Umfang das Hintergrundrisiko der Thorotrast-exponierten Personen von demjenigen der Allgemeinbevölkerung abweicht. Ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung abweichendes Sterberisiko könnte gegebenenfalls zu einer Über- oder Unterschätzung des im internen Vergleich geschätzten expositionsbedingten Sterberisikos führen.

Im folgenden werden im Sinne eines vorläufigen Abschlussberichtes erste Ergebnisse des Vergleichs der beiden Teilkohorten der deutschen Thorotraststudie mit der Allgemeinbevölkerung vorgelegt.



## **Material und Methoden**

Das Röntgenkontrastmittel „Thorotrast“ wurde 1929 eingeführt und von da an vor allem bei der Arteriographie, insbesondere der Karotisangiographie, angewandt. Obwohl die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) bereits 1933 und in Deutschland Karl-Heinrich Bauer 1937 und insbesondere 1943 (Bauer 1943) wegen der extrem langen Halbwertszeit und der lebenslangen Speicherung der Thoriumdioxidpartikel im menschlichen Körper vor der Anwendung des Präparates gewarnt haben, wurde seine Anwendung erst in den Jahren 1949/50 verboten (van Kaick et al. 1984, 1999). Bis dahin waren weltweit zigtausenden Personen das Kontrastmittel verabreicht worden und damit deren langfristige Strahlenexposition initiiert.

Im Hinblick auf die Identifizierung und Quantifizierung der zu erwartenden Spätfolgen wurden zuerst in Dänemark (im Jahr 1949) und in den darauf folgenden Jahren in Portugal, Japan, den Vereinigten Staaten und im Jahr 1968 auch in Deutschland epidemiologische Langzeitstudien aufgesetzt.

### **Studienkohorten**

Im Rahmen der deutschen Studie wurden in den Jahren 1968 bis 1970 Kliniken identifiziert, in denen während des fraglichen Zeitraums Arteriographien durchgeführt wurden, und in diesen diejenigen Patienten herausgesucht, denen im Rahmen einer Angiographie in den Jahren 1935 bis 1948 das Präparat Thorotrast verabreicht worden war. Bei 70% der Patienten handelte es sich um Karotisangiographien, bei 30% um Arteriographien der unteren und oberen Extremitäten. Parallel zu dieser Thorotrast exponierten Patientengruppe wurde eine Kontrollgruppe gebildet, die aus Patienten bestand, die zur gleichen Zeit in der selben Klinik stationär behandelt wurden und deren Familiennamen mit dem Buchstaben „B“ begannen. Die Kontrollgruppe wurde außerdem zur exponierten Gruppe häufigkeitsgematched hinsichtlich Alter und Geschlecht. Die damals zugrunde liegende Erkrankung wurde jedoch weder als Selektionskriterium berücksichtigt noch bei der Datenerfassung erhoben. Ausgeschlossen wurden Patienten, die innerhalb von drei Jahren nach der Thorotrastinjektion bzw. nach ihrem Klinikaufenthalt verstorben waren. Bedingt durch die Kriegs- und Nachkriegsverhältnisse waren viele Archive unvollständig, so dass eine vollständige Erfassung der gegenüber Thorotrast exponierten Patienten nicht möglich war.

### **Dosimetrie**

Bei Studienbeginn im Jahr 1958 war ein großer Teil der Patienten sowohl der Thorotrastgruppe (n = 2326) als auch der Kontrollgruppe (n = 1890) bereits verstorben. Die noch lebenden Patienten beider Gruppen (Thorotrast-Gruppe: 899 Personen, Kontrollgruppe: 662 Personen) wurden zu regelmäßigen Nachuntersuchungen im Abstand von zwei Jahren eingeladen. Diese umfassten Untersuchungen mit dem Ganzkörperzähler (Messung des ca. 2% Anteils an Gammastrahlung), Messung der Radioaktivität der Ausatemungsluft ( $^{220}\text{Rn}$ ), eine meist einmalige Röntgenaufnahme der Oberbauchorgane und der früheren Injektionsstelle sowie Laboruntersuchungen.

### **Follow-up**

Die Spätschicksale und Todesursachen der Patienten beider Gruppen wurden aus den Krankenblättern, Sterbeurkunden und Obduktionsberichten soweit wie möglich ermittelt. Bei den noch Lebenden erfolgte die Nachbeobachtung im Rahmen der regelmäßigen Nachuntersuchungen bzw. von regelmäßigen Nachbefragungen. Daraus ergab sich im Jahr 2004 die in Tabelle 1 dargestellte Datenlage als Ausgangspunkt für das vorliegende Vorhaben.

Im Rahmen dieses Projektes wurde hinsichtlich aller als lebend bekannten Personen durch Nachfragen bei den betreffenden Einwohnermeldeämtern des jeweils letzten Wohnortes ein Follow-up zum Vitalstatus am Stichtag 30. Juni 2004 durchgeführt. Dieser Schritt wurde im Falle von Wohnortwechseln gegebenenfalls mehrfach wiederholt. Bei Mitteilung, dass Personen mittlerweile verstorben sind, wurde bei den jeweils zuständigen Gesundheitsämtern Kopien der Todesbescheinigungen erbeten. Von den Gesundheitsämtern wurden außerdem Kopien von Todesbescheinigungen von denjenigen der bereits früher verstorbenen Patienten erbeten, bei denen zu Beginn dieser Nacherhebung zwar Todesursachen bekannt waren (z.B. vom Hausarzt, Angehörigen oder Obduktionsbefund), nicht jedoch die amtliche Todesursache. Alle Todesbescheinigungen wurden danach von einem früher als amtlicher Signierer tätigen freien Mitarbeiter gemäß ICD-10 verschlüsselt.

### **Referenz-Mortalitäts- und Bevölkerungsdaten**

Als Bezugsgrößen wurden die Mortalitätsraten der amtlichen Todesursachenstatistik der Bundesrepublik Deutschland für die Jahre 1952 – 2003 verwendet, wie sie dem DKFZ für die Erstellung des Deutschen Krebsatlas (Becker und Wahrendorf 1997) bzw. dessen Fortschreibung im Internet ([www.krebsatlas.de](http://www.krebsatlas.de)) zur Verfügung stehen. Die Daten wurden

dem DKFZ für die Jahre vor 1990 von der WHO, danach vom Statistischen Bundesamt in jährlicher Fortschreibung übermittelt. Sie sind satzweise gegliedert nach Todesursache, verschlüsselt nach der jeweils gültigen Version der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD), und dem Geschlecht und innerhalb der Sätze – bis auf die ersten beiden Altersgruppen, die feiner gegliedert sind – in Fünfjahres-Altersgruppen. In entsprechender Gliederung liegen auch die korrespondierenden der Mortalität zugrunde liegenden Bevölkerungsdaten vor, die jeweils von der WHO bzw. dem Statistischen Bundesamt mitgeliefert wurden.

### **Statistische Methoden**

Aus den in den beiden Studiengruppen beobachteten Todesfallzahlen sowie den aufgelaufenen Beobachtungsjahren bis zum Stichtag 30. Juni 2004 (bei den noch Lebenden) bzw. bis zum Tod und den aus den Mortalitäts- und Bevölkerungsdaten gebildeten Referenz-Mortalitätsraten wurden „standardisierte Mortalitätsverhältnisse“ (SMR) berechnet (Breslow und Day 1982). Sie geben an, ob bzw. in welchem Umfang die beobachteten Fallzahlen an den jeweils betrachteten Todesursachen von denjenigen Fallzahlen abweichen, die in den betreffenden Bevölkerungsgruppen zu erwarten wären, wenn dort die in der deutschen Allgemeinbevölkerung jeweils vorliegende Mortalität herrschen würde. Die SMR werden in Prozent angegeben. Demnach bedeutet ein SMR von 100 eine in der betrachteten Bevölkerungsgruppe zur Allgemeinbevölkerung identische Mortalität, ein SMR größer 100 eine erhöhte und ein SMR unter 100 eine verminderte Mortalität, jeweils im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Zu jedem SMR wird ein 95 % Konfidenzintervall angegeben, aus dem sich ablesen lässt, wie „genau“ die Schätzung des SMR mit den vorliegenden Zahlen erfolgte und ob eine eventuelle Abweichung vom erwarteten Wert (d.h. von  $SMR = 100$ ) statistisch signifikant ist. Konfidenzintervalle, die den Wert 100 einschließen, deuten darauf hin, dass eine Abweichung im Rahmen zufälliger Ungenauigkeit liegt, Intervalle, die den Wert 100 nicht umfassen, weisen auf eine statistische Signifikanz des betreffenden erhöhten oder verminderten SMR hin.

## Ergebnisse

Von den vor Beginn des Follow-up als noch lebend geführten 203 Personen (siehe Tabelle 1) erwiesen sich 43 als mittlerweile verstorben (Tabelle 2). Damit sind 4046 der 4216 Studienteilnehmer (96%) verstorben. In der Thorotrastkohorte sind noch neun Personen definitiv am Leben und von vier war der Verbleib bisher nicht zu ermitteln, in der Kontrollkohorte sind noch 151 Personen am Leben und bei sechs ist der Verbleib unbekannt. Unter den 4046 Verstorbenen ist für 3641 Personen die amtliche Todesbescheinigung verfügbar (90%). Gegenüber dem Stand vor dem Follow-up bedeutet dies, dass neben den 43 Todesbescheinigungen für die seit dem vorausgegangenen Follow-up verstorbenen Personen noch für 54 in früheren Jahren verstorbene Personen die bisher nicht vorliegende amtliche Todesbescheinigung eingeholt werden konnte. Von der Gesamtkohorte sind 3125 Personen Männer (74 %) und 1091 Frauen (26%).

Die Tabellen 3 und 4 zeigen die Altersstruktur der Kohorten zu Beginn und am Ende des Follow-up. Aus den Tabellen ist erkennbar, dass die Thorotrastkohorten für beide Geschlechter geringfügig jünger sind als die entsprechenden Kontrollgruppen. Die beiden Tabellen lassen außerdem bereits auf der visuellen Ebene erkennen, dass in der Thorotrastgruppe für beide Geschlechter mehr Krebsfälle auftreten als in der Kontrollgruppe, und sich diese auch früher im Leben ereigneten.

Tabelle 5 zeigt, dass die Gesamtsterblichkeit in der Thorotrast-exponierten Gruppe signifikant um das knapp 2.9fache im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht ist. Doch ist auch die Gesamtsterblichkeit in der Kontrollgruppe statistisch signifikant auf das 1.5fache erhöht. In der Thorotrast-exponierten Kohorte betrifft die erhöhte Mortalität bis auf wenige Ausnahmen (infektiöse Krankheiten, psychiatrische Krankheiten, Krankheiten der Atmungsorgane, der Harn- und Geschlechtsorgane sowie der Haut und des Unterhautzellgewebes) alle Todesursachengruppen. Besonders deutlich wird die starke Verschiebung des Spektrums der involvierten Todesursachen im Vergleich der bösartigen Neubildungen, die in der Allgemeinbevölkerung die zweithäufigste Todesursachengruppe darstellen, mit den Krankheiten des Kreislaufsystems als häufigste Todesursache. In der Thorotrast-exponierten Kohorte stellen dagegen die bösartigen Neubildungen die häufigste Todesursache dar. Die erhöhte Gesamtmortalität in der Kontrollgruppe konzentriert sich auf die Diagnosegruppen gutartige Neubildungen und Neubildungen unbekanntes Charakters, Störungen des Blutes, der Drüsen und Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten, auf die Krankheiten des

Nervensystems und der Sinnesorgane sowie die unnatürlichen Todesursachen. Die erhöhten SMR für mangelhaft bezeichnete Todesursachen resultieren in beiden Kohorten von dem 10%igen Anteil der nicht zu ermittelnden Todesursachen, die bei der Auswertung dieser Gruppe zugeordnet werden.

Tabelle 6 zeigt, dass bei den Frauen ebenfalls in beiden Gruppen die Gesamtmortalität signifikant erhöht ist. In der Thorotrast-exponierten Gruppe erscheint diese Erhöhung noch unspezifischer als bei den Männern, insofern die SMR bei allen Todesursachengruppen deutlich erhöht, und nur bei zweien die Erhöhung nicht signifikant ist (Krankheiten der Harn- und Geschlechtsorgane sowie der Haut und des Unterhautzellgewebes). Auch hier ist die Umkehrung der Reihenfolge der Häufigkeit als Todesursache zwischen Krankheiten des Kreislaufsystems und bösartigen Neubildungen auffällig. Bei den Frauen resultiert die Erhöhung der Gesamtmortalität in der Kontrollgruppe jedoch ebenfalls aus einer breiten Erhöhung der SMR in allen Todesursachengruppen, wobei nur bei zweien keine statistische Signifikanz erreicht wird (psychiatrische Krankheiten und Krankheiten der Haut und des Unterhautzellgewebes).

Tabelle 7 zeigt SMR und Konfidenzintervalle für bösartige Neubildungen unter Männern. Auch hier ist eine Umkehrung der Reihung der häufigsten Krebstodesursachen bemerkenswert. Während in der Allgemeinbevölkerung Lungenkrebs die bei weitem häufigste Krebstodesursache darstellt (siehe auch die Kontrollgruppe), ist in der Thorotrast-exponierten Kohorte Leberkrebs die häufigste Todesursache mit einer im Vergleich zu Lungenkrebs vielfach höheren Fallzahl. Das SMR ist gegenüber der Allgemeinbevölkerung um das 167fache erhöht. Tumoren der Gallenblase sind in dieser Gruppe häufiger als die zweithäufigste Krebstodesursache in der Allgemeinbevölkerung Magenkrebs. Bösartige Neubildungen der Gallenblase und der extrahepatischen Gallenwege sind im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung als Todesursache um das 16- bis 17fache erhöht. Signifikante Erhöhungen des SMR finden sich außerdem für bösartige Neubildungen der Bauchspeicheldrüse (SMR = 288,4), des Kehlkopfes (SMR = 338,8), des Rippenfells (SMR = 512,1), der Knochen (SMR = 636,4), der Prostata (SMR = 204,7) und des Gehirns und Nervensystems (SMR = 932,9). In der Kontrollgruppe, in der die Krebsmortalität nahezu identisch zu derjenigen in der Allgemeinbevölkerung ist, sind gleichwohl signifikante Erhöhungen bei bösartigen Neubildungen der Leber und intrahepatischen Gallenwege (SMR = 237,6) und bei Hirntumoren (SMR = 295,5) zu beobachten. Bei anderen Krebsarten deuten sich Erhöhungen an, die jedoch statistisch nicht sicherbar sind (z.B. Speiseröhre und

Gallenblase). Derartige Erhöhungen in der Kontrollgruppe können bei einem internen Vergleich zwischen Thorotrast-exponierter Gruppe und der Kontrollgruppe als nicht exponierte Bezugsbevölkerung zu einer Unterschätzung des tatsächlichen Risikos führen.

Tabelle 8 zeigt SMR und Konfidenzintervalle für bösartige Neubildungen bei Frauen. Auch hier ist die bei weitem häufigste Krebseinzeltodesursache der Leberkrebs mit 41 Todesfällen, während in der Allgemeinbevölkerung Brustkrebs die häufigste Todesursache unter Frauen darstellt. Das SMR ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um das etwa 127fache erhöht. Andere signifikante Erhöhungen des SMR betreffen bösartige Neubildungen der Lippe, Mundhöhle und Pharynx (SMR = 977,5), Speiseröhre (SMR = 1473,3), Bauchfell und Peritoneum (SMR = 673,6), Knochen (SMR = 1041,1), Gehirn (SMR = 3319,6), Schilddrüse (SMR = 637,4) und bösartige Neubildungen des hämatopoetischen Systems (SMR = 503,8). Anders als bei den Männern ist bei den Frauen auch in der Kontrollgruppe eine statistisch sichere Erhöhung der Mortalität an Krebs festzustellen. Diese betrifft Tumoren der Leber und intrahepatischen Gallenwege (SMR = 438,5), den Gebärmutterhals (SMR = 312,3), den Gebärmutterkörper (SMR = 233,8) und das hämatopoetische System (SMR = 240,6). Weitere Erhöhungen betreffen nicht weiter spezifizierte Tumoren der Atmungs- und intrathorakalen Organe (SMR = 247,6), der Knochen und generell mangelhaft bezeichnete Krebstodesursachen (SMR = 211,7). Brustkrebs hat ein SMR von 210,7.

## **Diskussion**

Ziel des vorliegenden Vorhabens war es, die Thorotrast-exponierte Gruppe und die interne Vergleichsgruppe hinsichtlich des Musters an aufgetretenen Todesursachen mit dem Spektrum der in der Allgemeinbevölkerung auftretenden Todesursachen zu vergleichen. Zu diesem Zweck wurde das Follow-up der Studienteilnehmer fortgeschrieben, für die dabei identifizierten Todesfälle jüngerer Datums sowie auch für zurückliegende Todesfälle ohne verfügbare Todesbescheinigung die amtlichen Todesbescheinigungen angefordert und alle vorliegenden Todesursachen nach amtlichen Signierregeln gemäß ICD-10 verschlüsselt. Dabei ist es gelungen, weitere 43 Todesfälle zu identifizieren und von insgesamt 97 Studienteilnehmern die amtliche Todesbescheinigung neu einzuholen. Der damit erreichte Anteil von 90 % Todesfälle mit vorliegender amtlicher Todesbescheinigung ist eine ausreichende Grundlage für einen Mortalitätsvergleich mit der Allgemeinbevölkerung.

Eine zentrale Fragestellung war es, durch Vergleich der beiden Kohorten mit der Allgemeinbevölkerung festzustellen, ob bzw. in welchem Umfang die Kontrollgruppe der Studie repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung ist, oder ob diese Gruppe selbst aufgrund ihres Status als klinikinterne Patientengruppe selbst eine überdurchschnittliche Mortalität, zumindest für ausgewählte Todesursachen, aufweist. Im letzteren Fall bestünde die Möglichkeit, dass der bisher intern durchgeführte Vergleich zwischen der Thorotrast-exponierten Kohorte und der Kontrollkohorte eine Risikounterschätzung impliziert.

Das vorliegende Vorhaben hat gezeigt, dass auch in der Kontrollgruppe die Mortalität signifikant erhöht ist. Dies trifft für Männer und Frauen zu. Betroffen sind davon die Gesamtmortalität wie auch weite Bereiche von Todesursachengruppen und Einzeltodesursachen. Insbesondere sind hiervon diejenigen bösartigen Neubildungen betroffen, die als indikativ für die Folgen der Thorotrast-bedingten Strahlenexposition gelten. So wird in den bisherigen Auswertungen das T/K-Verhältnis des prozentualen Anteils der Tumoren in der Thorotrast- und der Kontrollgruppe für primäre Lebertumoren mit 122,9 angegeben (siehe Tabelle 9). In den vorliegenden Tabellen 7 und 8 rangiert die Mortalitätserhöhung für Leberkrebs dagegen zwischen dem Faktor 127 (Frauen) und 167 (Männer). Für Karzinome der extrahepatischen Gallenwege und der Gallenblase liegt das T/K-Verhältnis bei 4,9. In der vorliegenden Analyse liegt eine Erhöhung um Faktoren zwischen 4,1 (Frauen) und 16,6 (Männer) vor. Das T/K-Verhältnis für Pankreaskarzinom liegt bei 2,4. Im vorliegenden Fall wurden Erhöhungen um den Faktor 2,1 (Frauen) bis 2,9 (Männer) gefunden. Das T/K-Verhältnis für Non-Hodgkin Lymphome liegt bei 2,4. Die Faktoren der vorliegenden Auswertung liegen zwischen 2,6 (Frauen) und 4,4 (Männer). Aufgrund der in der Tabelle mit angegebenen Unsicherheitsbereiche lässt sich dieses Ergebnis dahingehend interpretieren, dass die bisherigen Schätzungen innerhalb des Intervalls liegen, in dem sich die wahrscheinliche Risikoerhöhung befindet, d.h. konsistent mit den vorliegenden Ergebnissen ist.

## **Ausblick**

Die vorliegenden ersten Ergebnisse sind als Nachweis zu verstehen, dass es gelungen ist, im Rahmen eines neuerlichen Follow-up die Datenbasis der Kohorte zu vervollständigen und die Voraussetzungen für einen Mortalitätsvergleich mit der Allgemeinbevölkerung zu schaffen. Die Resultate unterstützen die bisher im internen Vergleich erzielten Ergebnisse. Eine Weiterführung der Auswertungen erfolgt mit institutionellen Mitteln des DKFZ.

Diese wird Latenzzeitbetrachtungen einschließen, unter Hinzuziehung der entsprechenden Fachleute die verfügbaren strahlenbiologischen Daten berücksichtigen und Überlebenszeitanalysen beinhalten. Außerdem werden weitere Einzellokalisationen genauer analysiert sowie der in der Mortalität ebenfalls stark erhöhte Bereich der gutartigen Neubildungen und Neubildungen unbekanntes Charakters im einzelnen untersucht.

## Literatur

- Breslow N.E., Day N.E. Statistical Methods in Cancer Research. Vol II - The design and analysis of cohort studies. IARC Scientific Publ. No. 82. IARC Press, Lyon 1987.
- Kaick van G, Bahner ML, Liebermann D, Lührs H, Wesch H. Thorotrast-induzierte Tumoren der Leber. Ergebnisse der Deutschen Thorotraststudie. *Radiologe* 39:643-651; 1999.
- Kaick van G, Dahlheimer A, Hornik S, Kaul A, Liebermann D, Lührs H, Spiethoff A, Wegener K, Wesch H. The German Thorotrast Study: Recent Results and Assessment of Risks. *Radiation Research* 152:S64-S71; 1999.
- Kaick van G, Wesch H. Thorotrast induced liver cancer: Update of the German Thorotrast study. *Kerntechnik* 64:1-2; 1999.
- Kaick van G, Wesch H, Liebermann D, Lührs H, Kaul A. Risks from Thorotrast incorporation in humans. *Numéro spécial de Radioprotection* 32:C1-339-C1-342; 1997.
- Kaick van G, Wesch H, Lührs H, Liebermann D, Kaul A. Der Preis des Fortschritts-Spätfolgen nach intravasaler Anwendung des früheren Röntgenkontrastmittels "Thorotrast". *Radiologe* 1(35):55; 1995.
- Kaick van G, Wesch H, Lührs H, Liebermann D, Kaul A. Epidemiological results and dosimetric calculations - an update of the German Thorotrast study. In: *Health Effects of Internally Deposited Radionuclides*. Edt. Kaick van, G. EUR 15877 EN:171-175; 1995. ECSC-EC-EAEC, Brüssel.
- Lührs H, Liebermann D, Wesch H, Kaick van G. Therapeutic results of Thorotrast patients with primary liver cancer. In: *Health Effects of Internally Deposited Radionuclides*. Edt. Kaick van, G. EUR 15877 EN:267-270; 1995. ECSC-EC-EAEC, Brüssel.
- Rittgen W., Becker N. SMR-Analysis of Historical Follow-up Studies with Missing Death Certificates. *Biometrics* 56: 1164 – 1169, 2000.
- Wegener K, Spiethoff A, Wesch H, Hanisch E. Translocation of Thorotrast in the body. In: *Health Effects of Internally Deposited Radionuclides*. Edt. Kaick van, G. EUR 15877 EN:87-90; 1995. ECSC-EC-EAEC, Brüssel.

# **Anhang**

## **Tabellen**

**Tabelle 1: Zustand der Gesamtkohorte vor Beginn des Follow-up im Jahr 2004**

	<b>Fälle</b>	<b>Kontrollen</b>	<b>Gesamt</b>	
	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Lebend	13	190	203	4,8
Verstorben	2309	1694	4003	94,9
Amtliche Todesbescheinigung vorhanden	2107	1437	3544	88,5
<i>davon bereits verschlüsselt</i>	<i>1877</i>	<i>1345</i>	<i>3222</i>	<i>90,9</i>
Auskunft v. Angehörigen etc.	202	257	459	11,5
<i>davon bereits verschlüsselt</i>	<i>154</i>	<i>206</i>	<i>360</i>	<i>78,4</i>
Verbleib bisher nicht zu ermitteln	4	6	10	0,2
<b>Gesamt</b>	<b>2326</b>	<b>1890</b>	<b>4216</b>	<b>100,0</b>

**Tabelle 2: Zustand der Gesamtkohorte nach Beendigung des Follow-up**

	<b>Fälle</b>	<b>Kontrollen</b>	<b>Gesamt</b>	
	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Lebend</b>	9	151	160	3,8
<i>Männer</i>	6	99	105	
<i>Frauen</i>	3	52	55	
<b>Verstorben</b>	2313	1733	4046	96,0
<i>Männer</i>	1709	1305	3014	
<i>Frauen</i>	604	428	1032	
Amtliche Todesbescheinigung vorhanden	2129	1512	3641	90,0
Auskunft v. Angehörigen etc.	13	19	32	0,8
Keine Todesursache vorhanden	171	202	373	9,2
<b>Verbleib bisher nicht zu ermitteln</b>	4	6	10	0,2
<i>Männer</i>	2	4	6	
<i>Frauen</i>	2	4	6	
<b>Gesamt</b>	2326	1890	4216	100,0
<i>Männer</i>	1717	1408	3125	74,0
<i>Frauen</i>	609	482	1091	26,0

**Tabelle 3: Altersstruktur der Gesamtkohorte bei Expositionsbeginn und Beobachtungsende sowie Anzahl der Todesfälle nach Alter für alle Todesursachen und bösartige Neubildungen / Männer**

Altersgruppe	Thorotrast-exponierte Gruppe				Kontrollgruppe			
	Expositionsbeginn	Beobachtungsende	Alle Todesursachen	Bösartige Neubildungen	Expositionsbeginn	Beobachtungsende	Alle Todesursachen	Bösartige Neubildungen
< 15 Jahre	67	1	1	0	62	1	1	0
15-19	129	2	2	0	85	12	12	1
20-24	287	17	17	1	201	27	27	0
25-29	248	25	25	2	177	30	30	1
30-34	222	41	41	3	182	30	30	0
35-39	202	51	51	12	153	47	47	1
40-44	197	65	65	10	159	43	43	1
45-49	153	143	143	28	132	67	65	6
50-54	86	194	194	67	89	88	88	22
55-59	79	241	241	90	82	137	136	21
60-64	26	280	280	120	45	161	157	26
65-69	17	267	267	94	25	153	141	41
70-74	4	175	173	62	11	185	174	41
75-79	0	141	138	39	5	177	155	25
80-84	0	59	56	13	0	151	124	17
85 und darüber	0	15	15	2	0	99	75	8
Gesamt	1717	1717	1709	543	1408	1408	1305	211

**Tabelle 4: Altersstruktur der Gesamtkohorte bei Expositionsbeginn und Beobachtungsende sowie Anzahl der Todesfälle nach Alter für alle Todesursachen und bösartige Neubildungen / Frauen**

Altersgruppe	Thorotrast-exponierte Gruppe				Kontrollgruppe			
	Expositionsbeginn	Beobachtungsende	Alle Todesursachen	Bösartige Neubildungen	Expositionsbeginn	Beobachtungsende	Alle Todesursachen	Bösartige Neubildungen
< 15 Jahre	35	3	3	0	24	0	0	0
15-19	47	5	5	0	25	0	0	0
20-24	60	6	6	0	40	3	3	0
25-29	54	11	11	4	37	10	10	0
30-34	83	10	10	1	57	10	10	0
35-39	91	20	20	4	54	11	11	3
40-44	64	24	23	7	72	18	18	1
45-49	89	50	50	15	56	30	30	4
50-54	48	53	53	13	50	35	35	7
55-59	22	67	67	21	32	41	39	8
60-64	11	83	81	27	20	53	48	11
65-69	3	86	85	23	6	60	57	15
70-74	2	78	78	25	6	55	49	14
75-79	0	64	63	15	3	62	52	9
80-84	0	37	37	9	0	51	35	5
85 und darüber	0	12	12	1	0	43	31	3
Gesamt	609	609	604	165	482	482	428	80

**Tabelle 5: Vergleich der Gesamtkohorte mit der Allgemeinbevölkerung auf der Grundlage aller bekannten Todesursachen: Todesursachengruppen / Männer**

Todesursachen	ICD-10	ICD-9	Thorotrast-exponierte Gruppe				Kontrollgruppe			
			O	E	SMR	95 % KI	O	E	SMR	95 % KI
Gesamtsterblichkeit	A00-Z99	001-999	1709	596,1	286,7	273,4-300,6	1305	852,9	153,0	144,9-161,5
Infektiöse Krankheiten	A00-B99	001-139	17	15,5	109,8	68,2-176,6	24	16,4	146,8	98,4-219,0
Bösartige Neubildungen	C00-C97	140-208	542	136,0	398,4	366,2-433,4	211	193,7	108,9	95,2-124,6
Gutartige Neubildungen u. Neubild. unbek. Charakt.	D00-D48	210-239	64	5,7	1115,8	873,4-1425,6	22	7,3	300,4	197,8-456,2
Stör. D. Blutes, d. Drüsen, Ernähr.- u. Stoffw.krht	D50-E90	240-289	50	14,7	341,1	258,5-450,1	67	20,4	328,4	258,5-417,3
Psychiatrische Krankheiten	F00-F99	290-319	3	3,1	95,4	30,8-295,7	6	4,2	142,5	64,0-317,2
Krankheiten des Nervensystems und der Sinnesorg.	G00-H95	320-389	95	8,1	1169,4	956,4-1429,9	56	11,4	493,3	379,6-641,0
Krankheiten des Kreislaufsystems	I00-I99	390-459	363	241,9	150,1	135,4-166,3	397	380,3	104,4	94,6-115,2
Krankheiten der Atmungsorgane	J00-J99	460-519	48	43,1	111,4	84,0-147,8	82	68,4	120,0	96,6-148,9
Krankheiten der Verdauungsorgane	K00-K93	520-579	263	41,0	641,4	568,3-723,7	62	48,8	127,1	99,1-163,0
Krankheiten der Harn- und Geschlechtsorgane	N00-N99	580-629	20	14,5	138,2	89,2-214,2	29	20,4	142,0	98,7-204,3
Krankheiten der Haut und des Unterhautzellgewebes	L00-M99	680-739	3	2,0	151,8	49,0-470,7	3	2,6	116,8	37,7-362,2
Angeborene Fehlbildungen, Chromosomenanomalien	Q00-Q99	740-759	1	0,4	276,1	38,9-1959,8	0	0,3		
Mangelhaft bezeichnete Todesursachen	R00-R99	780-799	152	17,7	860,6	734,1-1008,9	216	28,1	769,8	673,7-879,6
Unnatürliche Todesursachen	S00-T98	800-999	88	52,5	167,7	136,1-206,7	130	50,7	256,2	215,7-304,2

**Tabelle 6: Vergleich der Gesamtkohorte mit der Allgemeinbevölkerung auf der Grundlage aller bekannten Todesursachen: Todesursachengruppen / Frauen**

Todesursachen	ICD-10	ICD-9	Thorotrast-exponierte Gruppe				Kontrollgruppe			
			O	E	SMR	95 % KI	O	E	SMR	95 % KI
Gesamtsterblichkeit	A00-Z99	001-999	604	156,1	386,8	357,2-418,9	428	202,3	211,6	192,4-232,6
Infektiöse Krankheiten	A00-B99	001-139	9	2,1	426,1	221,7-818,9	11	2,3	478,1	264,8-863,4
Bösartige Neubildungen	C00-C97	140-208	165	41,8	394,8	338,9-459,8	80	45,9	174,1	139,8-216,8
Gutartige Neubildungen u. Neubild. Unbek. Charakt.	D00-D48	210-239	53	2,1	2579,4	1970,6-3376,4	6	2,1	281,1	126,3-625,7
Stör. D. Blutes, d. Drüsen, Ernähr.- u. Stoffw.krht	D50-E90	240-289	32	6,2	520,0	367,8-735,4	28	7,2	386,3	266,7-559,4
Psychiatrische Krankheiten	F00-F99	290-319	0	0,8			2	1,1	183,9	46,0-735,3
Krankheiten des Nervensystems und der Sinnesorg.	G00-H95	320-389	38	2,5	1495,0	1087,8-2054,6	26	3,0	865,2	589,1-1270,7
Krankheiten des Kreislaufsystems	I00-I99	390-459	123	67,1	183,4	153,7-218,8	133	97,6	136,3	115,0-161,6
Krankheiten der Atmungsorgane	J00-J99	460-519	17	7,3	231,8	144,1-372,8	20	11,0	181,2	116,9-280,9
Krankheiten der Verdauungsorgane	K00-K93	520-579	73	9,3	783,7	623,1-985,8	24	10,5	228,6	153,2-341,0
Krankheiten der Harn- und Geschlechtsorgane	N00-N99	580-629	5	3,3	149,7	62,3-359,6	8	3,6	224,8	112,4-449,6
Krankheiten der Haut und des Unterhautzellgewebes	L00-M99	680-739	2	1,0	194,0	48,5-775,6	3	1,2	246,5	79,5-764,2
Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett	O00-O99	630-676	1	0,6	176,3	24,8-1251,9	1	0,4	268,3	37,8-1904,6
Mangelhaft bezeichnete Todesursachen	R00-R99	780-799	66	4,6	1431,9	1124,9-1822,6	57	8,6	664,3	512,4-861,2
Unnatürliche Todesursachen	S00-T98	800-999	20	7,3	274,3	177,0-425,2	29	7,7	377,2	262,2-542,9

**Tabelle 7: Vergleich der Gesamtkohorte mit der Allgemeinbevölkerung: Bösartige Neubildungen / Männer**

Bösartige Neubildungen	ICD-10	ICD-9	Thorotrast-exponierte Gruppe				Kontrollgruppe			
			O	E	SMR	95 % KI	O	E	SMR	95 % KI
Lippe, Mundhöhle und Pharynx	C00-C14	140-149	6	1,8	330,4	148,4-735,3	3	2,6	114,3	36,9-354,3
Verdauungsorgane	C15-C26	150-159	331	53,7	616,4	553,5-686,5	87	75,2	115,6	93,7-142,7
Ösophagus	C15	150	5	2,8	178,1	74,1-428,0	6	4,0	149,2	67,0-332,1
Magen	C16	151	25	24,9	100,2	67,7-148,3	34	31,8	106,9	76,4-149,6
Dünndarm, Kolon	C17, C18	152, 153	4	8,3	48,1	18,1-128,2	19	13,6	139,2	88,8-218,3
Rektum	C19-C21	154	6	6,3	94,8	42,6-211,1	8	9,0	89,0	44,5-178,0
Leber u. intrahepatische Gallenwege	C22	155	238	1,4	16694,9	14703,0-18956,6	6	2,5	237,6	106,7-528,8
Gallenblase u. extrahepatische Gallenwege	C23-C24	156	34	2,1	1656,1	1183,3-2317,8	6	3,0	200,4	90,0-446,1
Bauchspeicheldrüse	C25	157	15	5,2	288,4	173,9-478,4	4	7,6	52,9	19,9-141,0
Bauchfell u. Retroperitoneum	C48	158	1	0,5	199,9	28,2-1419,5	1	0,6	177,1	24,9-1257,2
Verdauungssystem n. n. bez.	C26	159	3	0,5	620,7	200,2-1924,7	3	1,0	309,6	99,8-959,8
Atmungs- und intrathorakale Organe	C30-C39, C45	160-165	53	38,8	136,6	104,4-178,8	51	51,5	99,0	75,2-130,2
Kehlkopf	C32	161	6	1,8	338,8	152,2-754,0	2	2,3	85,8	21,4-342,9
Trachea, Bronchien, Lunge	C33-C34	162	42	36,8	114,1	84,3-154,4	49	48,7	100,7	76,1-133,2
Rippenfell	C38, C45	163	5	1,0	512,1	213,2-1230,4	0	1,2		
Knochen, Bindegewebe, Haut, Brustdrüse	C40-C44, C46- C47, C49-C50	170-175	7	3,1	224,6	107,1-471,2	5	3,9	127,6	53,1-306,5
Knochen u. Gelenkknorpel	C40-C41	170	7	1,1	636,4	303,4-1335,0	3	1,2	256,1	82,6-794,0
Bindegewebe u. a. Weichteilgewebe	C49	171	0	0,3			1	0,4	228,4	32,2-1621,5
Melanom	C43	172	0	1,2			1	1,4	72,2	10,2-512,5
Harn- und Geschlechtsorgane	C60-C68	179-189	29	10,8	268,7	186,7-386,6	29	23,5	119,3	82,4-172,8
Prostata	C61	185	18	8,8	204,7	129,0-324,9	18	18,6	96,8	61,0-153,6
Hoden	C62	186	1	0,5	189,1	26,6-1342,7	0	0,5		
Harnblase	C67	188	5	5,2	97,0	40,4-233,2	3	8,4	35,8	11,6-111,1
Niere	C64-C66, C68	189	5	4,1	122,9	51,1-295,2	8	5,6	143,1	71,6-286,2

Tabelle 7: Vergleich der Gesamtkohorte mit der Allgemeinbevölkerung: Bösartige Neubildungen / Männer

## Fortsetzung

Bösartige Neubildungen	ICD-10	ICD-9	Thorotrast-exponierte Gruppe				Kontrollgruppe			
			O	E	SMR	95 % KI	O	E	SMR	95 % KI
Sonstige	C69-C80	190-199	59	12,0	490,4	379,9-632,9	23	16,3	141,3	93,9-212,6
Gehirn und n. n. bez. Nervensystem	C70-C72	191-192	19	2,0	932,9	595,1-1462,6	7	2,4	295,5	140,9-619,9
Schilddrüse	C73	193	1	0,5	207,3	29,2-1471,8	0	0,6		
Endokrine Drüsen	C74, C75	194	3	0,2	1562,0	503,8-4843,0	1	0,2	456,3	64,3-3239,7
Mangelhaft bez. Lokalisation	C76	195	6	1,3	446,6	200,6-994,0	7	1,6	435,1	207,4-912,6
Ohne Lokalisation	C80	199	30	4,5	669,3	468,0-957,3	8	7,5	106,7	53,4-213,3
Lymphatisches und hämatopoetisches System	C81-C96	200-208	46	8,3	555,8	416,3-742,0	11	11,3	97,2	53,8-175,5
Lymphat. System (Lympho-, Retikulosarkom, Sonstige)	C82-C85; C96	200,202	7	1,6	440,8	210,1-924,7	3	2,5	118,6	38,2-367,7
M. Hodgkin	C81	201	1	1,5	68,5	9,7-486,6	1	1,4	72,0	10,1-511,4
Multiples Myelom u. immunprolif. Neubild.	C88, C90	203	6	1,3	463,6	208,3-1031,9	1	2,0	49,6	7,0-352,0
Lymphatische Leukämie	C91	204	2	1,2	172,2	43,1-688,4	1	1,9	53,8	7,6-382,0
Myeloische Leukämie	C92	205	11	1,6	674,9	373,7-1218,6	2	2,2	89,2	22,3-356,7
Monozytäre Leukämie	C93	206	3	0,1	3875,1	1249,8-12015,3	1	0,1	998,9	140,7-7091,3
Sonstige näher bezeichnete Leukämien	C94	207	1	0,1	1532,3	215,8-10878,2	0	0,1		
N. N. bezeichnete Leukämie	C95	208	15	1,1	1330,3	802,0-2206,7	2	1,5	129,4	32,4-517,3
Primärtumoren an multiplen Lokalisationen	C97	199	11	-	-	-	2	-	-	-
<b>Gesamt</b>	C00-C97	140-208	542	136,0	398,4	366,2-433,4	211	193,7	108,9	95,2-124,6

**Tabelle 8: Vergleich der Gesamtkohorte mit der Allgemeinbevölkerung: Bösartige Neubildungen / Frauen**

Bösartige Neubildungen	ICD-10	ICD-9	Thorotrast-exponierte Gruppe				Kontrollgruppe			
			O	E	SMR	95 % KI	O	E	SMR	95 % KI
Lippe, Mundhöhle und Pharynx	C00-C14	140-149	2	0,2	977,5	244,5-3908,5	1	0,3	387,1	54,5-2747,9
Verdauungsorgane	C15-C26	150-159	75	15,6	479,5	382,4-601,3	25	18,4	135,8	91,8-201,0
Ösophagus	C15	150	4	0,3	1473,3	552,9-3925,6	0	0,4		
Magen	C16	151	8	5,7	140,7	70,4-281,3	10	6,4	155,6	83,7-289,2
Dünndarm, Kolon	C17, C18	152, 153	2	3,2	61,9	15,5-247,7	4	4,0	99,7	37,4-265,7
Rektum	C19-C21	154	2	1,8	112,2	28,1-448,8	2	2,0	101,8	25,5-407,1
Leber u. intrahepatische Gallenwege	C22	155	41	0,3	12680,2	9336,6-17221,3	2	0,5	438,5	109,7-1753,3
Gallenblase u. extrahepatische Gallenwege	C23-C24	156	7	1,7	411,3	196,1-862,8	2	1,9	106,9	26,7-427,3
Bauchspeicheldrüse	C25	157	3	1,4	208,6	67,3-646,8	3	1,8	164,1	52,9-508,9
Bauchfell u. Retroperitoneum	C48	158	2	0,3	673,6	168,5-2693,5	0	0,3		
Verdauungssystem n. n. bez.	C26	159	6	0,2	3295,7	1480,6-7335,9	2	0,3	657,0	164,3-2626,9
Atmungs- und intrathorakale Organe	C30-C39, C45	160-165	7	2,0	352,9	168,2-740,2	6	2,4	247,6	111,3-551,2
Kehlkopf	C32	161	0	0,1			0	0,1		
Trachea, Bronchien, Lunge	C33-C34	162	6	1,9	317,2	142,5-706,0	6	2,3	262,6	117,8-583,6
Rippenfell	C38, C45	163	1	0,2	481,6	67,8-3419,1	0	0,2		
Knochen, Bindegewebe, Haut, Brustdrüse	C40-C44, C46- C47, C49-C50	170-175	15	8,4	179,5	108,2-297,8	15	8,5	176,0	106,1-291,9
Knochen u. Gelenknorpel	C40-C41	170	3	0,3	1041,1	335,8-3228,2	1	0,3	360,6	50,8-2560,0
Bindegewebe u. a. Weichteilgewebe	C49	171	2	0,1	2171,5	543,1-8682,7	0	0,1		
Melanom	C43	172	1	0,3	292,3	41,2-2075,1	0	0,4		
Brust	C50	174	9	6,4	140,8	73,3-270,6	14	6,6	210,7	124,8-355,8
Harn- und Geschlechtsorgane	C51-C68	179-189	11	1,6	686,0	379,9-1238,8	16	2,1	753,3	461,5-1229,7
Gebärmutterhals	C53	180	3	1,5	194,1	62,6-601,8	4	1,3	312,3	117,2-832,2
Gebärmutter, -körper	C54-C55	182	2	2,7	73,4	18,4-293,5	6	2,6	233,8	105,0-520,3
Eierstöcke	C56	183	3	2,9	105,2	33,9-326,2	4	2,9	140,2	52,6-373,7
n. n. bez. weibl. Geschlechtsorgane	C57	184	0				1	1,4	69,1	9,7-490,3
Harnblase	C67	188	2	0,5	376,5	94,1-1505,3	1	0,7	136,8	19,3-971,1
Niere	C64-C66, C68	189	1	0,8	124,5	17,5-884,1	0	0,9		

**Tabelle 8: Vergleich der Gesamtkohorte mit der Allgemeinbevölkerung: Bösartige Neubildungen / Frauen**

**Fortsetzung**

Bösartige Neubildungen	ICD-10	ICD-9	Thorotrast-exponierte Gruppe				Kontrollgruppe			
			O	E	SMR	95 % KI	O	E	SMR	95 % KI
Sonstige	C69-C80	190-199	41	3,7	1119,8	824,5-1520,9	9	4,3	211,7	110,2-406,9
Gehirn und n. n. bez. Nervensystem	C70-C72	191-192	17	0,5	3319,6	2063,7-5340,0	1	0,5	184,8	26,0-1312,1
Schilddrüse	C73	193	2	0,3	637,4	159,4-2548,7	1	0,3	297,1	41,8-2109,2
Mangelhaft bez. Lokalisation	C76	195	6	0,5	1152,9	518,0-2566,4	3	0,5	574,3	185,2-1780,6
Ohne Lokalisation	C80	199	16	1,5	1097,3	672,2-1791,1	4	2	204,9	76,9-546,1
Lymphatisches und hämatopoetisches System	C81-C96	200-208	11	2,2	503,8	279,0-909,7	6	2,5	240,6	108,1-535,5
Lymphat. System (Lympho-, Retikulosarkom, Sonstige)	C82-C85, C96	200,202	2	0,4	522,5	130,7-2089,4	1	0,5	184,0	25,9-1306,1
M. Hodgkin	C81	201	0	0,3			1	0,2	403,2	56,8-2862,4
Multiples Myelom u. immunprolif. Neubild.	C88, C90	203	1	0,4	252,1	35,5-1789,7	1	0,5	197,9	27,9-1405,0
Lymphatische Leukämie	C91	204	1	0,2	415,7	58,5-2950,9	1	0,3	311,1	43,8-2208,3
Myeloische Leukämie	C92	205	5	0,5	993,1	413,4-2386,1	2	0,6	360,8	90,2-1442,9
Monozytäre Leukämie	C93	206	1	0,0	4094,0	576,7-29064,9	0	0,0		
Sonstige näher bezeichnete Leukämien	C94	207	0	0,0			0	0,0		
N. N. bezeichnete Leukämie	C95	208	1	0,4	283,6	39,9-2013,2	0	0,4		
Primärtumoren an multiplen Lokalisationen	C97	199	3	-	-	-	2	-	-	-
<b>Gesamt</b>	<b>C00-C97</b>	<b>140-208</b>	<b>165</b>	<b>41,8</b>	<b>394,8</b>	<b>338,9-459,8</b>	<b>80</b>	<b>45,9</b>	<b>174,1</b>	<b>139,8-216,8</b>

**Tabelle 9: T/K-Verhältnis des prozentualen Anteils der Tumoren in der Thorotrast- und Kontrollgruppe sowie Faktor, um den die Sterblichkeit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht ist**

Krankheit / Todesursache	T/K-Verhältnis <sup>1</sup>	Mortalitätserhöhung um Faktor (Konfidenzintervall)	
		Männer <sup>2</sup>	Frauen <sup>3</sup>
Primärer Lebertumor	122,9	167,0 (147,0 – 189,6)	126,8 (93,4 – 172,2)
Gallenblase und Gallenwege	4,9	16,6 (11,8 – 23,2)	4,1 (2,0 – 8,6)
Pankreas	2,4	2,9 (1,7 – 4,8)	2,1 (0,7 – 6,5)
Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)	2,4	4,4 (2,1 – 9,2)	2,6 (1,3 – 20,9)
Multiples Myelom (MM)	4,1	4,6 (2,1 – 10,3)	2,5 (0,4 – 17,9)
Osteosarkom	3,2	6,4 (3,0 – 13,4)	10,4 (3,4 – 32,3)

<sup>1</sup> Quelle: van Kaick et al. (1999), Tabelle 3

<sup>2</sup> Quelle: Tabelle 7

<sup>3</sup> Quelle: Tabelle 8