



Bundesministerium
für Umwelt, Naturschutz
und Reaktorsicherheit

SCHRIFTENREIHE REAKTORSICHERHEIT UND STRAHLENSCHUTZ

**RADIOLOGISCHE ERFASSUNG, UNTERSUCHUNG UND
BEWERTUNG BERGBAULICHER ALTLASTEN -
GESUNDHEITLICHE BEWERTUNG**

BMU - 2005-652



WIR STEuern UM AUF ERNEUERBARE ENERGIEN.

BMU – 2005-652

**„Radiologische Erfassung, Untersuchung und Bewertung
bergbaulicher Altlasten – Gesundheitliche Bewertung“**

Dr. Horst Wesch, Dr. Andreas Eisenmenger
(Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg)

Prof. Dr. Klaus-Michael Müller, Dr. Thorsten Wiethege
(Institut für Pathologie der Ruhr-Universität Bochum an den
Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil Bochum)

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: 2005

Inhaltsverzeichnis

I.	FORSCHUNGSVORHABEN „RADIOLOGISCHE ERFASSUNG, UNTERSUCHUNG UND BEWERTUNG BERGBAULICHER ALTLASTEN - GESUNDHEITLICHE BEWERTUNG TEILPROJEKT: PATHOLOGIE	1
I.1.	Aufgabenstellung und Zielsetzung	1
I.1.1.	Projekt ‘Radiologische Erfassung, Untersuchung und Bewertung bergbaulicher Altlasten; Gesundheitliche Bewertung’	1
I.1.2.	Teilprojekt ‘Pathologie’	1
I.1.3.	Aufgabenstellung	2
I.2.	Voraussetzungen	3
I.3.	Planung und Ablauf	4
I.4.	Wissenschaftlich-technischer Stand	7
I.4.1.	Bergarbeiterstudien	7
I.4.2.	Pathologisch-anatomische Befunde bei bösartigen Lungentumoren	9
I.4.3.	Molekulargenetische Befunde an bösartigen Lungentumoren	10
I.4.4.	Kausalfaktoren bei der Lungentumorentstehung	11
I.5.	Zusammenarbeit mit anderen Einrichtungen oder Institutionen	13
II.	ERGEBNISBERICHT	14
II.1.	Einleitung	14
II.1.1.	Uranbergbau in Thüringen und Sachsen	14
II.1.2.	Geschichte des Zentralen Pathologischen Instituts (ZPI) der Wismut	16
II.1.3.	Zentrale Betreuungsstelle Wismut (ZeBWis)	18
II.1.4.	Schadstoffe des Grubenmilieus	19
II.1.4.1.	Nichtradioaktive Belastung	20
II.1.4.2.	Radioaktive Belastung	23
II.1.5.	Lungentumoren	29
II.1.5.1.	Epidemiologie & Ätiologie	30
II.1.5.2.	Histologische Klassifikation	31
II.1.5.3.	Nicht-kleinzellige Karzinome	34
II.1.5.3.1.	Plattenepithelkarzinome	34
II.1.5.3.2.	Adenokarzinome	35
II.1.5.3.3.	Großzellige Karzinome	36
II.1.5.4.	Kleinzellige Karzinome	37
II.1.5.4.1.	Makroskopische Befunde	37
II.1.5.4.2.	Mikroskopische Befunde	38
II.1.5.4.3.	Histogenetische Aspekte	39
II.1.5.5.	Immunhistochemische Untersuchungen	40
II.1.5.6.	Genetik bösartiger Lungentumoren	41
II.1.5.7.	p53 Tumorsuppressorgen	48
II.1.5.8.	Beruflich bedingte Lungentumoren	52
II.1.5.9.	Silikose und bösartige Lungentumoren	55
II.1.5.9.1.	Wissenschaftliche Aspekte	55
II.1.5.9.2.	Versicherungsmedizinische Aspekte	56
II.1.6.	Mesotheliome	57
II.1.7.	Extrapulmonale Tumoren	58
II.2.	Material und Methoden	61
II.2.1.	Archiv Stollberg	61
II.2.1.1.	Sektionsmaterial	61

II

II.2.1.2.	Sektionsprotokolle und Sektionsbücher	64
II.2.1.2.1	Erfassung der Basisdaten und Diagnosen der Sektionsprotokolle	65
II.2.1.2.2	Umsetzung ICD 8 auf ICD 9	66
II.2.1.2.3	Validierung der erfassten Basisdaten und Diagnosen	67
II.2.2.	Arbeitsanamnesen und Belastungsdaten	68
II.2.2.1.	Feststellung Wismut-Zugehörigkeit	68
II.2.2.2.	Strahlung	69
II.2.2.3.	Quarz, Staub und Arsen	71
II.2.2.4.	Rauchen	72
II.2.3.	Pathologie	72
II.2.3.1.	Diagnosenüberprüfung - Pilotstudie	72
II.2.3.2.	Referenzpathologie der Lungentumoren	73
II.2.3.3.	Nachklassifizierung der Lebertumoren	74
II.2.3.4.	Immunhistochemie	74
II.2.3.5.	Kooperation mit dem Deutschen Mesotheliomregister	76
II.2.4.	Molekularbiologie	77
II.2.5.	Schadstoffanalytik	77
II.2.5.1.	Neutronen-Aktivierungsanalyse	77
II.2.5.1.1	Probenvorbereitung	78
II.2.5.1.2	Bestrahlung	79
II.2.5.1.3	Zeitschema der Bestrahlung, Radiochemie und Messung	80
II.2.5.1.4	Qualitätssicherung	80
II.2.5.1.5	Radiochemisches Abtrennverfahren	80
II.2.5.2.	EDX	83
II.2.6.	Studiendatenbank und Auswertung der Daten	86
II.2.6.1.	Aufbau Datenbank	86
II.2.6.2.	Auswertung der Daten	89
II.3.	Ergebnisse	93
II.3.1.	Archiv	93
II.3.1.1.	Übersicht Basisdaten	93
II.3.1.2.	Berufsanamnesen	95
II.3.1.3.	Basisdaten der Auswertekollektive unter Berücksichtigung der Berufsanamnesen	98
II.3.1.3.1	Aufteilung der Geburtsjahrgänge im Sektionsarchiv	98
II.3.1.3.2	Mittleres Todesalter in den Auswertekollektiven	100
II.3.1.3.3	Mittlere Belastung durch Radon, Radon-Folgeprodukte (WLM) und langlebige Radionuklide (kBq U-238) in den Auswertekollektiven	104
II.3.1.3.4	Raucheranamnesen	108
II.3.1.3.5	Sonstige Angaben in den Berufsanamnesen	109
II.3.1.4.	Validierung	111
II.3.1.4.1	Validierung der Todesursachen	111
II.3.1.4.2	ICD Validierung	112
II.3.1.4.3	Vergleich des Sektionsarchivs mit der BfS-Studie	115
II.3.1.5.	Diagnosen	118
II.3.1.5.1	Übersicht Haupttodesursachen	118
II.3.1.5.2	Übersicht bösartiger Erkrankungen	123
II.3.1.5.3	Nicht bösartige Lungenerkrankungen	128
II.3.1.5.3.1	Silikose	128
II.3.1.5.3.2	Tuberkulose	129

III

II.3.1.5.4	Auswertung Lungentumoren	130
II.3.1.5.4.1	Lungentumoren in Abhängigkeit der Dosis durch Radon und Radon-Folgeprodukte (WLM)	134
II.3.1.5.4.2	Lungentumoren in Abhängigkeit von langlebigen Radionukliden (LRN)	137
II.3.1.5.4.3	Lungentumoren in Abhängigkeit von der Dosisleistung (WL)	140
II.3.1.5.4.4	Lungentumoren in Abhängigkeit von der Arsenzufuhr	143
II.3.1.5.4.5	Lungentumoren und Silikose	147
II.3.1.5.4.6	Lungentumoren und Raucherstatus	155
II.3.1.5.4.7	Lokalisation der Lungentumoren	156
II.3.1.5.5	Lebertumoren	159
II.3.1.5.6	Tumoren der oberen Atemwege (Rachen, Hals-Nasen-Kehlkopf)	164
II.3.2.	Pathologie	167
II.3.2.1.	Referenzpathologie Lungentumoren	167
II.3.2.1.1	WHO / IASLC Klassifikation der Lungentumoren	168
II.3.2.1.2	Vergleich Referenzbefunde	169
II.3.2.1.3	Auswertung führender Tumortyp	173
II.3.2.1.3.1	Basisdaten	173
II.3.2.1.3.2	Führender Tumortyp und Sterbejahr	175
II.3.2.1.3.3	Führender Tumortyp und Latenzzeit Expositionsbeginn - Tod	181
II.3.2.1.3.4	Führender Tumortyp und Strahlenbelastung	187
II.3.2.1.3.5	Führender Tumortyp und Silikose	191
II.3.2.1.3.6	Rauchen und führender Tumortyp	196
II.3.2.1.4	Referenzpathologie Silikose	196
II.3.2.2.	Referenzpathologie der Lebertumoren	199
II.3.2.3.	Energiedispersive Röntgenmikroanalyse	203
II.3.2.4.	Immunhistochemische Untersuchungen	206
II.3.2.5.	p53 Tumorsuppressorgen	208
II.3.2.6.	Schadstoffanalyse zur Frage einer erhöhten Asbestfeinstaubbelastung	210
II.3.3.	Schadstoffanalytik	219
II.3.3.1.	Analyse von Bohrstaubproben aus Schlema/Alberoda	219
II.3.3.1.1	Variabilität der Schadstoffdeposition einer Lunge	220
II.3.3.1.2	Ergebnisse der NAA-Schadstoff-Messungen im Lungengewebe exponierter Wismutbeschäftigter	223
II.4.	Diskussion	226
II.4.1.	Archiv	226
II.4.2.	Lungenerkrankungen	228
II.4.2.1.	Lungentumoren	228
II.4.2.1.1	Lungentumoren & Strahlenbelastung	228
II.4.2.1.2	Dosisleistung (WL) und Lungentumoren	234
II.4.2.1.3	Arsen und Lungentumoren	235
II.4.2.1.4	Rauchen und Lungentumoren	236
II.4.2.1.5	Referenzpathologie der Lungentumoren	237
II.4.2.1.6	Führende histomorphologische Tumortypen und Todesjahr-Kategorie	240
II.4.2.1.7	Führende histomorphologische Tumortypen und Strahlenbelastung	242
II.4.2.1.8	Lokalisation der Lungentumoren	247
II.4.2.2.	Silikose	248
II.4.2.2.1	Silikose und Lungentumor	249
II.4.2.3.	Immunhistochemische Untersuchungen	252
II.4.2.4.	Molekularbiologische Untersuchungen	253
II.4.3.	Extrapulmonale Erkrankungen	258
II.4.3.1.	Lebertumoren	259
II.4.3.2.	Rachen-, Hals-, Nasen- oder Kehlkopf-Tumoren	261
II.4.4.	Schadstoffanalytik	262
II.4.4.1.	Neutronenaktivierungsanalyse	262
II.4.4.2.	EDX	266
II.4.4.3.	Untersuchungen in Kooperation mit dem Deutschen Mesotheliomregister	268

II.5.	Zusammenfassung / Summary	271
II.6.	Literatur	278
II.7.	Anhang	289
II.7.1.	Publikationen aus dem Vorhaben 1994 – 2003	289
II.7.2.	Archiv	291
II.7.2.1.	Sektionsprotokolle	291
II.7.2.2.	Diagnosevalidierung - Programmablauf	295
II.7.3.	Pathologie	299
II.7.3.1.	Diagnosenüberprüfung – Pilotstudie	299
II.7.3.2.	Referenzpathologie Lungentumoren	300
II.7.3.3.	Lokalisation Lungentumoren	301
II.7.3.4.	Referenzpathologie Lebertumoren	302
II.7.4.	Zusammenarbeit mit anderen Einrichtungen	303
II.7.4.1.	Vorbereitende Arbeiten für Kooperationsprojekt mit dem Institut für anorganische und angewandte Chemie der Universität Hamburg	303
II.7.5.	Datenbank-Dokumentation	306

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Das Zentrale Pathologische Institut in Stollberg (um 1960).....	16
Abbildung 2	Uranzerfallsreihe mit Halbwertszeit und Zerfallsart.....	26
Abbildung 3	Schematische Darstellung der morphologisch fassbaren Differenzierungen bösartiger Lungentumoren. Auf der Basis eines genotypisch zu belegenden heterogenen Defektmusters der Tumoren zeigt sich auch mikroskopisch eine variable morphologische Heterogenität der Tumoren.....	33
Abbildung 4	Schematische Darstellung der phasenweisen Transformation regelrechter Bronchialepithelzellen als Folge einer chronischen Exposition gegenüber kanzerogenen Schadstoffen. Korrespondierend zu den morphologisch fassbaren Veränderungen Akkumulation verschiedenster genetischer Alterationen in Onko- und Tumorsuppressorgen.....	42
Abbildung 5	Mechanismus der durch die wildtyp Form des P53 Tumorsuppressorproteins induzierten Blockierung des Zellzyklus vor der S-Phase (G1 Arrest). P53wt aktiviert das waf1 Gen, das den CDK Inhibitor P21WAF kodiert. Durch die Inhibierung des Cyclin-CDK Komplexes wird eine RB Phosphorylierung verhindert. Hypophosphoryliertes RB bindet an die E2F-Transkriptionsfaktoren und inhibiert so die DNA-Synthese. Als Resultat kommt es zu einer Blockierung des Zellzyklus vor der S-Phase.....	49
Abbildung 6	Darstellung der Verteilung und des Spektrums von Mutationen des p53 Gens in bösartigen Lungentumoren im Vergleich zu anderen Organtumoren. In Bezug auf die bevorzugte Lokalisation der Mutationen ergeben sich mit Ausnahme einer signifikanten Häufung im Bereich der Codons 157, 158 und 249 bei bösartigen Lungentumoren keine auffälligen Unterschiede. Das Spektrum der bei bösartigen Lungentumoren beobachteten Mutationen unterscheidet sich als Folge der häufigen Exposition der Lungen gegenüber dem Tabakrauchinhaltsstoff Benzo(a)pyren in Bezug auf die relative Häufigkeit der G → T Transversionen deutlich von dem anderer Organtumoren. P53 Mutationen in Lungentumoren von beruflich erhöht gegenüber Radon-exponierten Patienten wurden bei der Darstellung nicht berücksichtigt. Datenherkunft: IARC p53 Human Somatic Database (R8, Juni 2003) (Olivier et al. 2002).....	51
Abbildung 7	Archiv Stollberg: Kartons mit Blöcken und histologischen Schnitten.....	61
Abbildung 8	Lungenbehälter.....	62
Abbildung 9	Archiv DKFZ.....	63
Abbildung 10	Archiv klinisches Material DKFZ.....	64
Abbildung 11	Paternosterschrank im Archiv mit Hängeordnern für Sektionsprotokolle.....	65
Abbildung 12	Gammapektrum einer Lungenprobe von 4 mg Gewicht nach 5 Minuten Bestrahlung, radiochemischer Abtrennung und 20 Minuten Messzeit (Energiebereich 0 - 2800 keV).....	82
Abbildung 13	Gammapektrum einer Lungenprobe von 4 mg Gewicht nach 5 Minuten Bestrahlung, radiochemischer Abtrennung und 20 Minuten Messzeit (Energiebereich 70 - 100 keV).....	82
Abbildung 14	Rasterelektronenmikroskop DSM 940 der Firma Zeiss mit Zusatzgerät der Firma Link Systems für die Elementanalyse.....	85
Abbildung 15	Aus den Basisdaten abgeleitete Größen.....	87
Abbildung 16	Übersicht der im Archiv des Zentralen Pathologischen Instituts (ZPI) der Wismut verfügbaren Fälle.....	93
Abbildung 17	Verteilung der Geburtsjahrskohorten für die Sektionsfälle 1957 - 1990, Todesalter > 15 Jahre, Männer.....	95
Abbildung 18	Übersicht der im Archiv des Zentralen Pathologischen Instituts (ZPI) der Wismut verfügbaren Fälle mit Berufsanamnese.....	96
Abbildung 19	Relativer Anteil der Sektionsfälle (Männer) 1957 bis 1990 nach Todesjahr und Auswertekollektiv.....	97
Abbildung 20	Prozentualer Anteil der Kollektive an den Geburtsjahrgangskohorten.....	100
Abbildung 21	Sterbealter in den Auswertekollektiven, für WLM >0 unterteilt nach WLM-Kategorien. Die Abweichungen der Gruppenmittelwerte vom Gesamtmittelwert von 62,7 Jahren ist nicht signifikant.....	103
Abbildung 22	Häufigkeit der Fälle mit verfügbaren Arbeitsanamnesen unter Berücksichtigung der WLM-Kategorie.....	104
Abbildung 23	Relativer Anteil von Verstorbenen mit einem Lungentumor nach Angaben im Sektionsbericht in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie.....	132

Abbildung 24	Relativer Anteil von Verstorbenen mit einem Lungentumor und ohne Hinweise für das Vorliegen einer Silikose nach Angaben im Sektionsbericht in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie.....	133
Abbildung 25	Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: Nicht-Wismutbeschäftigte . Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. 95% Konfidenzintervall. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie.....	135
Abbildung 26	Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: Wismutbeschäftigte ohne Exposition . Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. 95% Konfidenzintervall. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie.....	136
Abbildung 27	Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: Exponierte Wismutbeschäftigte < 50 WLM . Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. 95% Konfidenzintervall. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie.....	137
Abbildung 28	Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der Alpha-Kategorie. Referenz: Wismutbeschäftigte ohne Exposition (Alpha-Kategorie 0) . Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. 95% Konfidenzintervall. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie. Angabe des prozentualen Anteils der Lungentumoren in den Kategorien	139
Abbildung 29	Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie für die WL-Kategorien <5 WL (MW: 2,3 WL) und >= 5 WL (MW: 9,8 WL). Referenz: Wismutbeschäftigte ohne Exposition (WL 0). Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie.....	142
Abbildung 30	Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie für die Arsen-Kategorien (>0 – 50 mg, >50 – 200 mg, >200 mg). Referenz: Wismutbeschäftigte ohne Exposition. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie	147
Abbildung 31	Anteil von Lungentumoren für exponierte Wismutbeschäftigte nach WLM-Kategorien in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Silikosen	149
Abbildung 32	Lokalisation der primären bösartigen Lungentumoren auf Basis der Angaben im Sektionsbericht (N = 5.316).....	156
Abbildung 33	Makroskopisches Bild eines ausgedehnt im Bereich des linken Lungenunterlappens wachsenden primären bösartigen Lungentumors vom histomorphologischen Typ eines Adenokarzinoms. Eine sichere Bestimmung des primären Ausgangspunktes (z. B. peripher / zentral) ist nicht möglich.	158
Abbildung 34	Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lebertumor in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: Nicht-Wismutbeschäftigte. Bezugsgruppe: Todesursache HKL ohne Silikose oder Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie.....	161
Abbildung 35	Darstellung des OR für das Vorliegen eines primären bösartigen Lebertumors in Abhängigkeit von der Alpha-Kategorie. Referenz: nicht-exponierte Wismutbeschäftigte (Kollektiv 2). Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie.....	163
Abbildung 36	Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Rachen-, Hals-, Nasen- oder Kehlkopf-Tumors in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: Nicht-Wismutbeschäftigte. Bezugsgruppe: Todesursache HKL ohne Silikose oder Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie	166
Abbildung 37	Übersicht der Auswertekollektive Referenzpathologie.....	167
Abbildung 38	Darstellung der relativen Anteile der führenden histomorphologischen Tumortypen zueinander in Abhängigkeit von der Sterbejahr-Kategorie und dem Kollektiv	177
Abbildung 39	Darstellung der ORs für die führenden histomorphologischen Tumortypen in Abhängigkeit von der Sterbejahr-Kategorie und dem Kollektiv. Referenz: Sterbejahr vor 1965	180
Abbildung 40	Darstellung des OR für das Vorliegen eines bestimmten führenden histomorphologischen Tumortyps im Kollektiv 3 (exponierte Wismutbeschäftigte) in Abhängigkeit von der Expositionsbeginn-Latenzzeit-Kategorie (ELK). Referenz: ELK = 10-14,9 Jahre. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, WLM-Kategorie.....	184

VII

Abbildung 41	Darstellung des OR für das Vorliegen eines bestimmten führenden histomorphologischen Tumortyps im Kollektiv 2 (Wismutbeschäftigte ohne Exposition) in Abhängigkeit von der Wismutbeginn-Latenzzeit-Kategorie (WLK). Referenz: WLK = 10-14,9 Jahre. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, WLM-Kategorie.....	186
Abbildung 42	Darstellung des relativen Anteils der führenden histomorphologischen Tumortypen zueinander (RP ₂ -Diagnosen) in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie	188
Abbildung 43	Zusammenfassende Darstellung der ORs für das Vorliegen kleinzelliger Karzinome, Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: Wismutbeschäftigte ohne Strahlenbelastung. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie.....	191
Abbildung 44	Beispielhafte Darstellung eines für die EDX ausgewählten Areals in einer Gewebsprobe aus dem Bereich des rechten Lungenoberlappens. Lichtmikroskopisch kann perivasal eine deutlich vermehrte Deposition von Fremdstoffpartikeln dargestellt werden.....	204
Abbildung 45	Beispielhafte Darstellung eines für die EDX ausgewählten Areals in einer Gewebsprobe aus einem rechts zentral gelegenen Lymphknoten. Lichtmikroskopisch stellt sich eine vergleichsweise deutlich erhöhte Deposition von Fremdstoffpartikeln dar.	205
Abbildung 46	Beispielhafte Darstellung eines typischen EDX-Spektrums bei der Analyse von Gewebsproben ehemaliger Wismutbeschäftigter. Nachweis von Aluminium, Silizium, Phosphor, Schwefel, Calcium und Eisen.	206
Abbildung 47	Immunhistochemische Darstellung der Expression Tumor-assoziiertes Antigens (ErbB1, p53, ras) in verschiedenen primären Plattenepithelkarzinomen der Lunge von Wismutbeschäftigten. Korrespondierend zur Darstellung Tumor-assoziiertes Antigens Nachweis der Expression von Proliferations-assoziierten Antigenen (MIB1, PCNA)	208
Abbildung 48	Beispielhafte Darstellung der im Rahmen der Mutationsanalysen erhobenen Primärdaten. <i>Oben</i> : Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus- (RFLP) Analyse. Restriktion der amplifizierten DNA mit dem Enzym <i>Hae</i> III. Beim Vorliegen einer Mutation im Codon 249 keine erkennbare Restriktion der DNA (Spur 4). Erkennbare Restriktion in verschiedene kleinere Fragmente bei Vorliegen von Wildtyp DNA im Codon 249. <i>Unten</i> : Sequenzanalyse der DNA in Spur 3 (links – Wildtyp) und 4 (rechts – Mutante). C → A Mutation auf dem 3'-5' Strang, entsprechend einer G → T Mutation auf dem gegenläufigen 5'-3' Strang.	210
Abbildung 49	Schadstoffverteilungs- und -analysenmuster für Uran in einer Lunge in ng/g _{Tr}	221
Abbildung 50	Schadstoffverteilungsmuster für Uran in einer Lungenprobe in ng/g _{Tr}	221
Abbildung 51	Schadstoffverteilungs- und -analysenmuster für Uran (ng/g _{Trockenmasse}) in verschiedenen Lungenbereichen und im Tumorgewebe (grau).....	222
Abbildung 52	Schadstoffverteilungs- und -analysenmuster für Arsen (ng/g _{Trockenmasse}) in verschiedenen Lungenbereichen und im Tumorgewebe (grau).....	222
Abbildung 53	Vergleichende Darstellung des im Rahmen des Projekts ermittelten OR für die Todesursache bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. (Referenz: Nicht-Wismutbeschäftigte. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. 95% Konfidenzintervall. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie) und des relativen Risikos für die Todesursache bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Belastung nach Lubin et al. (Lubin et al. 1994).....	231
Abbildung 54	Vergleichende Darstellung des im Rahmen des Projekts ermittelten OR für die Todesursache bösartiger Lungentumor ohne Vorliegen einer Silikose nach Angaben im Sektionsbericht in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie (Referenz: Nicht-Wismutbeschäftigte. Bezugsgruppe: alle Todesursachen ohne Silikose, ohne Lebertumoren, ohne Leukämien und ohne Hals-/Nasen-/Rachen-/Kehlkopftumoren. 95% Konfidenzintervall. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie) und des relativen Risikos für die Todesursache bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Belastung nach Lubin et al. (Lubin et al. 1994).	233
Abbildung 55	Darstellung der Verteilung (<i>oben</i>) und des Spektrums (<i>unten</i>) von Mutationen des <i>p53</i> Gens in bösartigen Lungentumoren. Mutationen in Tumoren von beruflich erhöht gegenüber Radon-exponierten Patienten wurden bei der Darstellung nicht berücksichtigt. Datenherkunft: IARC <i>p53</i> Human Somatic Database (R8, Juni 2003) (Olivier et al. 2002) ..	257
Abbildung 56	Messwerte (Ist) und Erwartungswerte (Soll) der Lungenkonzentration an U-238 nach ICRP; NAA-Messwerte	264

VIII

Abbildung 57	Darstellung eines typischen Expositionsverlaufs für Uran in der Lunge nach ICRP berechnet mittels LUDEP (NRPB, GB).....	265
Abbildung 58	Aufruf des Datensatzes. Die in der Datenbank vorhandenen Stammdaten und die Todesursachen (Leichenschau und Sektion) werden angezeigt. Bei den bereits überprüften Todesursachen ist ‚richtig‘, ‚falsch‘ oder ‚unbestimmt‘ eingetragen. Die Stammdaten werden mit dem Sektionsprotokoll verglichen.....	295
Abbildung 59	Durch Doppelklick auf den zu überprüfenden ICD-Code erscheint der dazu im Programm hinterlegte Klartext.....	296
Abbildung 60	Der angezeigte Text stimmt nicht mit dem Originaltext auf dem Sektionsprotokoll überein und wird als ‚falsch‘ gekennzeichnet.....	296
Abbildung 61	Mit der Textsuche wird der Originaltext gesucht, um die korrekte Verschlüsselung zu finden.....	297
Abbildung 62	Der Text wurde gefunden und ein Vorschlag für die ICD-Codierung gemacht. Durch Anklicken von ‚Eintragen‘ wird der Vorschlag in die Datenbanktabelle übernommen.....	297
Abbildung 63	Der Vorschlag wird im Programm angezeigt. Alle mit ‚falsch‘ gekennzeichneten ICDs müssen einen Vorschlag eingetragen haben. Die mit ‚unbestimmt‘ gekennzeichneten ICDs werden nochmals von einem der Studienpathologen überprüft.....	298
Abbildung 64	Berliner-Blau-Reaktion zum lichtmikroskopischen Nachweis Eisen-haltiger Mischstäube im Lungengewebe.....	304
Abbildung 65	Vermessung eines silikotischen hyalinschwieligen Granuloms im Lungengewebe (ca. 1078 x 1437 µm) mit Kennzeichnung (Pfeile) der Gewebsareale mit einer lichtmikroskopisch darstellbar erhöhten Deposition von Mischstaubpartikeln.....	304
Abbildung 66	Mischstaubschwiele in enger räumlicher Beziehung zu Anteilen eines primären bösartigen Lungentumors. Kennzeichnung der Tumorareale (Kreis) und der lichtmikroskopisch fassbaren erhöhten Deposition von Mischstaubpartikeln (Pfeile).....	305
Abbildung 67	Kennzeichnung der lichtmikroskopisch fassbaren erhöhten Deposition von Mischstaubpartikeln (Pfeile) nach aufziehen eines ungefärbten, nicht entparaffinierten Gewebeschnitts auf einen Thermanox-Träger.....	305

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Histomorphologisch heterogene Tumoren nach der WHO / IASLC Klassifikation (Travis et al. 1999).....	32
Tabelle 2	Neuroendokrine (NE) Proliferationen und Neoplasien nach der WHO / IASLC Klassifikation Travis et al. 1999.....	40
Tabelle 3	Onkogen-Veränderungen in Lungentumoren [SCLC = kleinzellige Karzinome; NSCLC = nicht-kleinzellige Karzinome; AC = Adenokarzinome; SqCC = Plattenepithelkarzinome; gp = Glykoprotein; pp = Phosphoprotein; wt = Wildtyp].....	45
Tabelle 4	Tumorsuppressorgen Veränderungen in Lungentumoren [Erläuterungen → Tabelle 3].....	47
Tabelle 5	Häufigkeit der auf den Sektionsprotokollen codierten Diagnosen nach ICD 8. Revision und entsprechender ICD 9 Ersetzungscode für die Jahrgänge 1970 bis 1978 (Ausschnitt).....	67
Tabelle 6	Teilschritte bei der Bestimmung von Uran im Lungengewebe mit Neutronenaktivierungsanalyse.....	78
Tabelle 7	Chemische Abtrennung mit dem Ionenaustauscher Chelex 100 unter verschiedenen Bedingungen.....	81
Tabelle 8	Kurzbeschreibung der wichtigsten Tabelleninhalte der Datenbank. In jeder Tabelle ist die eindeutige Studiennummer als Verbindungsschlüssel enthalten.....	88
Tabelle 9	Sektionsfälle (Männer) nach Geburtsjahrgangskohorten und Todesjahrkohorten.....	94
Tabelle 10	Sektionsfälle (Männer) 1957 bis 1990 nach Todesjahr in den Auswertekollektiven.....	97
Tabelle 11	a-c Anzahl der Sektionsfälle in den Geburtsjahrgangs- und Todesjahr-Kategorien nach Auswertekollektiven.....	98
Tabelle 12	Mittleres Sterbealter der Sektionsfälle in den Geburtsjahr- und Todesjahr-Kategorien nach Auswertekollektiven.....	101
Tabelle 13	Anzahl (N) und Anteil der Sektionen (%) und mittleres Todesalter (Jahre) in Abhängigkeit der WLM-Kategorie.....	103
Tabelle 14	Mittelwert und Median für die Belastung durch Radon, Radon-Folgeprodukte und langlebige Radionuklide unter Berücksichtigung einer „lag-Phase“ in den WLM-Kategorien.....	105
Tabelle 15	Mittelwert, Median und Standardabweichung für Alter, Dauer der Tätigkeit und Latenzzeit in den Auswertekollektiven WLM = 0 und WLM >0.....	106
Tabelle 16	Mittelwert für Alter, Dauer der Tätigkeit und Latenzzeit im Auswertekollektiv WLM >0, aufgeteilt nach WLM-Kategorie.....	107
Tabelle 17	Mittlere Belastung durch Radon und Radonfolgeprodukte (WLM) bzw. langlebige Radionuklide (kBq U-238) in Abhängigkeit der Tätigkeitsperiode.....	108
Tabelle 18	Übersicht der verfügbaren Anamnesen zum Rauchverhalten.....	109
Tabelle 19	Raucherverhalten aufgeschlüsselt nach WLM-Kategorien.....	109
Tabelle 20	Aufteilung nach WLM-Kategorien für Personen mit Beschäftigungszeiten im Kohlebergbau vor Tätigkeitsaufnahme bei der Wismut.....	110
Tabelle 21	Beschäftigung in Sachsen und Thüringen.....	111
Tabelle 22	Ergebnis der Validierung von 200 Autopsiefällen.....	112
Tabelle 23	Ergebnis des Klartextvergleichs der ICD 9-Codierungen von 300 Fällen.....	113
Tabelle 24	Detaillierte Beschreibung der bei der Validierung gefundenen Fehler Original: Text und Codierung auf dem Sektionsprotokoll Umsetzung: automatische Codierung ICD 8 auf ICD 9 ICD 9: Text aus der WHO-Klassifikation.....	114
Tabelle 25	Ausgewählte Todesursachen der BfS-Kohortenstudie für Wismutbeschäftigte, geboren nach 1899 und verstorben vor 1991.....	116
Tabelle 26	Verteilung aller Todesfälle der BfS-Kohorte im Vergleich zu den in der vorliegenden Studie für die statistische Auswertung als Kontrollerkkrankung herangezogenen Herz-Kreislauf-Fällen auf die WLM-Kategorien der BfS-Studie.n Geburtsjahr >=1900.....	117
Tabelle 27	Vergleich der Sektionsdiagnose Lungentumor für Leichenschau und Autopsie (Männer, verstorben 1970 - 1990).....	118
Tabelle 28	Übersicht Todesursachen (nur direkt zum Tode führende Ursache) nach Angabe im Sektionsbericht in Abhängigkeit vom Kollektiv.....	120
Tabelle 29	Übersicht Basisdaten (nur direkt zum Tode führende Ursache) nach Angabe im Sektionsbericht bei exponierten Wismutbeschäftigten.....	121
Tabelle 30	Häufigkeit der Todesursache „Herz-Kreislauf-Erkrankung“ (HKL, ICD 9 390 – 459) nach Angaben im Sektionsbericht bei Verstorbenen ohne Silikose und/oder Lungentumor ..	122

Tabelle 31	Verletzungen, Vergiftungen und Unfälle als Todesursache bei exponierten Wismutbeschäftigten nach Angabe im Sektionsbericht oder nach Angabe in der Leichenschau (ICD 800 – 995).....	123
Tabelle 32	Häufigkeit bösartiger Tumoren in Abhängigkeit vom Kollektiv (alle Sektionsdiagnosen berücksichtigt; Doppeltumoren nicht berücksichtigt).....	124
Tabelle 33	Häufigkeit bösartiger Tumoren ohne Lungentumoren in Abhängigkeit vom Kollektiv (alle Sektionsdiagnosen berücksichtigt; Doppeltumoren nicht berücksichtigt).....	125
Tabelle 34	Übersicht Basisdaten für die malignen Tumoren (alle Sektionsdiagnosen berücksichtigt; Doppeltumoren nicht berücksichtigt) bei exponierten Wismutbeschäftigten.....	126
Tabelle 35	Häufigkeit bösartiger Tumoren und relativer Anteil der Tumoren im jeweiligen Auswertekollektiv in Abhängigkeit vom Kollektiv und der WLM-Kategorie.....	127
Tabelle 36	Häufigkeit des Vorliegens einer Silikose nach Angaben in den Sektionsdiagnosen in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie.....	128
Tabelle 37	Häufigkeit der Diagnose „Tuberkulose“ (ICD 010 – 018) nach Angaben im Sektionsbericht in Abhängigkeit vom Kollektiv.....	129
Tabelle 38	Häufigkeit von Lungentumoren nach Angaben im Sektionsbericht in Abhängigkeit von den Auswertekollektiven.....	130
Tabelle 39	Häufigkeit von Lungentumoren nach Angaben im Sektionsbericht bei Wismutbeschäftigten in Abhängigkeit vom Auswertekollektiv und dem Ort der Tätigkeit (Sachsen / Thüringen).....	131
Tabelle 40	Häufigkeit von Lungentumoren nach Angaben im Sektionsbericht in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie.....	132
Tabelle 41	Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: Nicht-Wismutbeschäftigte . Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie.....	134
Tabelle 42	Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: Wismutbeschäftigte ohne Exposition . Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie.....	135
Tabelle 43	Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: Exponierte Wismutbeschäftigte < 50 WLM . Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie.....	136
Tabelle 44	Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der Alpha-Kategorie. Referenz: Wismutbeschäftigte ohne Exposition (Alpha-Kategorie 0) . Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. 95% Konfidenzintervall. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie.....	138
Tabelle 45	Mittelwerte verschiedener Expositionen und Dauer der Exposition in den LRN-Kategorien (nur belastete Wismutbeschäftigte).....	139
Tabelle 46	Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WL-Kategorie. Referenz: Wismutbeschäftigte ohne Exposition. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. 95% Konfidenzintervall. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie.....	140
Tabelle 47	Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WL-Kategorie. Referenz: Wismutbeschäftigte ohne Exposition. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. 95% Konfidenzintervall. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie, WLM-Kategorie.....	140
Tabelle 48	Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie für die WL-Kategorie < 5 WL. Referenz: Wismutbeschäftigte ohne Exposition. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. 95% Konfidenzintervall. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie.....	141
Tabelle 49	Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie für die WL-Kategorie >= 5 WL. Referenz: Wismutbeschäftigte ohne Exposition. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. 95% Konfidenzintervall. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie.....	142
Tabelle 50	Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der Arsenzufuhr (mg). Referenz: Wismutbeschäftigte ohne Exposition (Arsen = 0). Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. 95% Konfidenzintervall. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie.....	143

Tabelle 51	Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der Arsenzufuhr (mg). Referenz: Wismutbeschäftigte ohne Exposition (Arsen 0). Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. 95% Konfidenzintervall. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie, WLM-Kategorie	144
Tabelle 52	Übersicht Basisdaten in den Arsenkategorien der exponierten Wismutbeschäftigten für die zur Auswertung mit logistischer Regression benutzten Fälle (nur Fälle mit positiver Arsenbelastung)	144
Tabelle 53	Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie für die Arsen-Kategorien (>0 – 50 mg, >50 – 200 mg, >200 mg). Referenz: Wismutbeschäftigte ohne Exposition. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie	146
Tabelle 54	Häufigkeit des Vorliegens von Silikosen und Lungentumoren nach Angaben in den Sektionsdiagnosen bei exponierten Wismutbeschäftigten	148
Tabelle 55	Übersicht Basisdaten getrennt nach Vorliegen einer Silikose bei exponierten Wismutbeschäftigten mit der Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor	148
Tabelle 56	Häufigkeit des Vorliegens von Silikosen nach Angaben in den Sektionsdiagnosen bei exponierten Wismutbeschäftigten in Abhängigkeit vom Vorliegen primär bösartiger Lungentumoren und von der WLM-Kategorie	149
Tabelle 57	Häufigkeit des Vorliegens von Silikosen nach Angaben in den Sektionsdiagnosen in Abhängigkeit vom Ort der Beschäftigung Sachsen und Thüringen bei exponierten Wismutbeschäftigten	150
Tabelle 58	Häufigkeit des Vorliegens eines Lungentumors nach Angaben in den Sektionsdiagnosen in Abhängigkeit vom Ort der Beschäftigung Sachsen und Thüringen bei exponierten Wismutbeschäftigten	151
Tabelle 59	Mittleres Alter bei Tod in Jahren bei exponierten Wismutbeschäftigten in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Silikose und eines Lungentumors nach Angaben in den Sektionsdiagnosen	152
Tabelle 60	Haupttodesursache bei exponierten Wismutbeschäftigten mit Silikose	153
Tabelle 61	Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie für verstorbene exponierte Wismutbeschäftigte ohne Silikose (nach Angabe in den Sektionsdiagnosen). Referenz: Wismutbeschäftigte >0 - 49 WLM. Bezugsgruppe: alle Todesursachen mit Ausnahme von Leukämien, Lebertumoren, Hals-/Nasen-/Rachen-/Kehlkopftumoren. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie	154
Tabelle 62	Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie für verstorbene exponierte Wismutbeschäftigte mit Silikose (nach Angabe in den Sektionsdiagnosen). Referenz: Wismutbeschäftigte >0 - 49 WLM. Bezugsgruppe: alle Todesursachen mit Ausnahme von Leukämien, Lebertumoren, Hals-/Nasen-/Rachen-/Kehlkopftumoren. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie	154
Tabelle 63	Häufigkeit von Lungentumoren nach Angaben im Sektionsbericht bei Wismutbeschäftigten mit Angaben zum Raucherstatus in Abhängigkeit vom Auswertekollektiv und dem Raucherstatus	156
Tabelle 64	Häufigkeit des Vorliegens eines Lebertumors (inkl. Doppeltumoren) nach Angaben im Sektionsbericht in Abhängigkeit vom Kollektiv und den WLM-Kategorien für die exponierten Wismutbeschäftigten	159
Tabelle 65	Häufigkeit der Lebertumoren in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie für „Silikotiker“ und „Nicht-Silikotiker“	160
Tabelle 66	Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lebertumor bei „Nicht-Silikotikern“ in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: Wismutbeschäftigte >=0 - <50 WLM. Bezugsgruppe: Todesursache HKL ohne Silikose oder Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie	161
Tabelle 67	Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lebertumor bei „Silikotikern“ in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: Wismutbeschäftigte >=50 - <250 WLM. Bezugsgruppe: Todesursache HKL ohne Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie	162
Tabelle 68	Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lebertumor (alle Fälle) in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: Wismutbeschäftigte >=0 - <50 WLM. Bezugsgruppe: Todesursache HKL ohne Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie, Silikose	162

Tabelle 69	Darstellung des OR für das Vorliegen eines primären bösartigen Lebertumors in Abhängigkeit von der Alpha-Kategorie. Referenz: nicht-exponierte Wismutbeschäftigte (Kollektiv 2). Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie.....	163
Tabelle 70	Häufigkeit des Vorliegens eines Rachen-, Hals-, Nasen- oder Kehlkopf-Tumors (inkl. Doppeltumoren) nach Angaben im Sektionsbericht in Abhängigkeit vom Kollektiv und den WLM-Kategorien für die exponierten Wismutbeschäftigten.....	164
Tabelle 71	Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Rachen-, Hals-, Nasen- oder Kehlkopf-Tumor für „Nicht-Silikotiker“ in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: Wismutbeschäftigte ≥ 0 - < 50 WLM. Bezugsgruppe: Todesursache HKL ohne Silikose oder Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie.....	165
Tabelle 72	Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Rachen-, Hals-, Nasen- oder Kehlkopftumor (alle Fälle) in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: Wismutbeschäftigte ≥ 0 - < 50 WLM. Bezugsgruppe: Todesursache HKL ohne Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie, Silikose.....	166
Tabelle 73	Zusammenfassung der Referenzdiagnosen (Pathologie 1 - 3) sowie der RP2- und RP3-Diagnosen in Bezug auf den führenden Tumortyp.....	170
Tabelle 74	Vergleichende Darstellung der Referenzdiagnosen der Pathologie 1 und Pathologie 2 in Bezug auf den führenden Tumortyp.....	170
Tabelle 75	Vergleichende Darstellung der Referenzdiagnosen der Pathologie 1 und Pathologie 3 in Bezug auf den führenden Tumortyp.....	171
Tabelle 76	Vergleichende Darstellung der Referenzdiagnosen der Pathologie 2 und Pathologie 3 in Bezug auf den führenden Tumortyp.....	171
Tabelle 77	Zusammenfassung der Referenzdiagnosen (Pathologie 1 - 3) sowie der RP2- und RP3-Diagnosen in Bezug auf die Diagnose kleinzelliges Karzinom vs. nichtkleinzelliges Karzinom.....	172
Tabelle 78	Vergleichende Darstellung der Referenzdiagnosen der Pathologie 1 und Pathologie 2 in Bezug auf die Diagnose kleinzelliges Karzinom vs. nichtkleinzelliges Karzinom.....	172
Tabelle 79	Vergleichende Darstellung der Referenzdiagnosen der Pathologie 1 und Pathologie 3 in Bezug auf die Diagnose kleinzelliges Karzinom vs. nichtkleinzelliges Karzinom.....	172
Tabelle 80	Vergleichende Darstellung der Referenzdiagnosen der Pathologie 2 und Pathologie 3 in Bezug auf die Diagnose kleinzelliges Karzinom vs. nichtkleinzelliges Karzinom.....	173
Tabelle 81	Zusammenstellung des Alters bei Tod in Abhängigkeit vom führenden histomorphologischen Tumortyp und vom Kollektiv (RP2-Diagnose).....	174
Tabelle 82	Zusammenstellung relevanter arbeitsanamnestischer Basisdaten für exponierte Wismutbeschäftigte in Abhängigkeit vom führenden histomorphologischen Tumortyp.....	175
Tabelle 83	Relative Anteile der führenden histomorphologischen Tumortypen in Abhängigkeit vom Kollektiv und der Sterbejahr-Kategorie.....	175
Tabelle 84	Darstellung der ORs für das Vorliegen der führenden Lungentumortypen im Kollektiv 1 (nicht Wismutbeschäftigte) in Abhängigkeit vom Sterbejahr. Referenz: < 1965 . Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie.....	178
Tabelle 85	Darstellung der ORs für das Vorliegen der führenden Lungentumortypen im Kollektiv 2 (nicht exponierte Wismutbeschäftigte) in Abhängigkeit vom Sterbejahr. Referenz: < 1965 . Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie.....	178
Tabelle 86	Darstellung der ORs für das Vorliegen der führenden Lungentumortypen im Kollektiv 3 (exponierte Wismutbeschäftigte) in Abhängigkeit vom Sterbejahr. Referenz: < 1965 . Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, WLM-Kategorie.....	179
Tabelle 87	Übersicht der absoluten Anzahl der führenden histomorphologischen Tumortypen in Abhängigkeit von der Wismutbeginn-Latenzzeit-Kategorie (Kollektiv 2; Wismutbeschäftigte ohne Exposition; WLM = 0). Bezugsgruppe: Herz-Kreislauf-Erkrankungen ohne Silikose.....	181
Tabelle 88	Übersicht der absoluten Anzahl der führenden histomorphologischen Tumortypen in Abhängigkeit von der Expositionsbeginn-Latenzzeit-Kategorie (Kollektiv 3 exponierte Wismutbeschäftigte; WLM > 0). Bezugsgruppe: Herz-Kreislauf-Erkrankungen ohne Silikose.....	182
Tabelle 89	Darstellung des OR für das Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms im Kollektiv 3 (exponierte Wismutbeschäftigte) in Abhängigkeit von der Expositionsbeginn-Latenzzeit-	

	Kategorie (ELK). Referenz: ELK = 10-14,9 Jahre. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, WLM-Kategorie ...	183
Tabelle 90	Darstellung des OR für das Vorliegen eines Adenokarzinoms im Kollektiv 3 (exponierte Wismutbeschäftigte) in Abhängigkeit von der Expositionsbeginn-Latenzzeit-Kategorie (ELK). Referenz: ELK = 10-14,9 Jahre. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, WLM-Kategorie.....	183
Tabelle 91	Darstellung des OR für das Vorliegen eines kleinzelligen Karzinoms im Kollektiv 3 (exponierte Wismutbeschäftigte) in Abhängigkeit von der Expositionsbeginn-Latenzzeit-Kategorie (ELK). Referenz: ELK = 10-14,9 Jahre. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, WLM-Kategorie ...	184
Tabelle 92	Darstellung des OR für das Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms im Kollektiv 2 (Wismutbeschäftigte ohne Exposition) in Abhängigkeit von der Wismutbeginn-Latenzzeit-Kategorie (WLK). Referenz: WLK = 10-14,9 Jahre. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, WLM-Kategorie.....	185
Tabelle 93	Darstellung des OR für das Vorliegen eines Adenokarzinoms im Kollektiv 2 (Wismutbeschäftigte ohne Exposition) in Abhängigkeit von der Wismutbeginn-Latenzzeit-Kategorie (WLK). Referenz: WLK = 10-14,9 Jahre. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, WLM-Kategorie.....	185
Tabelle 94	Darstellung des OR für das Vorliegen eines kleinzelligen Karzinoms im Kollektiv 2 (Wismutbeschäftigte ohne Exposition) in Abhängigkeit von der Wismutbeginn-Latenzzeit-Kategorie (WLK). Referenz: WLK = 10-14,9 Jahre. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, WLM-Kategorie.....	185
Tabelle 95	Darstellung der absoluten Zahl und der relativen Anteile der führenden histomorphologischen Tumortypen zueinander in Abhängigkeit vom Kollektiv	187
Tabelle 96	Darstellung der RP2-Diagnosen für den führenden histomorphologischen Tumortyp in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie bei exponierten Wismutbeschäftigten.....	188
Tabelle 97	Darstellung des OR für das Vorliegen eines kleinzelligen Karzinoms in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: Wismutbeschäftigte ohne Strahlenbelastung. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie.....	189
Tabelle 98	Darstellung des OR für das Vorliegen eines Adenokarzinoms in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: Wismutbeschäftigte ohne Strahlenbelastung. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie.....	190
Tabelle 99	Darstellung des OR für das Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: Wismutbeschäftigte ohne Strahlenbelastung. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie.....	190
Tabelle 100	Darstellung der absoluten Anzahl und der relativen Anteile für Adenokarzinom und alle anderen Todesursachen mit Ausnahme der malignen Erkrankungen: andere Lungentumoren, Lebertumoren, Leukämien und Hals-/Nasen-/Rachen-/Kehlkopftumoren in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Silikose und der WLM-Kategorie	192
Tabelle 101	Darstellung der absoluten Anzahl und der relativen Anteile für Kleinzellige Karzinome und alle anderen Todesursachen mit Ausnahme der malignen Erkrankungen: andere Lungentumoren, Lebertumoren, Leukämien und Hals-/Nasen-/Rachen-/Kehlkopftumoren in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Silikose und der WLM-Kategorie	193
Tabelle 102	Darstellung der absoluten Anzahl und der relativen Anteile für Plattenepithelkarzinome und alle anderen Todesursachen mit Ausnahme der malignen Erkrankungen: andere Lungentumoren, Lebertumoren, Leukämien und Hals-/Nasen-/Rachen-/Kehlkopftumoren in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Silikose und der WLM-Kategorie	194
Tabelle 103	Darstellung der wichtigsten Parameter im Kollektiv 3 (exponierte Wismutbeschäftigte) in Abhängigkeit vom führenden histomorphologischen Tumortyp und vom Vorliegen einer Silikose nach Angabe in den Sektionsdiagnosen	195
Tabelle 104	Tumortypen und Rauchverhalten.....	196
Tabelle 105	Gegenüberstellung der Diagnose „Silikose“ in der Referenzpathologie und als Angabe zur Todesursache (direkt zum Tode führende Krankheit / andere wesentliche	

	Krankheiten) im Sektionsbericht. Nur Fälle mit Hinweisen für das Vorliegen eines „Lungentumors“ (Erläuterung siehe Text).....	197
Tabelle 106	Häufigkeit der zusätzlich gefundenen Diagnose „Silikose“ in der Referenzpathologie in Abhängigkeit der WLM-Kategorie. Nur Fälle mit Hinweisen für das Vorliegen eines „Lungentumors“ (Erläuterung siehe Text).....	199
Tabelle 107	Histomorphologische Befunde bei der Nachklassifizierung gesicherter primärer bösartiger Lebertumoren in den Kollektiven 1 – 3	200
Tabelle 108	Übersicht der Häufigkeit von Leberzirrhosen bei Verstorbenen mit gesichertem primären bösartigen Lebertumor in den Kollektiven 1 – 3.....	200
Tabelle 109	Häufigkeit von Leberfibrosen bei Verstorbenen mit gesichertem primären bösartigen Lebertumor in den Kollektiven 1 – 3	201
Tabelle 110	Häufigkeit von Leberzellverfettungen bei Verstorbenen mit einem primären bösartigen Lebertumor in den Kollektiven 1 – 3	201
Tabelle 111	Häufigkeit einer Hepatitis bei Verstorbenen mit einem primären bösartigen Lebertumor in den Kollektiven 1 – 3.....	201
Tabelle 112	Übersicht der referenzpathologischen Tumorhistologiebefunde in Abhängigkeit von den Auswertekollektiven	202
Tabelle 113	Mögliche Ätiologie des primären bösartigen Lebertumors auf Basis der referenzpathologischen Begutachtung der verfügbaren Leberpräparate in Abhängigkeit von den Auswertekollektiven	203
Tabelle 114	Zusammenfassende Darstellung der erhobenen molekulargenetischen Befunde zu Mutationen im Exon 7 des p53 Tumorsuppressorgens	209
Tabelle 115	Charakterisierung von Fällen mit Mutationen im Exon 7 des p53 Tumorsuppressorgens außerhalb von Codon 249	209
Tabelle 116	Zusammenstellung der Tätigkeiten vor der Wismutbeschäftigungszeit und Einschätzung einer möglichen vergleichsweise erhöhten beruflichen Asbestfeinstaubexposition bei Wismutbeschäftigten mit positiven lungenstaubanalytischen Befunden.	216
Tabelle 117	Zusammenstellung der Tätigkeiten vor der Wismutbeschäftigungszeit und Einschätzung einer möglichen vergleichsweise erhöhten beruflichen Asbestfeinstaubexposition bei Wismutbeschäftigten mit positiven lungenstaubanalytischen Befunden für eine erhöhte Asbestfeinstaubbelastung der Lungen.....	217
Tabelle 118	Zusammenstellung der ZeBWis-Tätigkeitsschlüssel von Wismutbeschäftigten mit einer staubanalytisch nachgewiesenen vergleichsweise erhöhten Asbestfeinstaubbelastung der Lungen	218
Tabelle 119	Schwermetallkonzentrationen von Gesteinsstaub bestimmt mit Neutronen-Aktivierungsanalyse.....	219
Tabelle 120	Kennzahlen der Belastungswerte und Dauer der Exposition für die 73 untersuchten Fälle....	224
Tabelle 121	Mittelwerte und Standardfehler des Mittelwerts (<i>kursiv</i>) für die Konzentrationen im Lungengewebe aller 73 mit NAA untersuchten Fälle	225
Tabelle 122	Zusammenfassende Gegenüberstellung der von der Arbeitsgruppe um Taylor publizierten Befunde mit den an Wismutbeschäftigten erhobenen Befunden zum Nachweis der AGG → ATG Mutation im Codon 249 des p53 Tumorsuppressorgens bei Uranerzbergarbeitern.	255

Abkürzungsverzeichnis

AC	Adenokarzinom
AMAD	Aerodynamischer Durchmesser des Aktivitätsmedianwertes
BAuA	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin
BBG	Bergbau-Berufsgenossenschaft
BfS	Bundesamt für Strahlenschutz
ISH	Institut für Strahlenhygiene des BfS
BK	Berufskrankheit
BKV	Berufskrankheitenverordnung
BKVO	Berufskrankheitenverordnung der DDR
BMA	Bundesministerium für Arbeit und Soziales
CA	Carcinom
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDX	Energiedispersive Röntgenmikroanalyse
ERR	Zusätzliches relatives Risiko
FP	Folgeprodukt
HKL	Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Todesursache)
HVBG	Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften e.V.
IARC	International Agency for Research on Cancer
IASLC	International Agency for Study on Lung Cancer
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (WHO)
ICP-MS	Elementmassenspektrometer mit induktiv gekoppeltem Plasma
ICRP	International Commission on Radiological Protection
ILO-Klassifikation	International Labour Office Bewertungsschema röntgenologischer Veränderungen bei Pneumokoniosen
IRS	immunreaktiver Score
ISH	Institut für Strahlenhygiene des BfS
JEM	Job Exposure Matrix
LRN	Langlebige Radionuklide; im Wesentlichen Uran und FP
NAA	Neutronenaktivierungsanalyse
NCRP	National Council on Radiation Protection and Measurements
NSCLC	Nichtkleinzellige Karzinome
O/E	Verhältnis gefunden versus erwartet (observed/expected)
OR	Odds ratio
REM	Rasterelektronenmikroskopie
RnFP	Radon-Folgeprodukte
SAG/SDAG	Sowjetische Aktiengesellschaft / Sowjetisch Deutsche Aktiengesellschaft Wismut
SCLC	Kleinzellige Karzinome
SqCC	Plattenepithelkarzinome
STATA	StataCorp. 2003. Stata Statistical Software: Release 8.0. College Station, TX: Stata Corporation
WHO	World Health Organization
WLM	Working Level Month
ZeBWis	Zentrale Betreuungsstelle Wismut
ZPI	Zentrales Pathologisches Institut

I. Forschungsvorhaben „Radiologische Erfassung, Untersuchung und Bewertung bergbaulicher Altlasten - Gesundheitliche Bewertung Teilprojekt: Pathologie

I.1. Aufgabenstellung und Zielsetzung

I.1.1. Projekt ‘Radiologische Erfassung, Untersuchung und Bewertung bergbaulicher Altlasten; Gesundheitliche Bewertung’

Im Rahmen des Projektes ‘Radiologische Erfassung, Untersuchung und Bewertung bergbaulicher Altlasten; Gesundheitliche Bewertung’ wurden bzw. werden noch in verschiedenen Teilprojekten der Epidemiologie, der Pathologie und des Strahlenschutzes die Erkrankungs- bzw. Mortalitätshäufigkeiten bei den im Abbau und bei der Verarbeitung von Uranerz Beschäftigten der ehemaligen Wismut AG in der früheren DDR untersucht. Die Ergebnisse der Studie werden die Abschätzung von neuen Risikokoeffizienten für den strahlenbedingten Lungenkrebs ermöglichen sowie zu Bewertungs- und Vorsorgemaßnahmen im Strahlenschutz beitragen.

I.1.2. Teilprojekt ‘Pathologie’

Ziel des Teilprojektes ‘Pathologie’ war es, die im zentralen pathologischen Institut der SDAG Wismut (ZPI Stollberg) gelagerten Organ- und Gewebepräparate zu begutachten, die Basisdaten der Sektionsprotokolle EDV-mäßig zu erfassen, sämtliche Lungentumorfälle von drei unabhängigen Referenzpathologen nachklassifizieren zu lassen und weitere wesentliche nicht neoplastische Lungenveränderungen zu erfassen. Die Daten waren in Abhängigkeit von der kumulierten Radonexposition unter Berücksichtigung zusätzlicher Einflussfaktoren wie Geschlecht, Alter bei Beginn der Exposition, Dauer der Exposition und - sofern vorhanden - unter Einbeziehung von Rauchgewohnheiten und zusätzlicher Belastung durch andere Schadstoffe des Bergbaus auszuwerten. Hierzu sollten insbesondere die Schadstoffe Uran, Arsen und falls möglich, weitere karzinogene Schwermetalle in den zur Verfügung stehenden Lungenpräparaten möglichst quantitativ bestimmt werden.

Es wird erwartet, dass die Auswertung des umfangreichen und in seiner Art einmaligen Archivs, in dem sowohl Sektionsmaterial von Uranbergarbeitern als auch nicht bergbaulich belasteter Personen enthalten ist, für den Strahlenschutz Entscheidungs-

hilfen bei der Übertragung beruflich ermittelter Risikofaktoren auf die Normalbevölkerung liefert.

I.1.3. Aufgabenstellung

Zum Erreichen der Ziele des Teilprojektes ‚Pathologie‘ waren folgende in Abschnitt II dieses Berichts ausführlich beschriebene Teilschritte erforderlich:

- Aufbau des Organprobenarchivs ehemaliger Uranbergarbeiter

Hierzu wurde das im Zentralen Pathologischen Institut der SDAG Wismut gelagerte Archiv für die Dauer des Projektes an das DKFZ transferiert, das Material archiviert und ausgewertet.

- Pathologische Untersuchungen (Referenzpathologie)

Hierzu wurden sämtliche im Archiv enthaltenen Lungentumoren von drei Pathologen unabhängig voneinander nach den Kriterien der WHO klassifiziert. Ferner wurden sämtliche vorhandenen nichttumorösen Veränderungen der Lunge (z. B. Pneumokoniose, Fibrose etc.) erfasst.

- Quantitative Bestimmung von Schadstoffen im Lungengewebe

Hierzu war im vorhandenen Autopsie-Feuchtmaterial zu untersuchen, inwieweit radioaktive und chemische Schadstoffe, wie z. B. Uran, Arsen, Kobalt und andere Schadstoffe, im Lungengewebe nachzuweisen sind.

- Molekularbiologische Untersuchungen

Es war zu prüfen, ob in den Lungentumoren genetische Veränderungen erfasst werden können, die möglicherweise spezifisch sind für Strahlung hoher biologischer Wirksamkeit.

- Aufbau einer Ergebnisdatenbank und Auswertung des Teilprojektes

Für die Auswertung mit Standardverfahren war es erforderlich, die Stammdaten und Diagnosen der Autopsieberichte des ZPI Stollberg, die Ergebnisse der Referenzpathologie und der Schadstoffanalytik zusammen mit den berufsanamnestischen und den daraus abgeleiteten Belastungsdaten in einer Datenbank zu speichern.

I.2. Voraussetzungen

Für die Durchführung des Vorhabens stand das Archiv des ZPI Stollberg zur Verfügung. Dieses wurde an das DKZF transferiert. Ferner waren für die Durchführung folgende Voraussetzungen gegeben:

- Für die Aufarbeitung und Analyse von Gewebeproben standen das Sektionslabor, das immunhistochemische Labor sowie das molekularpathologische Labor des Instituts für Pathologie an den Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil in Bochum mit allen Einrichtungen (Einbettautomaten, Ausgießstationen, Mikrotome, Färbeautomaten) zur Verfügung. Für die Durchführung staubanalytischer und elektronenmikroskopischer Untersuchungen standen außerdem die notwendigen Einrichtungen im Deutschen Mesotheliomregister am Institut für Pathologie in Bochum zur Verfügung.
- Für die Erfassung der Daten des Forschungsvorhabens stand zunächst eine Rechenanlage der mittleren Datentechnik des DKFZ zur Verfügung. Nach Umstellung auf PC-Netzwerke war es erforderlich, die Daten auf eine PC-basierte Datenbank zu übernehmen.
- Für die Bulk-Analyse von Uran und anderen Schwermetallen stand für das Forschungsprojekt der Forschungsreaktor des DKFZ zur Neutronenaktivierungsanalyse (NAA) zur Verfügung.
- Für die endgültige Auswertung des Archivs und Modellabschätzungen sind Programme zur Berechnung der Exposition (WLM) anhand einer Job-Exposure-Matrix erforderlich sowie Informationen über sonstige Belastungen durch chemische Noxen (Stäube, Arsen) wünschenswert. Die ausführlichen Berufsanamnesen wurden vom Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG) zur Verfügung gestellt. Die Programme zur Berechnung der Strahlenbelastung wurden von der Bergbau-Berufsgenossenschaft (BBG) Gera erstellt und vom HVBG zum Berechnen der individuellen Belastung an Hand der Berufsanamnesen angepasst.

I.3. Planung und Ablauf

Der Erstantrag für das Forschungsprojekt sah von Beginn eine mehrjährige Förderungsphase vor. Aus genehmigungsrechtlichen Vorschriften konnte dies nicht realisiert werden, so dass die Förderung in verschiedenen Projektphasen erfolgte.

Die erste Projektphase beinhaltete den Transfer, die Sichtung und Archivierung des Sektionsmaterials sowie die Erfassung der demographischen Daten und der Sektionsdiagnosen auf Datenträger. Parallel hierzu waren Pilotstudien zur Validierung der auf den Sektionsprotokollen enthaltenen Diagnosen unter Einbeziehung der vorhandenen histologischen Präparate vorgesehen. Ferner sollten in dieser Phase orientierende Untersuchungen zur Schadstoffbestimmung im Lungengewebe durchgeführt werden.

Nach Abschluss eines Übernahmevertrags mit der Wismut AG wurde Ende 1993 das gesamte Archiv (Gewebschnitte, Paraffinblöcke, Feuchtmaterial) des Institutes für Pathologie in Stollberg, in dem bis 1992 ein Großteil der verstorbenen Wismutbeschäftigten obduziert wurde, an das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg transportiert. Zur Durchführung der Referenzpathologie wurden Unteraufträge an das Klinikum Ludwigshafen und das Klinikum Bergmannsheil in Bochum vergeben. Ferner konnte der ehemalige Leiter des Institutes für Pathologie in Stollberg für die Mitarbeit an dem Projekt gewonnen werden.

Das übernommene Material wurde gesichtet und archiviert. In Abstimmung mit dem Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG) wurden von der Wismut AG im Jahr 1994 die Sektionsprotokolle übernommen. Aus diesen wurden die Stammdaten und Diagnosen in einer Datenbank erfasst und mit speziell erstellten Programmen überprüft und validiert.

Die Ergebnisse dieser ersten Projektphase zeigten, dass eine Ausdehnung der Untersuchungen für die Zielsetzung der Studie in einer zweiten Projektphase notwendig war. Hierzu gehörten die Referenzpathologie der Lungentumoren sowie die Ausdehnung der Schadstoffbestimmungen im Lungengewebe. In dieser Phase waren auch detaillierte Untersuchungen des Lungengewebes mit histochemischen und molekularbiologischen Verfahren geplant. Ferner war eine erste Auswertung der Ergebnisse in Abhängigkeit der Strahlenbelastung mit Hilfe der Berufsanamnesen

und entsprechender Programme zur Berechnung der individuellen Strahlenexposition vorgesehen.

Während dieser Phase wurde die Referenzpathologie der Lungentumoren von drei Pathologen aus unterschiedlichen Instituten durchgeführt. Ferner wurden die Schadstoffe Uran und Arsen im Lungengewebe bestimmt sowie die geplanten Untersuchungen des Lungengewebes mit histochemischen und molekularbiologischen Verfahren abgeschlossen. Da frühzeitig abzusehen war, dass die Erhebung der Berufsanamnesen sowie die Erstellung der Programme zur Berechnung der Strahlenbelastung durch den HVBG in dieser Phase nicht abgeschlossen werden konnten, wurden weitere Informationsquellen für die Feststellung der Wismutzugehörigkeit herangezogen. Abgestützt durch entsprechende Verträge, wurden Daten aus der Röntgenbildsuchkartei der Wismut AG, ergänzt durch Daten aus dem Personalarchiv, erhoben. Hiermit war zumindest eine Erstauswertung der erhobenen Daten nach Wismutzugehörigkeit und Dauer der Tätigkeit (geschätzt durch erstes und letztes Röntgendatum) orientierend möglich. Mit diesen Daten konnte jedoch keine Aufschlüsselung nach unter/über Tage Tätigkeit erfolgen (Wesch et al. 1997; Wesch et al. 1995a; Wesch et al. 1999; Wesch et al. 1995b; Wiethege et al. 1999a; Wiethege et al. 2000; Wiethege et al. 1999b; Wiethege et al. 1999a).

Während einer einjährigen Unterbrechung der Förderung im Jahre 1999 wurden nach Abschluss einer Vereinbarung zwischen DKFZ und HVBG die Arbeitsanamnesen seitens des HVBG zur Verfügung gestellt. Deshalb war in der dritten Projektphase geplant, vor allem die Ergebnisse der beiden ersten Projektphasen zunächst zu validieren und benötigte Informationen zu ergänzen. Dies betraf insbesondere die Daten zu den Berufsanamnesen und der Strahlenbelastung der unter Tage Beschäftigten. Die Programme zur Berechnung der Strahlenbelastung waren für das Jahr 2000 angekündigt, so dass in dieser Projektphase die Endauswertung erfolgen sollte. Da sich die Lieferung der Beta-Version der Rechenprogramme bis zum Ende der Förderungsphase verzögert hatte, wurden die freigewordenen Kapazitäten für eine Nachklassifizierung der Lebertumoren und zur Unterstützung anderer Forschungsvorhaben genutzt. Insbesondere betraf dies die Probenpräparation für das Projekt ‚Hochaufgelöste ortsabhängige Multielementanalysen‘ des Instituts für anorganische und angewandte Chemie der Universität Hamburg, den Abgleich der

Arbeitsanamnesen und die Diagnosenbereitstellung für die Kohortenstudie des BfS sowie Informationsbereitstellung für das BAuA.

Nach Ablauf der dritten Förderphase Mai 2001 konnten mit den Arbeitsanamnesen und der ersten Version des Berechnungsprogramms individuelle Belastungswerte berechnet werden. Hierbei wurde festgestellt, dass bei einigen Fällen Arbeitsanamnesen aus unterschiedlichen Quellen vorlagen, die zu nicht einheitlichen Resultaten führten. Deshalb wurden seitens des HVBG die Arbeitsanamnesen überprüft sowie parallel die Berechnungsprogramme an neue Erkenntnisse angepasst. Insbesondere wurden bei der Expositionsrechnung die einzelnen Schächte nicht mehr den Verwaltungseinheiten, sondern den geologischen Gegebenheiten zugeordnet. Ferner wurde der Algorithmus zur Abschätzung der Exposition bei unvollständigen Schichtangaben optimiert. Diese Daten und die endgültigen Berechnungsprogramme standen ab Juni 2003 zur Verfügung.

I.4. Wissenschaftlich-technischer Stand

I.4.1. Bergarbeiterstudien

Lungentumoren

Den Stand der Wissenschaft für durch Uranbergbau und Radonexposition verursachte primäre bösartige Lungentumoren gibt im Wesentlichen die elf Bergarbeiterstudien zusammenfassende Arbeit von Lubin et al. 1994 wieder. Gepoolt liegen dieser Untersuchung Daten von 67.746 männlichen Bergarbeitern zu Grunde. Im Gesamtkollektiv finden sich insgesamt 2.736 bösartige Lungentumoren, 2.620 davon unter den 60.570 Radon-exponierten Uranerzbergarbeitern, 116 in der 7.176 Personen umfassenden Kontrollgruppe.

Das zusätzliche Risiko (ERR) für Lungenkrebs in den untersuchten Studien ist linear mit der kumulierten Zufuhr an Radon Folgeprodukten – abgeschätzt aus WLM Werten – korreliert (ERR/WLM = 0,49%). Das relative Risiko für bösartige Lungentumoren wird mit 1,49 je kumulierte 100 WLM angegeben. Der Wert für den relativen Anstieg des ERR pro WLM nimmt mit erreichtem Alter (ERR/WLM 1,19% für <50 Jahre, 0,06% für >75 Jahre), dem Zeitfenster nach Zufuhr (ERR/WLM 1,00% für 5 -14 Jahre, 0,3% für >35 Jahre) und der Zeit nach Ende der Exposition gegenüber Radonfolgeprodukten (ERR/WLM 0,60% für <5 Jahre, 0,19% für >30 Jahre) ab. Der ERR/WLM Wert ist nicht korreliert zum Alter der ersten Exposition. Für lange Expositionsdauern bei niedrigen Dosisraten wird ein besonders erhöhtes relatives Risiko beobachtet (*inverse dose rate effect*).

In einer Untergruppe von 2.798 Nie-Rauchern aus 6 der 11 Kohorten wurden 64 Lungenkrebsfälle gefunden. Das relative Risiko für die Gruppe der Nie-Raucher >1600 WLM beträgt gegenüber der Gruppe <80 WLM 23,8 (95% Konfidenzintervall: 6,6 - 86,2). Für die Gruppe der Nie-Raucher gegenüber der der Raucher findet sich ein dreifach höheres relatives Risiko für Lungenkrebs bei ansonsten absolut niedrigerem Risiko.

An zwei Kohorten wurde ein erhöhtes Risiko für die Entstehung primärer bösartiger Lungentumoren als Folge einer Arsen-Exposition während der Tätigkeit im Uranerzbergbau belegt.

Von Jacobi (Jacobi et al. 1992a) wird ein Modell zur Berechnung der Verursachungs-Wahrscheinlichkeit von Lungenkrebs bei Rn-exponierten Arbeitern der Wismut AG vorgeschlagen. Es basiert auf Messdaten der Wismut aus den Jahren 1955 bis 1980 und einer Abschätzung für die Jahre 1946 bis 1954 für die Rn- und Rn-Folgeproduktexposition. Das Risiko von Lungenkrebs für Uranbergarbeiter wird an Hand von Literaturdaten für andere Radon-exponierte Bergarbeiter abgeleitet. In die Expositions-Risiko-Beziehung geht als Variable das Alter bei Exposition ein. Rauchen wird als multiplikativer Einflussfaktor bewertet, bleibt im Modell jedoch undifferenziert, was zu einer Unterschätzung des zusätzlichen relativen Risikos für Nicht-Raucher führen kann. Weitere mögliche Confounder, wie Silikose, bleiben mangels Literaturdaten unberücksichtigt.

Als gewichteter Risikoeffizient wird für Rn-exponierte Bergarbeiter ein Wert von $0,017 \text{ WLM}^{-1}$ angesetzt und daraus ein Risikoeffizient von $0,030 \text{ WLM}^{-1}$ als Referenzwert für die Alterskohorte von 30 bis 35 Jahren bestimmt. Ein Berechnungsverfahren für die Verursachungswahrscheinlichkeit für Radon-bedingten Lungenkrebs wird abgeleitet und in verschiedenen Darstellungen veranschaulicht. U.a. wird das zusätzliche relative Lungenkrebsrisiko in % pro kumuliertes WLM in einem fünfjährigen Expositionszeitraum und Alter bei Diagnose angegeben: ein Maximum wird etwa 10 Jahre nach dem Expositionszeitraum erreicht. Das zusätzliche relative Lungenkrebsrisiko beträgt z.B. für ein Expositionsalter von 30-34 Jahren und ein Alter bei Diagnose von 60 Jahren 1,0% je kumuliertem WLM und maximal 3,0% mit 42,5 Jahren.

In einer Beispielrechnung für das erstellte Modell wird ein Wert von 150 WLM bei einer kurzzeitigen Exposition als untere Grenze bestimmt, um ca. fünf Jahre nach Exposition für den Rest des Lebens eine Verursachungswahrscheinlichkeit von mindestens 50% für Lungenkrebs zu erreichen.

Extrapulmonale Tumoren

Der wissenschaftlich technische Stand zur Verursachungswahrscheinlichkeit für die Entstehung von extrapulmonalen Krebserkrankungen durch Alphastrahler wird im Wesentlichen durch die elf Studien zusammenfassende Arbeit von Darby et al. 1995 wiedergegeben (siehe auch II.1.7). Die Zusammenstellung berücksichtigt 64.209 Uranbergarbeiter, die im Mittel 6,4 Jahre in Uranminen tätig und durchschnittlich

einer mittleren kumulativen Strahlenbelastung von 155 WLM ausgesetzt waren. Im Kollektiv treten 1.179 Todesfälle als Folge einer extrapulmonalen Krebserkrankung auf. Signifikant erhöhte Mortalitäten werden für Magen- und Lebertumoren beschrieben. Für Leukämien wird eine signifikant erhöhte Sterblichkeit nur bei Arbeitern in einem Zeitintervall innerhalb von 10 Jahren nach der ersten Anstellung beobachtet. Sowohl für Magentumoren als auch für Lebertumoren und Leukämien zeigt sich **kein** signifikanter Zusammenhang zwischen Höhe der Exposition und dem Tod in Folge des Tumorleidens. Zusammenfassend kommen die Autoren der Studie daher zu dem Schluss, dass die erhöhte Mortalität für Magen- und Lebertumoren sowie für Leukämien **nicht** als Folge der beruflichen Exposition gegenüber ionisierender Strahlung interpretiert werden kann. Ein erniedrigtes Risiko findet sich für Tumoren der Zunge und des Mundes, des Pharynx, und des Kolons.

Aus medizinisch wissenschaftlichem Erkenntnisstand ergeben sich somit zunächst keine eindeutigen Hinweise für ein gehäuftes Auftreten extrapulmonaler Tumoren bei Beschäftigten im Uranerzbergbau.

Nach durch den HVBG beauftragten gutachterlichen Stellungnahmen - den sogenannten Jacobi-II und Jacobi-III Gutachten (Jacobi et al. 1992a; Jacobi et al. 1997; Jacobi et al. 1995) - ist bei der Auswertung der Archivdaten jedoch insbesondere auf das Auftreten von Lebertumoren, Knochentumoren, Leukämien und Tumoren der Rachen, Hals-Nasen- und Kehlkopffregionen zu achten. Hinweise hierfür leiten die im Auftrag des HVBG erstellten gutachterlichen Stellungnahmen aus Studien zu erhöhten Risiken für Knochen- und Lebertumoren sowie Leukämien bei Nicht-Uranerz-Bergarbeitern ab, die einer internen Strahlenbelastung durch inkorporierte alphastrahlende Radionuklide ausgesetzt waren. Eine wesentliche Basis für die Stellungnahmen bilden außerdem Abschätzungen auf Basis der gängigen Modelle der International Commission on Radiological Protection (ICRP).

I.4.2. Pathologisch-anatomische Befunde bei bösartigen Lungentumoren

Verschiedene Einzelstudien haben sich mit der Frage nach einem charakteristischen, makroskopisch oder mikroskopisch fassbaren Phänotyp der bösartigen Lungentumoren auseinander gesetzt. Aussagekräftige Metaanalysen – vergleichbar den Studien von Lubin et al. 1997 oder Darby et al. 1995 – sind zu diesem Themenkomplex nicht verfügbar.

Zur Frage nach einem charakteristischen histomorphologischen Wachstumsmuster der Tumoren von Uranerzbergarbeitern liegen zahlreiche Einzeluntersuchungen vor.

Die ersten Follow-up Studien bei Uranbergarbeitern zeigten meist eine Häufung von undifferenzierten, kleinzelligen Karzinomen ("oat cell carcinoma"). Daher wurde dieser Tumortyp zunächst als die typische Lungenkrebsform bei Radon-exponierten Personen angesehen. Studien mit längerer Beobachtungszeit wiesen jedoch ebenso das gehäufte Auftreten anderer Lungentumorformen nach (Plattenepithel- bzw. Adenokarzinome), so dass heute davon auszugehen ist, dass als Folge einer vergleichsweise erhöhten Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen im Uranerzbergbau alle führenden histomorphologischen Tumortypen vermehrt auftreten können (NCRP Report No.78 1984).

Zur Frage nach einer charakteristischen Lokalisation für bösartige Lungentumoren bei Uranerzbergarbeitern liegen als Ergebnisse einer größeren Studie im Wesentlichen nur die Befunde von Saccomanno et al. 1996 vor. Neben der Frage nach dem Vorliegen eines charakteristischen histomorphologischen Wachstumsmusters wurde hier die Lokalisation der Lungentumoren bei 467 Bergarbeitern des Colorado Plateaus und 311 Nicht-Bergarbeiter in Abhängigkeit von Radon Exposition, Rauchverhalten und Staubbelastung untersucht. Es wurde ein signifikant erhöhter Anteil primärer bösartiger Tumoren in zentralen Lungenregionen für Bergarbeiter (68%) als auch für Kontrollen (59%) gefunden. Es handelte sich dabei vornehmlich um die Subtypen Plattenepithelkarzinome und Kleinzellige Karzinome.

I.4.3. Molekulargenetische Befunde an bösartigen Lungentumoren

Einzelne Arbeitsgruppen haben sich mit der Frage nach charakteristischen, wiederkehrenden genetischen Alterationen als Folge einer vergleichsweise erhöhten Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen im Uranerzbergbau befasst.

Möglicherweise kann aber mittels molekularbiologischer Methoden eine strahleninduzierte Tumorform verifiziert werden: Von Vähäkangas et al. (Vähäkangas et al. 1992) wurden in Lungentumoren von Uranbergarbeitern unterschiedliche Mutationen am p53 Gen, einem Tumor-Suppressor Gen, festgestellt, wobei keine der Mutationen mit denen in Lungentumoren von Rauchern übereinstimmte.

In Zusammenhang mit der Diskussion um den Nachweis Karzinogen-spezifischer Mutationen des p53 Gens wurde von Taylor et al. eine spezifische Mutation im Codon 249 des p53 Gens als Folge einer Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen (Alphastrahlen) von Beschäftigten im Uranerzbergbau postuliert (Taylor et al. 1994). Nach den von Taylor et al. 1994 publizierten Daten konnte die als Radon-spezifisch postulierte Mutation im Codon 249 (AGG → ATG; Arg → Met) in 12 von 41 Plattenepithelkarzinomen (29%) und 4 von 11 großzelligen Karzinomen (36%) nachgewiesen werden. In einer weiteren Publikation der Arbeitsgruppe aus dem Jahr 1995 (McDonald et al. 1995) wurden ergänzend 23 Adenokarzinome von Uranerzbergarbeitern untersucht. In den Adenokarzinomen konnte die entsprechende Mutation nicht nachgewiesen werden.

I.4.4. Kausalfaktoren bei der Lungentumorentstehung

Die Inhalation von Tabakrauch ist zweifelsohne die Hauptursache für die Entstehung bösartiger Lungentumoren. Es besteht eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem täglichen Tabakkonsum und der Inzidenz bösartiger Lungentumoren. So ist das relative Risiko bei Rauchern, die über einen Zeitraum von 40 Jahren am Tag mehr als 20 Zigaretten konsumieren, gegenüber Nichtrauchern etwa um den Faktor 20-30 erhöht (Müller et al. 2004). Auch bei verschiedenen Uranerzbergarbeiterstudien wurde der Effekt des Tabakabusus auf die Entstehung primärer bösartiger Lungentumoren nachgewiesen (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 1982).

Verschiedene epidemiologische und tierexperimentelle Untersuchungen weisen auf ein erhöhtes Lungentumorrisiko als Folge einer erhöhten Exposition gegenüber Quarzfeinstaub hin. Die Wesentlichen Befunde zu diesem Themenkomplex sind in der Empfehlung der *International Agency for Research on Cancer* (IARC) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zusammengefasst (IARC 1997). Danach sind „*kristalline Silikate nach Inhalation in Form von Quarz oder Kristobalit bei beruflichen Ursachen als kanzerogen für Menschen (Gruppe 1) zu bewerten*“ [Der Stoff ist krebserregend. Die Expositionsumstände führen zu einer Exposition, die für den Menschen krebserregend ist]. Amorphes Silizium wird als nicht kanzerogen für Menschen klassifiziert (Gruppe 3; *Der Stoff ist in Bezug auf seine krebserzeugende Wirkung beim Menschen nicht klassifizierbar*).

Die Arbeitsgruppe der IARC betont, dass eine Kanzerogenität von Quarz nicht unter allen industriellen Umständen beobachtet wurde. Die Kanzerogenität kann abhängig sein von relativ spezifischen Charakteristika der kristallinen Silikate oder von externen Faktoren, die zur Beeinflussung seiner biologischen Aktivität oder Verteilung seiner variablen Struktur führen (IARC 1997).

Relevant für die in Deutschland überwiegende Gruppe Staub-exponierter Personen im Kohlenbergbau des Ruhrgebietes wird von der Expertengruppe der IARC ausdrücklich hervorgehoben, dass *“keine ausreichenden Beweise für eine Kanzerogenität von Kohlenstaub beim Menschen und keine diesbezüglichen Beweise in Tierexperimenten vorliegen”*. Im Gegensatz zu den zahlreichen wissenschaftlichen Untersuchungen an Kollektiven von Steinkohlenbergleuten liegen aussagekräftige vergleichbare Untersuchungen an zur Frage einer Kanzerogenität von Quarz unter den Bedingungen im Uranerzbergbau der Wismut bislang nicht vor.

Die karzinogene Wirkung von Arsen auf Lunge und Haut ist ebenfalls seit längerem bekannt. Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen Arsenbelastung (Konzentration bzw. Dauer) und Tumorrisiko (8-fach bei einer mittleren Belastung von $0,2 \text{ mg/m}^3$). Außerdem erhöht sich die Häufigkeit von Chromosomenaberrationen in Lymphozyten von Arsen-exponierten Arbeitern (Fowler et al. 1979; Axelson et al. 1978; Pinto et al. 1978). Zusätzlich wird auch von einem multiplikativen Effekt bei gleichzeitiger Arsen- und Tabakrauchbelastung berichtet (Pershagen et al. 1981).

Außer Arsen, das in einigen Schächten der Wismut in erhöhter Konzentration vorhanden war, wird von einer Schwermetallbelastung mit Nickel, Cadmium, Chrom und Kobalt in einzelnen Gruben berichtet. Die karzinogene Wirkung dieser Schwermetalle ist bekannt. Insbesondere Nickel kann Karzinome der Lunge und des Kehlkopfs induzieren (Norseth et al. 1979; Jacobsen et al. 1981; Levina 1977). In keiner der bisherigen Uranerzbergarbeiterstudien wurde der karzinogene oder kokarzinogene Einfluss dieser Noxen systematisch untersucht.

I.5. Zusammenarbeit mit anderen Einrichtungen oder Institutionen

Die Arbeiten wurden in Abstimmung mit dem Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG), der Bergbau Berufsgenossenschaft Gera (BBG) und dem Institut für Strahlenhygiene des Bundesamtes für Strahlenschutz (ISH) durchgeführt.

In Zusammenarbeit mit dem Deutschen Mesotheliomregister am Institut für Pathologie in Bochum wurde die Frage nach dem Vorliegen möglicher Asbest-assoziiierter Erkrankungen untersucht.

In Ergänzung und Erweiterung des Vorhabens "Radiologische Erfassung, Untersuchung und Bewertung bergbaulicher Altlasten - Gesundheitliche Bewertung; Teilprojekt Pathologie" wurden andere Studien, die auf das im Rahmen dieses Vorhabens archivierte und katalogisierte Material zurückgreifen, unterstützt. Hierbei stellte das DKFZ anonymisiert Gewebeproben und Daten aus dem Wismut Archiv zur Verfügung:

Für die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) wurden Fälle mit spezifischen Diagnosen für Fall-Kontroll-Studien bereitgestellt.

Für die Kohortenstudie des Bundesamtes für Strahlenschutz - Institut für Strahlenhygiene (BfS-ISH) wurden Diagnosen für Fälle, die im Archiv des ZPI Stollberg erfasst sind, zur Verfügung gestellt.

Für die Machbarkeitsstudie des Forschungsvorhabens 'Hochaufgelöste ortsabhängige Multielementanalysen' des Instituts für anorganische und angewandte Chemie der Universität Hamburg wurden Proben bereitgestellt und präpariert (siehe Kapitel II.7.4.1).

Für die Machbarkeitsstudie des Forschungsvorhabens „Pathologic characteristics and mechanisms of lung cancer in silica- and radon-exposed uranium miners“ des National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), USA, unterstützt durch den HVBG, Sankt Augustin, das Institut für Arbeitswissenschaft der Ruhrkohle AG, Dortmund, und das Institut für Arbeits- und Sozialmedizin der Universität Köln wurde anonymisiert Sektionsmaterial auf Glaträgern und Sektionsprotokollkopien zur Verfügung gestellt (Ducatman et al. 1997).

II. Ergebnisbericht

II.1. Einleitung

II.1.1. Uranbergbau in Thüringen und Sachsen

Zwischen 1946 und 1989 wurden von der Wismut Gesellschaft der ehemaligen DDR große Mengen Uran in Thüringen und Sachsen abgebaut. Untertagebau gab es in diesen Regionen, speziell im Erzgebirge Sachsens, bereits seit Jahrhunderten. Der Silberabbau kann bis in das Jahr 1168 zurückverfolgt werden, als Bauern zufällig auf nahe der Oberfläche austretende Silberadern stießen. 1470 kam es zu einem zweiten Silberrausch. Das Gestein enthielt rund 6% Erz, so dass die Ausbeute der Minen hoch war. Dies führte zu einer schnellen Entwicklung der Region. Die Städte Schneeberg und St. Joachimsthal verzeichneten zu dieser Zeit mehr Einwohner als Dresden oder Leipzig.

Als die Silberminen ausgebeutet waren, kam es zum Abbau weiterer Metalle wie Wismut, Kobalt, Nickel und Wolfram in der Region von Schneeberg. Wismut wurde in Legierungen für Schrifttypen und Glocken sowie für medizinische Zwecke verwendet. Während der Schmelze des Wismuts konnte ein blaues Beiprodukt isoliert werden, welches zur Färbung von Glas und Steinzeug verwendet wurde. Der Hauptbestandteil dieser Farbe war Kobalt, wie rund 80 Jahre später 1600 herausgefunden wurde. Die 1610 gegründete Firma „Kobalt Kammer“ kontrollierte bis ins 19. Jahrhundert den Weltmarkt für diese blaue Farbe. Nickel gewann direkt nach der Ersterstellung von Nickel-Silber-Legierungen, auch Deutsches Silber genannt, 1823 durch den Chemiker und Physiker Geitner an Bedeutung. Aus dieser Legierung wurden Bestecke und Münzen hergestellt. 1789 isolierte der Apotheker Klaproth ein neues Element aus der im Erzgebirge als Abfallprodukt auf Halden geschütteten sog. Pechblende. Der neu entdeckte Planet Uranus führte zu der Namensgebung „Uran“. Zu dieser Zeit war der Gehalt an Silber in den Minen sehr gering. So wurde im 19. Jahrhundert zur Färbung von Glaswaren Uran und für Porzellan und Gemälde Uranoxid verwendet. Frau Curie schließlich isolierte das Radium aus der Pechblende. Am Beginn des 20. Jahrhunderts ging die Abbautätigkeit in der Region stetig zurück und während des zweiten Weltkrieges wurden die Minen ganz geschlossen.

Vor der Entdeckung der Radioaktivität wurden Erkrankungen, die jetzt in Verbindung mit der Uranförderung bzw. Belastung durch Radon und Radonfolgeprodukte stehen, erstmals in der deutschen Literatur über den Silberbergbau veröffentlicht. Verschiedene Autoren bezeichneten die speziell hier auftretenden Krankheiten als z.B. Joachimsthaler Bergmannskrankheit, Bergarbeiter Lungenkrankheit (Agricola 1530), Bergsucht (Scheffler 1770) oder als Schneeberger Lungenkrebs (Härtling et al. 1879). Erst Anfang des 19. Jh. wurde die Strahlung vor Ort und das Radium als die wahrscheinliche Ursache für die Erkrankungen identifiziert. 1926 dann wurde der dort auftretende Lungenkrebs offiziell als Berufskrankheit anerkannt. Als weitere Ursachen wurde 1936 in die offizielle Ursachenliste die Radiumemanation (Radon) der Minen, der Radiumgehalt im Staub und der Arsengehalt des Erzes als mögliche Gründe für die Schneeberger Lungenkrankheit aufgenommen.

Nach dem Zweiten Weltkrieg begann die Sowjet Union in Sachsen und der ehemaligen Tschechoslowakei eine systematische Suche nach Uran. Die alten Silberminen wurden wieder geöffnet und die gesamte Bergbauregion wurde zum Sperrgebiet erklärt und unter die Aufsicht des Sowjetischen Geheimdienstes gestellt. 1947 wurde die Sowjetische Aktiengesellschaft SAG-Wismut gegründet und begann Uran für die Atomindustrie zu fördern. Die Gesellschaft operierte als unabhängiger Staat innerhalb der DDR mit eigener Verwaltung und Polizei, besserer Versorgung mit Verbrauchsgütern und einer eigenen medizinischen Versorgung. Rund 400.000 Arbeiter produzierten von 1946 bis 1990 insgesamt 220.000 Tonnen Uran. Dies machte die DDR zu einem der größten Produzenten von Uran weltweit.

Es werden drei Produktionszeiträume unterschieden: (i) Die so genannten wilden Jahre von 1946 bis 1954, die durch eine hohe Radonexposition für die Bergarbeiter (30 - 300 WLM/Jahr) und einfachste Abbaumethoden wie Trockenbohren und natürlicher Bewetterung mit hohen Staubbelastungen gekennzeichnet sind. Eine Belegschaft von rund 100.000 Personen, gekennzeichnet durch eine hohe Fluktuation wurde in dieser Zeit unter Tage beschäftigt. Der Großteil der Arbeiter waren Kriegsgefangene, Zivil- und politische Häftlinge, Arbeitslose und zwangsverpflichtete Arbeiter. (ii) Die „Übergangszeit“ von 1955 bis 1970 war charakterisiert durch verbesserte Arbeitsbedingungen, künstliche Bewetterung, Nassbohren, sinkende Radonkonzentrationen (100 - 5 WLM/Jahr) und eine abnehmende Belegschaft. (iii) Die „Zeit der Konsolidierung“ von 1971 bis 1989 war sodann zudem geprägt von

Radonbelastungen innerhalb internationaler Grenzwerte (1 - 4 WLM/Jahr) und einer stabilen Belegschaft von etwa 20.000 Personen.

Weiterführende Literatur: Wesch et al. 1999, Böttcher et al. 1991, Piekarski et al. 1997

II.1.2. Geschichte des Zentralen Pathologischen Instituts (ZPI) der Wismut

Mit der Gründung der SAG/SDAG Wismut in der ehemaligen DDR kam es gleichzeitig auch zum Aufbau eines eigenen betrieblichen medizinischen Versorgungssystems, des Gesundheitswesens Wismut. Das Bergarbeiterkrankenhaus Stollberg entstand als eines der ersten Krankenhäuser im Gebäude auf dem ehemaligen Gelände einer von der Sowjetischen Besatzungsmacht beschlagnahmten Strumpf- fabrik. Bereits 1950, kurze Zeit nach der Gründung dieses Krankenhauses, wurde auf dem Gelände des späteren Instituts für Pathologie eine kleine Leichenhalle errichtet. Mit der rasanten personellen und räumlichen Ausdehnung des Uranerzbergbaus im Erzgebirge erfuhr auch das Gesundheitswesen Wismut mit dem Bau betriebseigener Krankenhäuser, Polikliniken und Ambulatorien eine starke Erweiterung. Gleichzeitig erwuchs daraus die Notwendigkeit der Errichtung eines Zentralen Instituts für Pathologie. Als Standort wurde das Bergarbeiterkrankenhaus Stollberg gewählt. Im April 1957 wurde nach zweijähriger Bauzeit das Zentrale Pathologische Institut (ZPI) eröffnet (siehe Abbildung 1).



Abbildung 1 Das Zentrale Pathologische Institut in Stollberg (um 1960)

Es war in Anlehnung an das Pathologische Institut der Medizinischen Akademie in Erfurt und mit fachlicher Beratung durch dessen damaligen Direktor Professor Güthert errichtet worden. Verwaltungstechnisch war das Institut dem Bergarbeiterkrankenhaus Stollberg bzw. dem späteren *Medizinischen Versorgungsbereich Karl-Marx-Stadt / Stollberg* angeschlossen.

Im Institut waren neben dem Sektionstrakt Räume für das histologische, später auch zytologische Labor, ein bakteriologisch-serologisches Labor, eine Fotoabteilung und eine institutseigene Bibliothek vorhanden. Angeschlossen war ein Versuchstierstall mit eigenen Tiersektionsräumen für das bakteriologisch-serologische Labor.

Das Institut für Pathologie hatte als einzige derartige Einrichtung des Gesundheitswesens Wismut überregionale Bedeutung und hatte unter anderem die Aufgabe zur Durchführung der Obduktionen von

- innerhalb oder außerhalb der Bergarbeiter- oder sonstiger Krankenhäuser Verstorbener, die früher oder noch aktiv bei der Wismut beschäftigt waren sowie deren Angehörigen;
- Beschäftigten des Steinkohlenbergbaus im Ölsnitz/Lugauer Revier;
- Verstorbenen in den Bergarbeiterkrankenhäusern, die nicht bei der Wismut oder im Steinkohlenbergbau beschäftigt waren.

Zur Durchführung von Außensektionen standen entsprechende Räumlichkeiten in den Bergarbeiterkrankenhäusern Erlabrunn und Gera zur Verfügung. In den Jahren 1988/89 erfolgte eine umfangreiche Renovierung des gesamten Sektionstraktes.

Zu weiteren wesentlichen Aufgaben im Rahmen der Krankenversorgung des Gesundheitswesens Wismut gehörten die

- Durchführung pathologisch-anatomischer Begutachtungen für die Bergarbeiterkrankenhäuser in Erlabrunn, Gera, Karl-Marx-Stadt, Schneeberg, Stollberg, Wiesen und Zwickau sowie verschiedener Bergbaupolikliniken und Ambulatorien in den ehemaligen Bezirken Dresden, Gera, Karl-Marx-Stadt und Leipzig;
- Durchführung zytologischer Untersuchungen für die oben genannten Einrichtungen des Gesundheitswesens Wismut bei gynäkologischen und bronchopulmonalen Erkrankungen;

- Durchführung bakteriologischer und zunächst auch serologischer Untersuchungen. In Arbeitsteilung mit dem Institut für Bakteriologie und Serologie in Erlabrunn erfolgte die Übernahme der mykobakteriologischen und sektionsbakteriologischen Untersuchungen für das gesamte Gesundheitswesen Wismut sowie die Ausführung variabakteriologischer Untersuchungen für den *Medizinischen Versorgungsbereich Karl-Marx-Stadt / Stollberg*;
- Fotodokumentation von berufsbedingten Lungenerkrankungen, insbesondere Silikosen, Silikotuberkulosen, und als Strahlen-assoziiert entschädigte Lungentumoren bei verstorbenen Wismut Beschäftigten nach formerhaltender Formalinfixierung..

Die Wiedervereinigung Deutschlands 1991 führte zum Ende der SDAG Wismut und damit auch zur Auflösung des Gesundheitswesens Wismut. Aus der überregionalen wurde eine begrenzte regionale Aufgabenstellung mit gleichzeitiger Entlassung von rund 50% der zeitweise mehr als 60 Mitarbeiter des Instituts.

Das Institut für Pathologie wurde zunächst gemeinsam mit dem Bergarbeiterkrankenhaus Stollberg dem Kreiskrankenhaus Stollberg angeschlossen, im Frühjahr 1992 dann aber aus dem Verband des Kreiskrankenhauses Stollberg herausgelöst. Das Institut existierte damit nicht weiter als eine öffentliche Einrichtung.

Direktoren des Instituts waren in chronologischer Reihenfolge:

Dr. med. K.-O. Fröhlich

Dr. med. L. Günther

Dr. sc. med. W. Röthig

Dr. med. habil. J. Mehlhorn.

II.1.3. Zentrale Betreuungsstelle Wismut (ZeBWis)

Die Zentrale Betreuungsstelle Wismut – kurz ZeBWis – wurde von den gewerblichen Berufsgenossenschaften gegründet und beim Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften eingerichtet. Sie nahm im April 1992 offiziell ihre Arbeit im Zentralarchiv der Wismut in Schlema auf. Ziel war, den ehemaligen Wismutbeschäftigten ein Programm an nachgehenden Untersuchungen anzubieten.

Als Basis für dieses Angebot wurde so zum Beispiel von der ZeBWis für mehr als 160.000 der geschätzten rund 350.000 ehemaligen Wismutbeschäftigten die aktuelle Anschrift ermittelt, um ihnen gezielt Untersuchungen anbieten zu können. Die ZeBWis organisiert und dokumentiert heute bundesweit medizinische Untersuchungen bei speziell hierfür geschulten und beauftragten Ärzten. Das Angebot regelmäßiger arbeitsmedizinischer Nachsorgeuntersuchungen wird von rund 80.000 noch lebenden ehemaligen Wismutbeschäftigten genutzt.

Im Rahmen der Ermittlung der Anschriften der Wismutbeschäftigten wurden aus den Personal- und Lohnunterlagen auch die individuellen Angaben über den beruflichen Werdegang erfasst. Diese Angaben wurden detailliert nach Beschäftigungszeiten, Tätigkeiten, Objekt, Schacht usw. erfasst, so dass mit Hilfe einer Job Exposure Matrix (→ Kapitel II.2.2) die individuelle Exposition abgeschätzt werden konnte (Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften 1997; Otten et al. 1999; Schulz 1999; Schulz 1993).

Im Rahmen des Forschungsvorhabens konnte auf diese Daten zurückgegriffen werden.

II.1.4. Schadstoffe des Grubenmilieus

Die Uranerzgewinnung in den Betrieben der Wismut ist in den Anfangsjahren gekennzeichnet durch eine hohe Belastung mit Schadstoffen, aus dem Berg freigesetzt durch den Abbaubetrieb und durch Einsatz von Ausbaumaterialien und Werkzeugen. Zu den Schadstoffen zählen nichtradioaktive, wie Quarzstäube, Schwermetalle, Arsen, aber auch Rauche und Dieselabgase. Hinzu kommen die radioaktiven Belastungen durch Radon, dessen kurzlebigen Folgeprodukte, uranhaltigen Staub und die externe Gamma-Strahlung.

Der Bergbau der Anfangsjahre seit 1945 weist ein hohes Maß an nicht-mechanisierter, schwerer körperlicher Arbeit auf. Der bergmännische Ausbildungsstand der eingesetzten Arbeiter ist schlecht und die Arbeitsumgebung weist eine hohe Staubbelastung auf, verursacht durch trockene Abbaumethoden und unzureichende Bewetterung. Erhebliche Verbesserungen werden durch Einführen des Nassbohrers Mitte der 50er Jahre erzielt, gefolgt durch Einführung der Zwangsbewetterung in den Jahren 1957/58. Nach und nach wurde dann die Frischwetterzufuhr bis in die 80er Jahre verbessert.

Im Folgenden wird im Wesentlichen auf die Bedingungen im sächsischen Untertage-Uranerzbergbau eingegangen. Abweichend davon zeichnet sich der thüringische Bergbau durch eine geringe bis nicht vorhandene Arsen- sowie eine geringe Schwermetallbelastung und durch staubärmere Abbaumethoden ab Mitte der 60er Jahre aus.

Bei den in Sachsen ausgebeuteten Uran-Lagerstätten liegen drei Typen geologischer Formationen vor. Als erstes die Fichtelgebirgs-Erzgebirgische Antiklinalzone, die Störungszonen-gebundene, hydrothermale Ganglagerstätten enthält. Diesen werden drei Mineralassoziationen zugeordnet: Die Kammquarz-Karbonat-Uran-Assoziation ("KKU"), die Dolomit-Selenid-Uran-Assoziation ("MgU") und die BiCoNiAsUAg-Assoziation ("BiCoNi"). Die wichtigste hydrothermale Uran-Lagerstätte ist dabei die von Schneeberg-Schlema-Alberoda, mit den wohl weltweit größten Uran-Ganglagerstätten und mittleren Uran-Gehalten von z.B. 0,4% im Fördererz für die Lagerstätte Niederschlema-Alberoda. Der zweite Typ wird als Uranlagerstätte Königstein bezeichnet und besteht aus marinen Sandsteinen, Schluff- und Tonsteinbänken. Der durchschnittliche Uran-Gehalt im Fördererz betrug hier 0,095%. Als letztes ist die Lagerstätte Freital zu nennen, mit Effusiva und Tuffen sowie Schiefertönen, Sandsteinen und Konglomeraten mit eingeschalteten Steinkohlen- und Brandschieferflötzen. Der Uran-Gehalt im Fördererz betrug im Mittel 0,090%. (Lehmann et al. 1998; Sokoll 1999)

II.1.4.1. Nichtradioaktive Belastung

Neben den radioaktiven Schadstoffen, zu denen Uran als auch Thorium und deren Folgeprodukte gehören, treten im Bereich des Grubenmilieus weitere potentiell gesundheitsschädliche und u. U. kanzerogene Stoffe auf. Diese werden in der Regel über den Atemtrakt aufgenommen, da die luftgetragene Staubbelastung in den Gruben hoch ist. Es handelt im Wesentlichen um Schwermetalle und deren Verbindungen, speziell um Kobalt, Cadmium, Chrom und Nickel sowie Arsen. Hinzu kommen Quarzstäube, die ebenfalls in hohem Maße durch die Gesteinsbearbeitung freigesetzt werden, als auch Spreng- und Abgase von Dieselfahrzeugen.

Weiterführende Literatur zu Klassifizierung und Einstufung der Schadstoffe: Ewers et al. 2000, Pflaumbaum et al. 2002.

Quarz

In den Lagerstätten des sächsischen Untertagebaus kommen Gesteinsarten vor, die bis zu 85% SiO₂ in unterschiedlichen Mineralisationsphasen enthalten. Bei Bearbeitung, im Wesentlichen beim (Trocken-) Bohren und Pickern, werden diese Quarze im hohen Maße als Stäube freigesetzt. Entscheidend für die gesundheitsschädigende Wirkung ist der Anteil an alveolengängigen Stäuben (alt: Feinstaub). Der Gehalt an Quarz im Gestein lässt aber keine unmittelbaren Rückschlüsse auf den bei der Bearbeitung entstehenden Feinstaub zu, da er im Wesentlichen grobkörnig vorliegt. Hohe Grundquarzgehalte können vornehmlich in der "kku"-Formation angetroffen werden. Umlagerungen von Quarz in "BiCoNi"- und "MgU"-Formationen und das verbreitete Teleskopieren der Schichten, d.h. Ineinanderschachtelung der Gesteinsformationen, lassen ein breites und wechselndes Spektrum an Quarzgehalten im Gestein auftreten. Gravimetrische Staubanalysen bei Vortriebs- und Abbauarbeiten ergaben Quarz-Feinstaubgehalte in der frühen Phase von 17% bis 29% und in den späten Jahren von rund 3% bis 19% Quarz im alveolengängigen Staub. Kombiniert mit dem Quarzanteil im Gestein ergeben sich die jeweiligen Quarz-Feinstaubkonzentrationen in der Atemluft bezogen auf verschiedene Tätigkeiten. Mittlere Werte von bis zu 5,5 mg/m³ werden teilweise erreicht (siehe Bauer 2000).

Quarzstaub steht im Verdacht neben Silikosen, Siliko-Tuberkulosen und Bronchitis auch Lungenkrebs zu verursachen, weswegen ihn die IARC 1996 und 1997 die MAK-Arbeitskommission als humankanzerogen eingestuft haben. Der Grenzwert für alveolengängigen Quarzstaub beträgt z.Zt. 0,15 mg/m³.

Die ermittelten Gesamtstaubbelastungen und damit korrelierend der Anteil der alpha-strahlenden Nuklide U-238 und Pb-210 liegen für die Jahre 1946 bis 1950 bei 50 mg/m³ bis 100 mg/m³ und fallen bis 1960 auf 10 mg/m³ bis 20 mg/m³; Beim anfänglichen Trockenbohren werden in Spitzen sogar 150 mg/m³ bis 500 mg/m³ Gesamtstaub erreicht (Enderle et al. 1995).

Arsen

Arsen tritt fast ausschließlich in "BiCoNi"-Formationen und oft stark vergesellschaftet mit Silber auf. Arsen tritt mit bis zu 55%, im Mittel zu 1% bis 6% gediegen auf. Weiterhin liegen Ni-Co-Arsenide und Ni-Co-Fe-Arsenide mit ähnlichen Anteilen im Gestein vor. Langzeitmessungen ergaben Arsen Teilchen-Konzentrationen in

der Atemluft von $0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bis $267 \mu\text{g}/\text{m}^3$; die Untertage-Arbeitsplatz-Konzentrationen von Diarsentrioxid reichten von $86 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bis $479 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Enderle et al. 1995). Diarsentrioxid und die Salze der Arsensäure sind in die höchste Klasse der krebserregenden Stoffe "K1" eingestuft und z. Z. gilt ein beruflicher Grenzwert für Luft von $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$ einatembare Fraktion (alt: Gesamtstaub).

Sonstige Schwermetalle

Im sächsischen Gangerzbergbau wurden zusätzlich die Schwermetalle Cadmium, Nickel, Kobalt und Selen im Gesamtstaub analysiert. Die Gehalte im Gestein für Nickel und Kobalt waren aber vergleichsweise gering und lagen bei $27 \text{ mg}/\text{kg}$ bis $87 \text{ mg}/\text{kg}$. Cadmium und Selen waren nicht oberhalb der Nachweisgrenzen nachweisbar. Die Konzentrationen für die einatembare Fraktion lagen für Nickel bei $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bis $26 \mu\text{g}/\text{m}^3$, für Kobalt bei $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bis maximal $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ Atemluft.

Nickel in Form von atembaren Stäuben oder Aerosolen von Nickelmetall, -sulfid, -oxid und -carbonat wird in die Gruppe der beim Menschen erfahrungsgemäß bösartige Geschwülste auslösenden Stoffe eingestuft und der Kanzerogenitätsklasse "K1" bzw. "K3" zugeordnet. Der Grenzwert der einatembaren Fraktion wird mit $0,5 \text{ mg}/\text{m}^3$ angegeben.

Kobalt und seine Verbindungen werden zu den potentiell krebserzeugenden Stoffen gezählt und in die Klasse "K2" bzw. "K3" eingeordnet. Der Grenzwert der einatembaren Fraktion liegt bei $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$.

Cadmium und seine bioverfügbaren Verbindungen, z.B. Cadmiumchlorid und Cadmiumoxid, gehören ebenfalls zu den als krebserregend ausgewiesenen Stoffen mit einer Einstufung in "K2". Der Grenzwert für Cadmium und seine Verbindungen in der einatembare Fraktion ist mit $0,015 \text{ mg}/\text{m}^3$ festgelegt.

Selen ist nicht als krebserregend eingestuft. Der Grenzwert der einatembare Fraktion beträgt $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$.

Weitere Elemente sind Bestandteil der Schadstoffuntersuchungen an Gewebeproben ehemaliger Bergarbeiter:

Dazu gehört Chrom, dessen Verbindungen in Form von Stäuben und Aerosolen zu den eindeutig als krebserzeugend eingestuften Verbindungen der Klasse "K1" und "K2" gehören. Die Giftigkeit des Chroms hängt von seiner Wertigkeit ab:

Chrom(VI)-Verbindungen sind sehr giftig und krebserregend, während Chrom(III)-Verbindungen geringer toxisch sind. Der Grenzwert der einatembaren Fraktion beträgt $0,05 \text{ mg/m}^3$.

In der Gesteinszusammensetzung finden sich weitere Schadstoffen, die ebenfalls beim Abbauprozess freigesetzt werden und somit zu einer inhalativen Belastung der Grubenarbeiter führen können. Als Beispiel seien hier Zink und Blei genannt. Während anorganische Zinkverbindungen als gering giftig eingeschätzt werden (außer Zinkchromate), da Zink vom Organismus nicht akkumuliert wird, handelt es sich hingegen bei Blei um ein giftiges Schwermetall, das zwar akut gering toxisch ist, aber bei chronischer Aufnahme zu Vergiftungen führt. Allgemein gilt für Bleiverbindungen ein Grenzwert für die einatembaren Fraktion $0,1 \text{ mg/m}^3$.

Als physiologische kontrollierte Metalle werden zudem Kupfer und Eisen untersucht, die u.U. als zusätzlicher Indikator im Vergleich mit bekannten typischen Organkonzentrationen für eine einwandfreie Probenbearbeitung herangezogen werden können.

Dieselmotoremissionen, Sprenggase, Schweißbrauche, Asbest

Seit dem Jahr 1972 waren unter Tage auch einzelne dieselbetriebene Fahrzeuge wie Fahrlader, Kipper, Traktoren und Kleinstlaster im Einsatz. Diese verursachten Immissionen wie CO, NO, NO₂ und NO_x, die durch geeignete Bewetterung der Stollen abgeleitet wurden. Es kann davon ausgegangen werden, dass Dieselmotoremissionen nur eine untergeordnete Rolle im Rahmen der Grubenluftschadstoffe spielen. Entsprechendes gilt für Sprenggase, Schweißbrauche und Asbest, die hier nicht näher untersucht werden. Für Details wird auf Bauer 2000 verwiesen.

II.1.4.2. Radioaktive Belastung

Die radioaktive Belastung stellt nach der Staubbelastung mit chronischen Krankheitsbildern die hauptsächliche Schadstoffexposition mit kanzerogener Wirkung für die Bergarbeiter dar. Sie setzt sich zusammen aus einer gasförmigen Fraktion in Form von aus dem Gestein austretenden Radon-222 und dessen Folgeprodukten und einer der Staubbelastung zuzurechnenden Fraktion von langlebigen Radionukliden (LRN), die bei Gesteinsbearbeitung freigesetzt werden und zur Inhalation kommen. Die externe Gamma-Strahlung des Gesteins ist im

Vergleich zur Belastung durch kurzlebige Radon-Folgeprodukte (RnFP) und langlebige Radionuklide von untergeordneter Bedeutung. (Lehmann et al. 1998).

Langlebige Radionuklide

Zur Gruppe der LRN im Uranerzbergbau gehören das Nuklid U-238 und seine langlebigen Folgeprodukte U-234, Th-230, Ra-226, Po-210 und Pb-210. Aus der U-235 Zerfallsreihe kommen U-235, Pa-231 und Ac-227 hinzu. Unter Umständen sind auch Nuklide der Thorium-Zerfallsreihe anzutreffen, wie Th-232, Th-228 und Ra-228. Massenspektrometrisch lassen sich die langlebigen Mutternuklide U-238, U-235, Th-232 und die stabilen Töchter Pb-206, Pb-207, Pb-208 fassen.

Als deponierte Staubfraktion tragen die LRN zur Strahlenbelastung der Lunge aber je nach Biokinetik der jeweiligen Verbindung auch zur Strahlenbelastung anderer Körperorgane bei. Hauptspeicherorgane sind für Uran dabei die Lunge, Lymphknoten, Knochen, Leber und Nieren.

Das Element Uran (U, Ordnungszahl 92) wurde 1781 von dem Deutschen Chemiker Klaproth aus Joachimsthaler Pechblende als Metalloxid isoliert und nachdem im gleichen Jahr entdeckten Planeten Uranus (engl. uranium) benannt. Metallisch wurde es erstmals 65 Jahre später dargestellt. 1896 zeigte Becquerel, dass die Strahlung des Urans eine spontane Ursache hat und nicht induziert ist. In der Folge erhielten 1903 Marie und Pierre Curie den Nobelpreis für die Entdeckung der Radioaktivität des Urans. Technische Bedeutung erhielt Uran durch die 1938 von Otto Hahn und Fritz Straßmann durchgeführte erste Kernspaltung. Hiermit wurde weltweit der gezielte Abbau von Uran ausgelöst.

Uran ist nach Thorium das zweithäufigste Actinoiden-Element. 23 % der in der Erdkruste vorkommenden Actinoiden sind Uranisotope. In der Natur kommt Uran nicht elementar vor. Sein Anteil an der Bildung der Erdkruste wird mit ca. 0,0003 Gewichtsprozent angegeben. Abbauwürdige Vorkommen finden sich in Kanada, den Vereinigten Staaten von Amerika, in Zaire, Südafrika, Namibia, Niger, Tschechien und Australien. In Deutschland wurden bis 1990 Uranerze abgebaut. Die Weltproduktion liegt jährlich bei 35.000 Tonnen Uran.

Alle Isotope des Urans sind instabil und radioaktiv. Natürlich vorkommendes Uran liegt in einem Isotopengemisch von 99,275% U-238, 0,720% U-235 und 0,005% U-234 vor. Neben ihrer Radiotoxizität sind Uranverbindungen auch biochemisch

toxisch; ihr MAK-Wert wurde in Deutschland mit $0,25 \text{ mg/m}^3$ für die einatembare Fraktion festgesetzt.

Durch bergbauliche Tätigkeit werden Uranverbindungen als Staubbelastung in die Atmosphäre freigesetzt. Hohe Aerosolgehalte treten, in Abhängigkeit von der Güte der Bewetterung der Stollen, vornehmlich direkt im Bereich des Untertage-Abbaus auf. Gemessen wird die luftgetragene Staubbelastung durch Filterbeaufschlagung in Luftsammelgeräten. Üblicherweise verwendete Messgrößen sind die Gesamtstaubkonzentration in Einheiten von mg/m^3 bzw. die Aktivitätskonzentration in Bq/m^3 . Wichtige Größe für die Inkorporations-Folgenabschätzung im Strahlenschutz ist zudem der AMAD (Activity Median Aerodynamic Diameter der luftgetragenen Staubbelastung) in der Einheit μm , welcher eine Aussage über die Größenverteilung der inhalierbaren Stäube und damit über deren Depositionsverteilung im Atemtrakt ermöglicht.

In nachgestellten Arbeitsabläufen wurden Aktivitätskonzentrationen für U-238 in der Atemluft gemessen. Höchste Belastungswerte ergaben sich für Trockenbohren im Erzgang im Gebiet Schlema-Alberoda mit bis zu 102 Bq/m^3 U-238. Im Mittel ergaben sich für die frühe Abbauphase uranhaltige Gesamtstaubkonzentrationen von 30 mg/m^3 , die ab etwa 1966 unter Werte von 5 mg/m^3 fallen (Lehmann et al. 1998). Die maximal zulässige Aktivitätskonzentration in Strahlenschutzbereichen beträgt nach der aktuellen Strahlenschutz-Verordnung 5 mBq/m^3 U-238 Aerosol (StrlSchV 2001). Die spezifische Aktivität von U-238 ist $a = 1,22 \cdot 10^4 \text{ Bq/g}$.

Radon und Radon-Folgeprodukte

Als Folgeprodukt des Urans tritt das ubiquitär vorkommende radioaktive Edelgas Radon (Rn, Ordnungszahl 86) auf. Neben dem langlebigen Isotop Rn-222 (Halbwertszeit 3,8 d) treten natürlicherweise weitere kurzlebige Isotope auf, die der Thorium-Zerfallsreihe (Rn-220) und Uran-235-Zerfallsreihe (Rn-219) zuzuordnen sind.

Entdeckt wurde Radon 1900 von dem deutschen Physiker Friedrich Ernst Dorn; zwischen 1908 und 1910 isolierten Ramsey und Gray das Edelgas und bestimmten seine physikalischen Eigenschaften. Eine großtechnische Nutzung von Radon gibt es nicht. Es tritt überall dort verstärkt auf, wo die Zerfallsprodukte von Radium und Uran in Böden frei werden. Radon stellt damit ein nicht unerhebliches Problem beim

Untertageabbau von Uranerz dar, und reichert sich u.U. auch innerhalb von Gebäuden in Abhängigkeit von Untergrund, Baumaterial und atmosphärischen Gegebenheiten stark an (→ Abbildung 2).

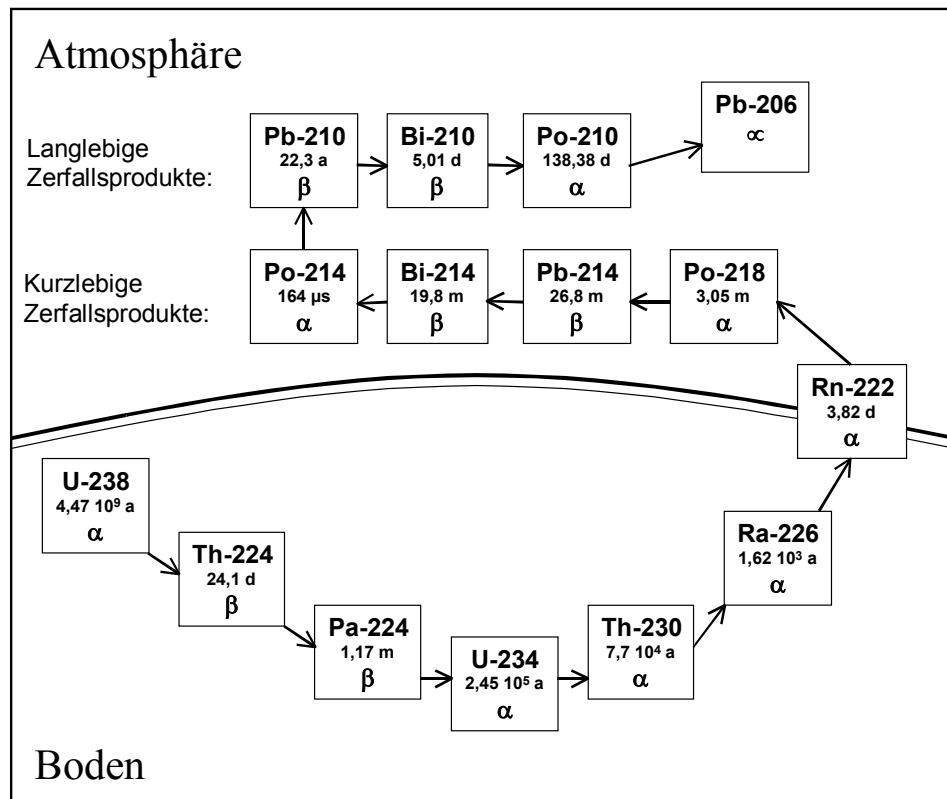


Abbildung 2 Uranzerfallsreihe mit Halbwertszeit und Zerfallsart

Den Hauptanteil aller Radon-Isotope in der Umgebungsluft bildet, auf Grund der Halbwertszeiten, das Rn-222. Seine ersten vier Folgeisotope werden als kurzlebige Radon-Zerfallsprodukte bezeichnet. Sie tragen im Wesentlichen zu der hohen luftgetragenen Aktivitätskonzentration in Folge des Rn-222-Auftretens bei. Die drei sodann folgenden Isotope (Pb-210, Bi-210, Po-210) bis zum stabilen Endprodukt Pb-206 mit Halbwertszeiten von Tagen bis Jahren bezeichnet man als langlebige Radon-Folgeprodukte.

Die Aktivitätskonzentrationen für Radon und seine Zerfallsprodukte, freie bzw. an Aerosole angelagerte Schwermetalle, in der Atmosphäre werden volumenbezogen in Bq/m³ angegeben.

Auf Grund von Aerosolsedimentation und Belüftung liegt in der Atmosphäre i.d.R. kein radioaktives Gleichgewicht zwischen Radon und seinen Folgeprodukten vor. Man definiert daher eine gleichgewichtsäquivalente Radonkonzentration (EEC;

equilibrant equilibrium concentration) $C_{\text{equ.}}$ mit der Einheit Bq/m^3 . Die Abweichung vom radioaktiven Gleichgewicht wird durch den Gleichgewichtsfaktor F beschrieben, der z.B. für Innenräume von der ICRP (ICRP Publication 65 1993) im Mittel mit $F = 0,4$ angegeben wird: $C_{\text{equ.}} = F * C_{\text{Rn}}$.

Die historisch gebräuchliche Einheit des Working Levels (WL) leitet sich aus der potentiellen Alpha-Energie-Konzentration der kurzlebigen Zerfallsprodukte des Rn-222 ab, auf der im Wesentlichen die biologische Strahlenwirkung der luftgetragenen Aktivitätskonzentration bei Inhalation beruht. Das WL wurde vom US Public Health Service als die Radon-Folgeproduktkonzentration kurzlebiger Produkte festgelegt, die sich mit einer Radon-Konzentration von 100 pCi/L im radioaktiven Gleichgewicht befindet. Die Einwirkung auf den Menschen ist dabei proportional der potentiellen Alpha-Energie-Konzentration in Luft multipliziert mit der Aufenthaltszeit.

1 WL (Einheit MeV/m^3) entspricht somit einer beliebigen Kombination von Aktivitätskonzentrationen der kurzlebigen Radon-Zerfallsprodukte Po-218, Pb-214, Bi-214 und Po-214 je Kubikmeter Luft, die zur Freisetzung von $1,3 * 10^8$ MeV potentieller Alpha-Energie führt. 1 WL entspricht der potentiellen Alpha-Energie-Konzentration kurzlebiger Rn-222 Folgeprodukte in Luft, die sich mit einer Rn-222 Konzentration von 3700 Bq/m^3 im Gleichgewicht befinden oder für Rn-220 Folgeprodukte im Gleichgewicht mit einer Rn-220 Konzentration von 275 Bq/m^3 .

Für die kumulierte Exposition wird analog entweder die Einheit $\text{Bq/m}^3 * \text{Jahre}$ bzw. $\text{Bq/m}^3 * \text{Stunden}$ oder – ausgehend vom WL – die Einheit Working Level Month (WLM) verwendet. Dabei entspricht 1 WLM der Exposition gegenüber 1 WL für eine angenommene monatliche Arbeitszeit von 170 Stunden (ICRP Publication 65 1993). In der vorliegenden Arbeit wird nach Jacobi (Jacobi et al. 1992b) auf eine monatliche Arbeitszeit von 160 h normiert (→ II.2.2.2). 1 WLM entspricht unter Berücksichtigung der biologischen Wirksamkeit einer effektiven Dosis von 10 mSv für Rn-222 Folgeprodukte und 3,3 mSv für Rn-220 Folgeprodukte.

Im sächsischen Bergbau lagen in den frühen Jahren bis 1955 geschätzte Expositionen von 30 WLM/Jahr bis über 300 WLM/Jahr vor. Diese Werte reduzierten sich in der Folge durch bessere Bewetterung über 10 WLM/Jahr bis 100 WLM/Jahr bis 1960, 3 WLM/Jahr bis 50 WLM/Jahr bis 1970 auf Werte unter 5 WLM/Jahr nach 1976

(Enderle et al. 1995; Lehmann et al. 1998). Die Exposition durch Radon und Radonfolgeprodukte stellt damit den Hauptanteil der Strahlenbelastung im untertage Uranbergbau dar, mit wesentlicher Wirkung auf den Atemtrakt.

Uran-Biokinetik im Mensch nach ICRP-Modellen

Die wissenschaftliche Grundlage für den Strahlenschutz sind die Empfehlungen der „International Commission on Radiological Protection“ (ICRP). Die Basis für inhalierte Radionuklide bildet dabei das Lungenmodell (ICRP Publication 66 1994). Hinzu kommt das biokinetische Modell (ICRP Publication 67 1993, ICRP Publikation 68 1994, ICRP Publication 69 1995), welches die Aufnahme, Deposition und Ausscheidung von Stoffen für systemische Körperorgane mathematisch als Kompartimentmodell beschreibt.

Die Modellstruktur des biokinetischen Modells für Uran und seine Verbindungen basiert auf dem generischen Modell für die Erdalkali-Metalle, veröffentlicht in ICRP 67 (ICRP Publication 67 1993). Hierfür liefert die ICRP 69 (ICRP Publication 69 1995) die dazugehörigen altersabhängigen Transferraten und Dosiskoeffizienten. Dem Modell liegen dabei für die Größen „uptake“, „absorption“ und „excretion“ nur zehn an Menschen erhobene Ergebnissätze zu Grunde. Ergänzend werden Ergebnisse aus Tierexperimenten herangezogen. Für die zur Organdosisabschätzung und zur Prognose expositionsbedingter Folgeerkrankungen wichtigen Größen „distribution“ und „retention“ liegen Tierexperimentdaten und Autopsie-Daten der so genannten „Boston-subjects“ (i.v. Injektion von Uranverbindungen an Patienten mit ZNS-Erkrankungen im terminalen Stadium) vor. Hinzu kommen Autopsie-Daten von Personen, die als Arbeiter chronisch mit Uran exponiert wurden, deren genaue Expositionsbedingungen allerdings unbekannt sind. Für Personen, die nicht mit Uran exponiert wurden, liegen nur wenige Datensätze vor. Es ist wünschenswert, die Datenbasis der Modelle mit am Menschen erhobenen Daten zu erweitern. Die deutsche Uranbergarbeiterstudie liefert dazu die Gelegenheit auf Basis eines breiten Kollektivs.

Im Rahmen der Uran-Bergarbeiter-Studie ist die Lunge als das relevante Zufuhrorgan für Körperdepots anzusehen. Wesentliche Eingangsparameter des Lungenmodells sind das inhalierte Nuklid, seine chemische Verbindung (umgesetzt in Absorptionsklassen S, M, F), der AMAD (Activity Median Aerodynamic Diameter),

die inhalierte Menge sowie die Atemrate entsprechend der Schwere der körperlichen Arbeit bei Inhalation. Viele dieser Parameter sind für die Uran-Bergarbeiter bekannt oder wurden nachermittelt und gemäß einer Job-Exposure Matrix individuell zugeordnet. (siehe II.2.2. Arbeitsanamnesen und Belastungsdaten).

Die Parametervielfalt der neuen ICRP-Modelle ist jedoch nur mit entsprechenden Implementierungen in Computercodes zu beherrschen (Bair 1995; Bair 1991; James et al. 1991; Bailey et al. 1991), wie sie etwa beim Bundesamt für Strahlenschutz, Institut für Strahlenhygiene verfügbar sind.

Für einen Hauer mit 30 bis 40 Jahren Tätigkeit unter Tage und einer kumulierten Zufuhr von z.B. rund 45 kBq U-238 ergibt sich ein Organdepot nach ICRP (Klasse S, AMAD = 5 μm , standard worker, chronische Zufuhr) in Abhängigkeit von der zufuhrfreien Zeit bis zum Tod (Latenzzeit): Aus Latenzzeiten von wenigen Jahren bis mehreren Jahrzehnten resultieren Vorhersagen für die Depotwerte von ca. 1 kBq bis 1 Bq U-238 für die Gesamtlunge und von wenigen bis wenigen zehn Bequerel U-238 für die Gesamtleber. Umgerechnet sind danach für eine Schadstoffanalytik an getrockneten Gewebeproben wenige mg/g_{Tr} U-238 bis $\mu\text{g/g}_{\text{Tr}}$ U-238 für die Lunge und wenige $\mu\text{g/g}_{\text{Tr}}$ U-238 für die Leber zu erwarten.

Weiterführende Literatur: Lehmann et al. 1998; Bauer 2000; Sokoll 1999; Enderle et al. 1995; Pflaumbaum et al. 2002; StrlSchV 2001; Schriften der ICRP und WHO.

II.1.5. Lungentumoren

Therapie und Prognose bösartiger Tumoren der Lungen hängen entscheidend von Tumorgröße, Tumorstadium und der histopathologischen Charakterisierung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ab. Ein klinisch bedingt nachweisbarer Tumor von ca. 1 g Gewicht besteht bereits aus ca. 1 Milliarde Tumorzellen. Die histologische Primärdiagnose basiert im Regelfall auf 1 bis 2 mm im Durchmesser großen Biopsiepräparaten, die in 4 μm dicken Schnitten die Bewertung von einzelnen bis maximal einigen 100 Tumorzellen erlauben.

Bis vor 20 Jahren bildeten lichtmikroskopische und histochemische Untersuchungsverfahren die Basis für eine differenzierte morphologische Tumordiagnostik. Die Verfahren der Elektronenmikroskopie, Immunhistochemie, Zytometrie und Molekularbiologie haben die Kenntnisse zur komplexen Tumorbilogie mit variablen

Bildern als Zeichen einer großen Tumorerheterogenität in den letzten Jahren wesentlich erweitert. Entscheidende Basis für die pathologisch-anatomische Primärdiagnostik des Einzelfalles bleiben aber auch heute noch histologische und zytologische Untersuchungsbefunde (Müller 1999a).

II.1.5.1. Epidemiologie & Ätiologie

Während in den USA, England, den Niederlanden und anderen Europäischen Ländern in den letzten 10 Jahren ein geringfügiger, wenn auch kontinuierlicher Rückgang der Inzidenz- und Mortalitätszahlen an bösartigen Neubildungen der Lungen zu verzeichnen ist, steigen die diesbezüglichen Zahlen in Deutschland immer noch leicht an. Die Zunahme bei der Gesamtzahl bösartiger Lungentumoren ist hier in den letzten Jahren entscheidend auf die Zunahme der Erkrankung bei Frauen zurückzuführen. Mit einer Inzidenz von 60 auf 100.000 Einwohner stellen Lungenkarzinome die häufigste bösartige Tumorerkrankung westlicher Industrienationen dar. In Deutschland sind demnach jährlich rund 45.000 Neuerkrankungen zu erwarten. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes starben 2001 38.525 Personen an den Folgen eines bösartigen Tumorleidens der Luftröhre, der Bronchien oder der Lungen (ICD9 162.- Bösartige Neubildung der Luftröhre, der Bronchien und der Lunge; ICD10 C34 Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge). Weltweit stieg in den letzten Jahren die Inzidenz für bösartige Lungentumoren jährlich um 0,5%. Der rasche Anstieg der Inzidenz in den Ländern Osteuropas und den Entwicklungsländern ist für den Hauptteil dieser Steigerung verantwortlich (Haugen 2000).

Als wesentlicher Kausalfaktor für die Entstehung bösartiger Lungentumoren gilt mit einem Anteil von etwa 90% nach wie vor der Missbrauch von Tabakprodukten. Der Raucheranteil unter den Patienten mit Lungentumor beträgt rund 85 – 90%. Der Anteil der Raucher, die einen bösartigen Lungentumor entwickeln, beträgt rund 20% (Mannino et al. 1998; Kreuzer et al. 1998; Kreuzer et al. 1999b).

Das Geschlechtsverhältnis bei bösartigen Neubildungen der Atmungs- und intrathorakalen Organe (ICD9 160-165) betrug in Deutschland 2001 nur noch 2,9 : 1, Männer : Frauen (1975: 6,4 : 1). In den letzten Jahren wird aber eine kontinuierliche Zunahme bösartiger Lungentumoren bei Frauen beobachtet. Dies belegt die Bedeu-

tung der Rauchgewohnheiten als einen wesentlichen Kausalfaktor (Kreuzer et al. 1998).

Auch bei Frauen ist eine klare Beziehung zwischen Dauer und Ausmaß des Zigarettenkonsums sowie der Entwicklung bösartiger Lungentumoren zu belegen. Neu ist in diesem Zusammenhang, dass neben den seinerzeit von Kreyberg abgegrenzten so genannten „Reizkrebsen“ (kleinzellige Karzinome und Plattenepithelkarzinome), auch Adenokarzinome bei rauchenden Frauen häufiger diagnostiziert werden (Kreuzer et al. 1998; Kreuzer et al. 1999b; Pohlabein et al. 1997).

Im Ursachenspektrum haben neben dem chronischen Tabakabusus als dem wesentlichen Kausalfaktor für die Entstehung bösartiger Lungentumoren auch beruflich bedingte kanzerogene Schadstoffe weiterhin eine Bedeutung (siehe Kapitel II.1.6, Haugen 2000).

II.1.5.2. Histologische Klassifikation

Ein internationale Expertengruppe von Pathologen hat in Zusammenarbeit mit der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der International Agency for the Study on Lung Cancer (IASLC) 1999 eine dritte revidierte Fassung zur histologischen Klassifikation der Lungentumoren vorgelegt und mit exemplarischen Abbildungen in einem Atlas belegt (Travis et al. 1999).

Nach mehrjährigen Beratungen der internationalen Expertengruppe wurde das breite Spektrum der häufigen und seltenen bronchopulmonalen Neoplasien auf über 100 mögliche Diagnosen nach den führenden histomorphologischen Kriterien erweitert. Aus den umfangreichen einführenden Kommentaren sind folgende Gesichtspunkte für die pathologisch-anatomische Begutachtung in der täglichen Praxis besonders hervorzuheben (Müller 1999a):

Die Tumordiagnose beruht weiterhin primär auf mit konventionellen Methoden erhobenen lichtmikroskopischen Befunden. Zusätzliche Techniken (Histochemie, Immunhistochemie, Elektronenmikroskopie, Gewebekultur, Molekularbiologie etc.) erlauben weitergehende wertvolle Informationen zur Tumorgenese sowie Aspekten der Histogenese und Differenzierung.

In der Gruppe der nicht-kleinzelligen Tumoren ist in über 50% (!) mehr als ein führender histologischer Tumortyp vorhanden.

Die histopathologische Diagnostik von Lungentumoren in 1 bis 3 mm im Durchmesser großen Biopsien erlaubt nur sehr bedingt einen Rückschluss auf die Tumorbiologie.

Die Kombinationen variabler histomorphologisch fassbarer Wachstumsmuster und unterschiedlicher Differenzierungsgrade innerhalb eines Tumors sind vielfältig und häufig.

Diesen Gesichtspunkten trägt die neue WHO / IASLC Klassifikation Rechnung. Bei den nach führenden histomorphologischen Befunden gegliederten Tumorgruppen gibt es vielfach mehrere Subtypen bzw. Kombinationsformen (→ Tabelle 1, → Abbildung 3).

Tabelle 1 Histomorphologisch heterogene Tumoren nach der WHO / IASLC Klassifikation (Travis et al. 1999).

adenosquamous carcinoma combined small cell carcinoma squamous cell carcinoma, papillary/clear cell/small cell / basaloid Large cell basaloid carcinoma carcinomas with pleomorphic elements pleomorphic carcinoma spindle cell carcinoma Carcinosarcoma pulmonary blastoma lymphoepithelioma like carcinoma
--

Variable Differenzierungsmuster innerhalb eines Tumors erklären auch unterschiedliche Befunde auf histopathologischer und molekularbiologischer Basis bei der Untersuchung von Tumoranteilen aus verschiedenen Abschnitten und bei wechselhaftem Regressionsphänomen nach therapeutischen Maßnahmen.

Nach der neuen Klassifikation besteht aber durchaus die Möglichkeit, bei der Mehrzahl der zur Diagnostik und wissenschaftlichen Bearbeitung anstehenden bösartigen Lungentumoren zu einer eindeutigen und reproduzierbaren Tumordiagnose zu gelangen. Diese Ausgangssituation ist von großer Bedeutung, da die heute möglichen umfangreichen weiterführenden Untersuchungen im Regelfall auf der lichtmikroskopischen „Basisdiagnose“ beruhen.

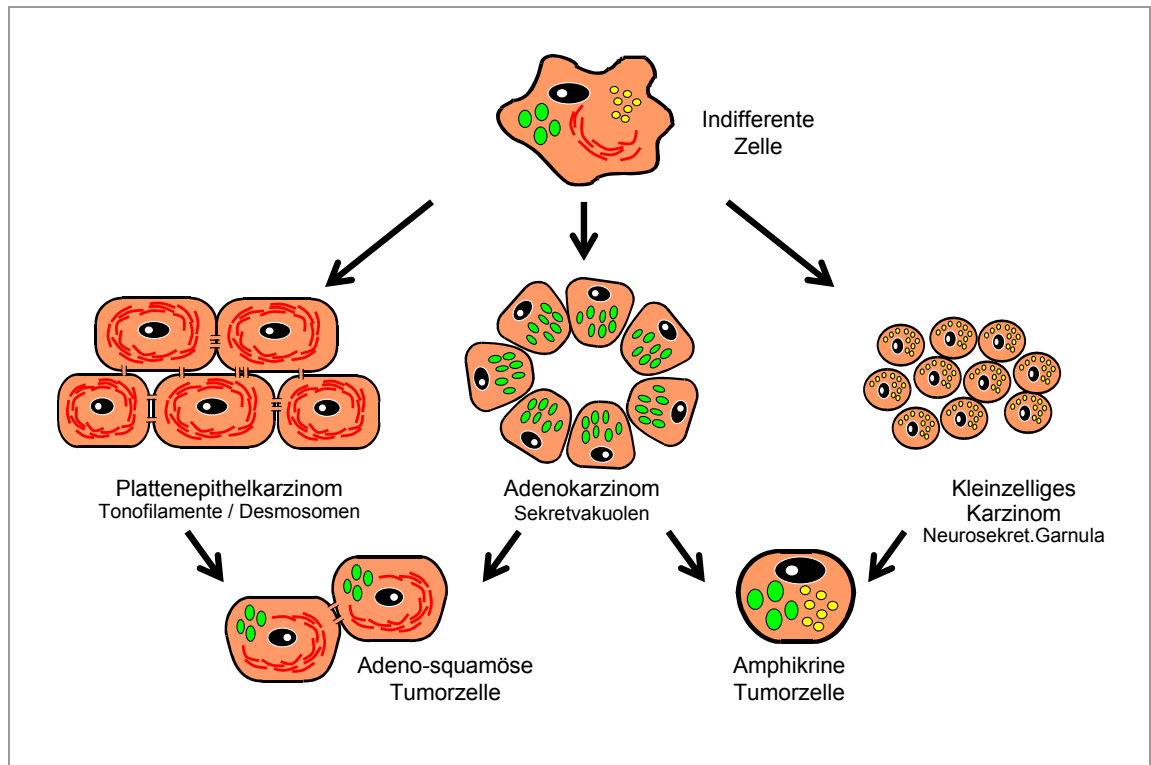


Abbildung 3 Schematische Darstellung der morphologisch fassbaren Differenzierungen bösartiger Lungentumoren. Auf der Basis eines genotypisch zu belegenden heterogenen Defektmusters der Tumoren zeigt sich auch mikroskopisch eine variable morphologische Heterogenität der Tumoren.

Klinische Erfahrungen zu Krankheitsverlauf und Therapie bösartiger Lungentumoren haben, bei den Fragen zur Klassifikation an den Pathologen, zur Reduktion und Konzentration der Basisdiagnose auf die Frage

"kleinzelliger oder nicht-kleinzelliger bösartiger Lungentumor"

geführt (Müller 1999a).

Dabei muss man aber berücksichtigen, dass mit einer derartigen pauschalen Gruppenbildung – allein nach einem histopathologisch führenden Parameter – die Tumorbiologie des individuellen Einzelfalles nur sehr grob und unzureichend charakterisiert werden kann.

Die WHO / IASLC Klassifikation von 1999 unterscheidet bei den epithelialen bösartigen Neubildungen neben kleinzelligen Karzinomen die 4 Hauptgruppen nicht-kleinzelliger Karzinome:

Plattenepithelkarzinome (ICDO 8070/3)

Adenokarzinome (ICDO 8140/3)

großzellige Karzinome (8012/3)

kombinierte adeno-squamöse Karzinome (ICDO 8560/3)

Hinzu kommt die Gruppe der selteneren typischen (ICDO 8240/3) und atypischen (ICDO 8249/3) Karzinoidtumoren und die Gruppe der Karzinome mit pleomorphen sarkomatoiden oder sarkomatösen Elementen (u. a. Karzinosarkome (ICDO 8980/3); Pulmonale Blastome (ICDO 8972/3))

Häufigkeitsangaben zu führenden histologischen Tumortypen variieren in Abhängigkeit der Selektion des Untersuchungsgutes bei der Auswertung von Biopsiepräparaten, Operations- oder Sektionsgut. Danach ergeben sich für Plattenepithelkarzinome Häufigkeitsangaben zwischen 31 und 45%, für Adenokarzinome zwischen 30 und 50%, für kleinzellige Karzinome um 20% und für großzellige Karzinome zwischen 1 und 7%.

II.1.5.3. Nicht-kleinzellige Karzinome

II.1.5.3.1 Plattenepithelkarzinome

Plattenepithelkarzinome entwickeln sich als isolierte knotige Rundherde der Lungenperipherie oder bevorzugt im Bereich der Segment- und Subsegmentbronchien als stenosierend wachsende Tumoren. Makroskopisch zeigen die grau-weißen Tumoren auf der Schnittfläche je nach Stromaentwicklung eine feste bis bröckelige Konsistenz. In fortgeschrittenen Tumorstadien sind Nekrosen bis zu ausgedehnten Kavernenbildungen besonders bei Patienten im höheren Lebensalter häufige Befunde. Diese Veränderungen resultieren aus Durchblutungsstörungen der Tumorzentren nach Kompression, Destruktion und Infiltration der Tumorgefäße.

Mikroskopisch sind Karzinome vom führenden plattenepithelialen Typ aus mehr oder weniger deutlich epidermisähnlichen Epithelverbänden aufgebaut. In den atypischen Tumorzellen kann eine massive Keratinexpression bis zur Ausbildung konzentrisch geschichteter Hornperlen resultieren.

Die mittlere Kerngröße der Tumorzellen von Plattenepithelkarzinomen liegt bei 9 µm, die mittlere Zellgröße bei 14 µm (Müller et al. 1985). Das tumorführende

Stroma besteht vorwiegend aus Kollagentyp I und III, wobei höher differenzierte und offensichtlich langsamer wachsende Tumoren durch einen höheren Stromaanteil als niedrig differenzierte Karzinome charakterisiert sind.

Immunhistochemisch reagieren die broncho-pulmonalen Plattenepithelkarzinome mit Zytokeratinantikörpern. Von den 20 bis heute bekannten Zytokeratinen werden bevorzugt die Plattenepithel-typischen Zytokeratine 5 und 6 exprimiert (True 1990).

Elektronenmikroskopisch sind die Tumorzellen durch ausgedehnte Kernatypien mit Lappungen und prominenten Nukleolen charakterisiert. Eindrucksvoll können verschiedene Phasen der Zytokeratinexpression beginnend in der Kernnähe bis zur massiven Anreicherung im Zytoplasma und im Bereich von Tonofilamenten der Desmosomen dargestellt werden. Anzahl und Struktur interzellulärer desmosomaler Kontakte in Plattenepithelkarzinomen (lichtmikroskopisch sog. Interzellularbrücken) lassen sich bedingt mit dem Differenzierungsgrad korrelieren. Die morphologischen Befunde belegen eindrucksvoll den Aspekt der gestörten interzellulären Regulation als einen Parameter der komplexen Tumorbiologie (Schmitz et al. 1994; Schraufnagel 1990).

II.1.5.3.2 Adenokarzinome

Bösartige nicht-kleinzellige Lungentumoren vom Typ der Adenokarzinome sind bevorzugt in der Lungenperipherie angeordnet. Dieser Tumortyp zeigt weltweit eine steigende Tendenz. Makroskopisch ist eine grau-weiße, körnig-glasige Schnittfläche mit gewellt verlaufender Oberfläche und zentraler schwarzer Pigmentspeicherung der häufigste Befund. Als Folge ausgeprägter Regressionsphänomene im Bereich der Blutgefäße der zentralen Stromaanteile und bei offensichtlich besonderer angioinvasiver Tendenz der Tumorzellen sind zentrale Nekrosen und Vernarbungen der Adenokarzinome ein alltäglicher Befund. Im Regelfall ist die zentrale Tumornarbung ein sekundäres Phänomen, so dass die Bezeichnung im Sinne eines "Narbenkarzinoms" – insbesondere im Zusammenhang mit versicherungsmedizinischen Fragestellungen – hier in der Regel unzutreffend ist (Müller et al. 1988). Die morphologisch fassbare hohe Angioinvasivität als besonderes biologisches Zeichen der pulmonalen Adenokarzinome spiegelt sich klinisch in der relativ hohen hämatogenen Metastasierungsrate wieder (Fisseler-Eckhoff et al. 1994).

Die mikroskopische Charakterisierung resultiert aus der mehr oder weniger deutlichen Entwicklung atypischer drüsenähnlicher Strukturen der Adenokarzinome. In atypischen Tumorzellen können histochemisch in wechselnder Ausprägung Schleimsubstanzen oder Sekretvakuolen nachgewiesen werden. Mehrkernige Riesenzellen sind in Adenokarzinomen häufig. Hierdurch wird die Abgrenzung zu der seltenen Gruppe großzelliger Karzinome problematisch. Die mittlere Zellgröße beim Adenokarzinom liegt bei 13,2 µm, die mittlere Kerngröße bei 8,5 µm. Bei den pulmonalen Adenokarzinomen lassen sich zwischen histopathologisch bestimmbarem Differenzierungsgrad und Krankheitsverlauf durchaus Korrelationen knüpfen. Liegt die 5 Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit hochdifferenzierten Adenokarzinomen bei 87%, so sinkt sie auf 30% bei niedrig differenzierten Tumoren.

Das seltene bronchiolo-alveoläre, pneumonisch wachsende Karzinom (sog. Alveolarzellkarzinom) bildet nach Morphologie und klinischem Verlauf zweifelsfrei eine besondere Gruppe. Histogenetisch sind diese tapetenförmig die Alveolen auskleidenden Tumoren von den Epithelzellen der bronchiolären Endstrecke, den Klarazellen und Pneumozyten II abzuleiten.

Elektronenmikroskopisch sind Adenokarzinome durch die Expression von mukosekretorischen Granula und Sekretvakuolen charakterisiert. Das endoplasmatische Retikulum ist kräftig entwickelt und an der Zelloberfläche sind Mikrovilli wechselnd zahlreich ausgebildet.

Primäre pulmonale Adenokarzinome sind im Regelfall pathologisch-anatomisch gut zu charakterisieren, wenn sie als vollständige Präparate im Operations- oder Sektionsgut vorliegen und analysiert werden können. Bei der täglichen bioptischen Diagnostik aus 1 bis 2 mm im Durchmesser großen Biopsien kann aber im Einzelfall die sichere Abgrenzung gegenüber Metastasen primärer extrapulmonaler Adenokarzinome vielfach nicht zuverlässig erfolgen. Unter Einsatz immunhistochemischer Verfahren sind aber heute z. B. Metastasen primärer bösartiger Tumoren von Mamma, Schilddrüse und Prostata zuverlässig abzugrenzen (Betz et al. 1995; Kaufmann et al. 2000).

II.1.5.3.3 Großzellige Karzinome

Von der WHO / IASLC Klassifikation 1999 werden großzellige Karzinome noch als eigene Gruppe geführt. Tumoren mit vorwiegend großzelliger Variante sind ausge-

sprochen selten. In der Regel handelt es sich um Tumoren mit führender plattenepithelialer oder adenoider Komponente, in denen herdförmig auch gehäuft mehrkernige Riesenzellen entwickelt sind.

Der Kliniker erwartet vom Pathologen bei der Charakterisierung eines bösartigen nicht-kleinzelligen Lungentumors eine möglichst kurzgefasste, formelartige Diagnose. Danach wird das therapeutische Konzept ausgerichtet. Bei der Gruppenbildung nach lichtmikroskopisch fassbaren, führenden phänotypischen Tumorbildern muss aber immer berücksichtigt werden, dass der Biopsiefund nur ein sehr grober Einzelparameter der fast individuell geprägten Tumorbiologie sein kann.

II.1.5.4. Kleinzellige Karzinome

II.1.5.4.1 Makroskopische Befunde

Kleinzellige Karzinome der Lungen sind zum Diagnosezeitpunkt auch heute noch in der Regel bereits weit vorgeschritten. Sie sind bevorzugt im Bereich der zentralen und intermediären Segment- und Subsegmentbronchien entwickelt. Seltener sind pulmonale Rundherde oder pneumonische Wachstumsmuster. Intermediär und zentral lokalisierte Tumoren sind durch ein manschettenförmiges, intramural-bronchiales und perivasales Wachstumsmuster charakterisiert. In der Frühphase dominiert eine submuköse Infiltration bei erhaltener oder plaqueartig verdickter grau-weißer Mukosa. In fortgeschrittenen Stadien kann die Bronchialwand ulzeriert und destruiert oder auch durch einen endobronchial wachsenden Tumor vollständig verlegt sein. Aufgrund der hohen Proliferationsrate der Tumorzellen ist bei der Obduktion der sichere Ausgangspunkt der Tumorentstehung in vielen Fällen nicht mehr eindeutig anzugeben.

Andererseits findet man bei Obduktionen gelegentlich auch klinisch bis zum Tode nicht dokumentierte 3 – 5 mm große Mikrokarzinome, die überwiegend in der Lungenperipherie entwickelt sind. Derartige bereits häufig ausgedehnt metastasierende Tumoren können bei der Obduktion meist erst durch aufwendige Präparation auch der kleinsten peripheren Äste des Bronchialsystems entdeckt werden (Müller et al. 1998a).

Kleinzellige Tumoren sind nach Stromadestruktion durch eine frühzeitige Intravasation mit Anschluss an die Lymph- und Blutgefäße und eine dadurch bedingte früh-

zeitige Entwicklung von Lymphknotenmetastasen bzw. hämatogenen Metastasierung charakterisiert (Bülzebruck et al. 1992; Drings 1993; Mountain 1997, Travis et al. 1999).

II.1.5.4.2 Mikroskopische Befunde

Die histomorphologische Abgrenzung kleinzelliger und nicht-kleinzelliger bösartiger Lungentumoren erfolgt anhand relativ grober, phänotypischer histologischer und zytologischer Parameter (Müller et al. 1986; Müller et al. 1995). Die Diagnose in 1 – 2 mm im Durchmesser großen Biopsien meist fortgeschrittener Tumoren basiert zunächst allein auf „morphometrischen“ Befunden auffallend kleiner Tumorzellen im Vergleich zu Form und Größe anderer, nicht kleinzelliger Tumortypen. Das Bild wird geprägt von kleinen, nacktkernig erscheinenden, zytoplasmaarmen Zellen mit hyperchromatischen pleomorphen Kernen. Zell- und Kerndurchmesser variieren zwischen 4 und 9 µm im Vergleich zu einem mittleren Zelldurchmessern bei Plattenepithelkarzinomen von 16 µm und (großzelligen) Adenokarzinomen von bis zu 40 µm (Müller et al. 1986; Abeloff et al. 1979; Müller et al. 1985). Die Tumorzellen liegen einzeln oder in lockeren Zellverbänden. Charakteristisch in Biopsien sind Quetschartefakte der zellreichen, weichen, intramural submukös ausgebreiteten Tumoren mit leicht vulnerablen, schlecht adaptierten Einzelzellen und Nekrosen. Je nach vorherrschenden Zellformen wurden nach der alten WHO-Klassifikation von 1981 die folgenden Typen unterschieden (Hirsch et al. 1988; World Health Organization 1982; World Health Organization 1981):

Kleinzelliges Karzinom (ohne nähere Angaben; ICDO 8041/3)

Oat-Zelltyp (ca. 88%; ICDO 8042/3)

Intermediärzelltyp (ICDO 8043/3)

Combined-Oat-Zelltyp.

Die neue WHO-Klassifikation von 1999 berücksichtigt wegen mangelnder Reproduzierbarkeit und fehlender klinischer Relevanz nur noch kleinzellige Karzinome (ICDO 8041/3) und kombinierte kleinzellige Karzinome (ICDO 8045/3) (Travis et al. 1999).

Bereits in der vor 20 Jahren konzipierten WHO-Klassifikation wurde in der Gruppe der "combined-oat-cell-Karzinome" auf deutlich unterschiedliche histologische

Wachstumsmuster in bösartigen Lungentumoren vom führenden kleinzelligen Typ hingewiesen. Die heute möglichen immunhistochemischen Untersuchungen und die Erfahrungen sehr variabler klinischer Messwerte bei der Bestimmung so genannter Tumormarker weisen eindrucksvoll darauf hin, dass auch in der Gruppe der vorwiegend kleinzellig differenzierten Tumoren vielfach zusätzliche Differenzierungsmuster vorliegen. Derartige für den Pathologen nicht ungewöhnliche Kombinationsbilder erklären Strukturen eines Adenokarzinoms in Operationspräparaten nach Chemotherapie eines zunächst durchaus zutreffend als vorwiegend kleinzellig eingeordneten bösartigen Lungentumors.

II.1.5.4.3 Histogenetische Aspekte

Ein häufiges Charakteristikum in Tumorzellen kleinzelliger Lungentumoren sind intrazytoplasmatische, wechselnd zahlreich vorkommende, den neurosekretorischen Granula ähnliche Strukturen. Bei submikroskopischen Studien der bronchialen Präneoplasien konnte bereits 1986 im Rahmen der Differenzierung von Epithelzellen der Bronchialschleimhaut die Expression von neuroendokrinen Granula in Basalzellen dokumentiert werden (Gonzales et al. 1986). Parallel konnten in diesen so genannten amphikrinen Zellen die cytoplasmatische Expression von Muzingranula sowie Cytokeratinfilamenten aufgezeigt werden. Über den Nachweis dieser Granula lassen sich durchaus Beziehungen kleinzelliger bösartiger Lungentumoren zu pluripotenten bronchopulmonalen Basalzellen knüpfen (Literatur s. McDowell 1987, Müller 1988).

Im Rahmen der immer deutlicher werdenden Heterogenität auch in der nach groben lichtmikroskopischen Befunden relativ "homogenen" Gruppe kleinzelliger Lungentumoren, wurde in der neuen WHO / IASLC Klassifikation die histogenetische Zuordnung in einer Gruppe neuroendokriner Tumoren etabliert. In dieser Gruppe werden typische und atypische Karzinoidtumoren, kleinzellige Karzinome und "großzellige" neuroendokrine Karzinome zusammengefasst (Höfler 1997, Travis et al. 1999). Zum Spektrum der neuroendokrinen Proliferate und Neoplasien sind in der neuen WHO-Klassifikation 1999 vier Gruppen gebildet worden (→ Tabelle 2). Die Frage nach der "Stammzelle" kleinzelliger bösartiger Lungentumoren wird durch molekulargenetische Befunde aktuell neu belebt (Johnen et al. 2003).

Tabelle 2 Neuroendokrine (NE) Proliferationen und Neoplasien nach der WHO / IASLC Klassifikation Travis et al. 1999

<p>I. NE Zell-Hyperplasie & Tumorlets (A) NE Zell-Hyperplasie (1) ... mit Fibrose und / oder Entzündung (2) ... in der Nähe von Karzinoidtumoren (3) Diffuse idiopathische NE Zell-Hyperplasie mit /ohne Fibrose / Obstruktion (B) Tumorlets</p>
<p>II. Tumoren mit NE Morphologie (A) Typische Karzinoide (B) Atypische Karzinoide (C) Großzellige NE Karzinome (D) Kleinzellige Karzinome</p>
<p>III. Nicht-kleinzellige NE Karzinome</p>
<p>IV. Andere Tumoren mit NE Eigenschaften (A) Pulmonale Blastome (B) Primitive neuroektodermale Tumoren (C) Desmoplastische Rundzelltumoren (D) Karzinome mit rhabdoidem Phänotyp (E) Paragangliome</p>

II.1.5.5. Immunhistochemische Untersuchungen

Am vorhandenen Blockmaterial (paraffineingebettetes Gewebe) von Lungentumoren und Metastasen sollten nach Erhalt der Berufsanamnesen unter Berücksichtigung der Grubenbetriebe und Beschäftigungsdauer gezielte immunhistochemische Untersuchungen zur Expression von Onkogenen (erbB1, erbB2, ras, jun, fos und myc) und Tumorsuppressorgenen (p53, rb) durchgeführt werden, denen bei der Initiation und Progression bösartiger Lungentumoren eine Bedeutung zukommt [siehe Kapitel II.1.5.6 Genetik bösartiger Lungentumoren]. Ziel der Untersuchungen war die Darstellung eines möglichen vorhandenen wiederkehrenden Expressionsmusters Tumor-assoziiierter Antigene in Strahlen-assoziierten Tumoren von Wismutbeschäftigten. Abschließend sollte die Korrelation der immunhistochemischen Befunde mit verfügbaren arbeitsanamnestischen Daten auch Aussagen darüber erlauben, ob durch die Exposition gegenüber ionisierende Strahlen induzierte bösartige Lungentumoren durch einen charakteristischen, möglicherweise auch dosisabhängigen immunhistochemisch fassbaren Phänotyp gekennzeichnet sind.

II.1.5.6. Genetik bösartiger Lungentumoren

Die Fortschritte der letzten Jahre, insbesondere auf dem Gebiet der molekularen Genetik, haben wesentlich zum besseren Verständnis der Genese und Progression von Tumoren beigetragen. Die Kenntnisse um genetische Ursachen der Tumoren erlauben heute bereits bedingt prognostische Aussagen zu Krankheitsverläufen und können Einfluss auf therapeutische Maßnahmen haben. Das histomorphologische Bild bösartiger Lungentumoren ist durch ein variationsreiches Spektrum als Zeichen einer großen Heterogenität gekennzeichnet. Fast parallel lassen sich heute in diesen Tumoren auch eine Vielzahl unterschiedlicher genetischer Alterationen dokumentieren [Übersicht: (Chan et al. 2000, Dockhorn-Dworniczak et al. 1998, Fong et al. 1999, Roth 1995, Gazdar 1994, Müller et al. 1995, Müller et al. 1998b)]. Ausgehend von Beobachtungen, die insbesondere in tierexperimentellen und epidemiologischen Studien gewonnen wurden, wird der Prozess der Tumorgenese heute in die Phasen der Initiation, Promotion und Progression eingeteilt.

Im Verlauf der Tumorprogression kann es zusätzlich zur Akkumulation weiterer genetischer Alterationen kommen. Nach den heute vorherrschenden Arbeitshypothesen sind für eine bösartige Entartung von Zellen mindestens 3 - 10, in der Regel unabhängige genetische Alterationen Voraussetzung, die in der Regel als Folge einer Exposition gegenüber kanzerogenen Schadstoffen eintreten (→ Abbildung 4). Erbliche Prädispositionen erlangen bei bösartigen Lungentumoren im Gegensatz zu verschiedenen anderen Organtumoren bisher keine wesentliche Bedeutung (Lichtenstein et al. 2000).

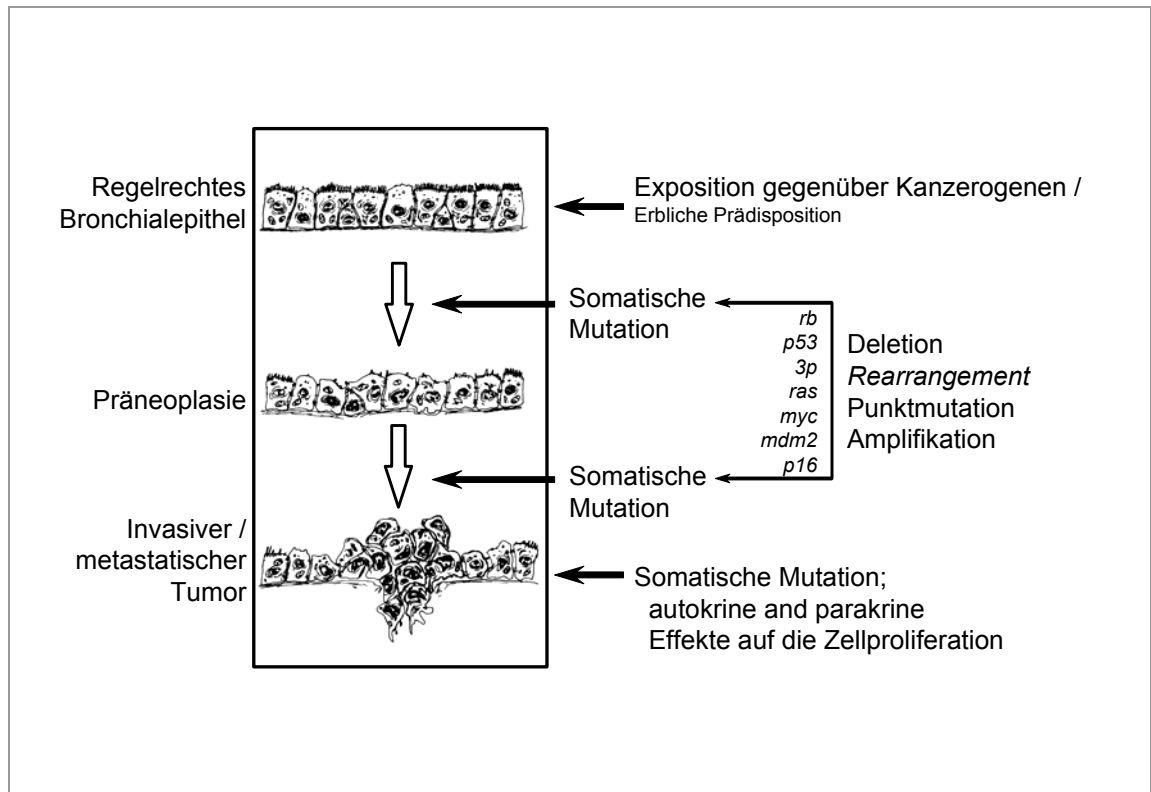


Abbildung 4 Schematische Darstellung der phasenweisen Transformation regelrechter Bronchialepithelzellen als Folge einer chronischen Exposition gegenüber kanzerogenen Schadstoffen. Korrespondierend zu den morphologisch fassbaren Veränderungen Akkumulation verschiedenster genetischer Alterationen in Onko- und Tumorsuppressorgenen.

Allein mit der Methode der komparativen genomischen Hybridisierung (*CGH - comparative genomic hybridization*) können in einzelnen bösartigen Lungentumoren 5 bis 27 genetische Alterationen dokumentiert werden. Im Mittel finden sich mit dieser Methode in kleinzelligen Tumoren 18,3 genomische Alterationen (Petersen et al. 1996, Petersen et al. 1997). Von den genetischen Alterationen können grundsätzlich alle chromosomalen Regionen betroffen sein. CGH-Analysen bei kleinzelligen Tumoren zeigen bevorzugt einen Verlust (Deletion) genetischer Information (DNA) auf dem kurzen Arm von Chromosom 3 (3p), dem langen Arm von Chromosom 10 (10q) und den Chromosomenarmen 4q, 5q, 13q und 17p. Zugewinne (Amplifikationen) genetischer Informationen wurde in 68% der untersuchten Fälle auf dem langen Arm von Chromosom 3 (3q) und in 55% auf dem kurzen Arm von Chromosom 5 (5p) beobachtet.

Auch nicht-kleinzellige Karzinome zeigen mit der Methode der CGH zahlreiche, im Einzelereignis aber nur bedingt charakteristische Defekte. Adenokarzinome besitzen gehäuft Verluste von genetischem Material auf den Chromosomen 9 und 19 und Zugewinne auf Chromosom 1. Plattenepithelkarzinome zeigen häufiger Verluste auf Chromosom 2 und Zugewinne auf Chromosom 3. Im Einzelfall ist aber ein Rückschluss von dem CGH-Muster auf den führenden histomorphologischen Tumortyp nicht möglich. Vielmehr zeigen alle Tumoren – entsprechend der auch morphologisch fassbaren Heterogenität – ein heterogenes genetisches Defektmuster mit allenfalls charakteristischen, nicht aber spezifischen Defekten.

Neben chromosomalen Abnormalitäten, die größere Genomabschnitte betreffen und mit der CGH-Analyse fassbar werden, spielen bei der Genese und Progression von bösartigen Lungentumoren aber auch andere Mechanismen (Punktmutationen, Amplifikationen oder Deletionen kleinerer DNA-Abschnitte, veränderte Genexpression) eine zentrale Rolle.

Die Veränderungen in der Erbsubstanz betreffen überwiegend solche Gene, die direkt oder indirekt das Wachstum, die Proliferation oder die Differenzierung der Zelle regulieren. Die für die Entstehung von Tumoren verantwortlichen Gene werden dabei grob in die Klassen der Wachstumsfaktoren, der Onkogene und der Tumorsuppressorgene oder Anti-Onkogene eingeteilt. Bei den Onkogenen führt definitionsgemäß erst eine (Über-) Aktivierung des betreffenden (Proto-) Onkogens zu einer Entartung der Zelle - bei Tumorsuppressorgenen ist eine (Teil-) Inaktivierung des Gens Voraussetzung für eine Transformation der Zelle.

Als Mutation bezeichnet man die Veränderungen in der primären Sequenz der DNA. Unterschieden werden kann zwischen Punktmutationen, Insertionen und Deletionen. Bei Punktmutationen beobachtet man auf der Ebene der genomischen DNA den Austausch nur einer einzelnen Base, d.h. eines DNA-Bausteins. Bei Insertionen oder Deletionen beobachtet man das zusätzliche Auftreten bzw. das Fehlen einzelner Basen. Amplifikationen umfassen in der Regel ganze Gene und können zu einer fassbaren Überexpression des entsprechenden Proteins führen.

Ausgehend von der ersten Beschreibung eines Gens mit onkogenem, transformierendem Charakter (*src*-Gen) im Jahre 1970 (Griffin et al. 1985) sind heute weit mehr als 100 verschiedene Onko- und Tumorsuppressorgene dokumentiert.

Wie bei vielen anderen Tumoren gibt es auch bei bösartigen Lungentumoren bisher keine gesicherten Erkenntnisse darüber, dass es „eine spezifische Mutation“ gibt, die entscheidend für die histomorphologische Differenzierung in der großen Gruppe der Lungentumoren ist oder die einen sicheren Rückschluss auf die Ätiologie des Tumors gibt. Zum Teil lassen sich allerdings bestimmte genetische Alterationen signifikant gehäuft bei Tumoren mit bestimmten führenden histomorphologischen Differenzierungen (z.B. *K-ras* Mutation bei Adenokarzinomen) aufzeigen. Es ist aber nicht möglich ausgehend von der führenden histomorphologischen Differenzierung Rückschlüsse auf bestimmte genetische Alterationen zu ziehen. Tabelle 3 und Tabelle 4 fassen die wichtigsten Befunde zu Onko- und Tumorsuppressorgenen, die bei bösartigen Lungentumoren von Bedeutung sind, zusammen.

Tabelle 3 Onkogen-Veränderungen in Lungentumoren [SCLC = kleinzellige Karzinome; NSCLC = nicht-kleinzellige Karzinome; AC = Adenokarzinome; SqCC = Plattenepithelkarzinome; gp = Glykoprotein; pp = Phosphoprotein; wt = Wildtyp]

Onkogen	„Name“	Proteinmasse [kDA]	Chromosom	Genetische Alteration	Tumortyp
<i>ras</i> -Familie	(Murine) <u>R</u> at <u>S</u> arcoma Virus = MuSV			Punktmutation im Codon 12, 13 oder 61	AC 20-35% SqCC 5% SCLC 0%
<i>N-ras</i>	<u>N</u> euroblastoma	21	1p13		
<i>H-ras</i>	<u>H</u> arvey-MuSV	21	11p15.5		
<i>K-ras</i>	<u>K</u> irsten-MuSV	21	12p12.1		
<i>erbB1</i> (EGFR)	<u>R</u> at <u>S</u> arcoma Virus (Epidermal Growth Factor <u>R</u> eceptor)	gp170	7p13-p12	Überexpression (Gen-Amplifikation)	SqCC 85% AC 50% SCLC 0%
<i>erbB2</i> (<i>HER2, neu</i>)	<u>E</u> rythroblastosis Virus	gp185	17q21-q22	Überexpression (mRNA Stabilisierung)	AC 30 - 40% SqCC 2 - 40% SCLC 0%
<i>myc</i> -Familie	<u>M</u> yelocytomatosis Virus			Überexpression (Gen-Amplifikation)	SCLC (Zelllinien) 30-50%, 10-25 % (Primärtumoren) Amplifikation Überexpression: SCLC 80-90% NSCLC: 8% Amplifikation
<i>c-myc</i>	<u>C</u> ellular	pp64 / pp67	8q24		
<i>N-myc</i>	<u>N</u> euroblastoma	pp66	2p24.1		
<i>L-myc</i>	Small cell lung carcinoma	pp60 / pp66 / pp68	1p32		
<i>raf-1</i>	<u>r</u> as <u>a</u> ctivated <u>f</u> actor	pp74-pp78	3p25	Überexpression (Amplifikation) Deletion / Translokation	SCLC (NSCLC); seltenes Ereignis
<i>Fos</i>	<u>F</u> inkel <u>o</u> steosarcoma virus	pp52/pp62	14q24.3	Überexpression	NSCLC SCLC

[Fortsetzung Tabelle 3] Onkogen-Veränderungen in Lungentumoren
 [SCLC = kleinzellige Karzinome; NSCLC = nicht-kleinzellige Karzinome; AC = Adenokarzinome; SqCC = Plattenepithelkarzinome; gp = Glykoprotein; pp = Phosphoprotein; wt = Wildtyp]

<i>Jun</i>	avian sarcoma virus 17 (japan. 17 = <u>ju</u> <u>nana</u>)	39	1p32-p31	Überexpression	NSCLC 30% SCLC
<i>bcl-2</i>	<u>B</u> cell leukaemia / lymphoma	28 / 30	18q21	Überexpression / Akkumulation	SCLC 55% NSCLC 25-35%
<i>myb</i>	avian myeloblastosis virus	75/90	6q22-q23	Überexpression (Gen- Amplifikation; mRNA Stabilisierung)	Kleinzellige Karzinome (Nicht-kleinzellige Karzi- nome)
<i>mdm2</i>	murine double minute 2	Pp90	12q13-q14	Überexpression (Amplifikation)	NSCLC 30% (Überex- pression) 10% Amplifikation SCLC
<i>CSF1R (fms)</i>	Colony Stimulating Factor 1 Receptor (feline myeloid sarcoma virus)	Gp150	5q33.3-34	Überexpression (Amplifikation / Mutation)	SCLC
<i>kit</i>	protein kinase tyrosine specific (?); kitty (?)	Gp124 / gp60	4q11-q21	Überexpression (mRNA Stabilisie- rung)	SCLC
<i>met (HGF)</i>	N-methyl-N'-nitroso- guanidin treated human osteosarcoma cell line (hepatocyte growth factor)	Gp190	7q31	Überexpression (Amplifikation)	SCLC NSCLC

Tabelle 4 Tumorsuppressorgen Veränderungen in Lungentumoren [Erläuterungen
→ Tabelle 3]

Tumor-suppressorgen	„Name“	Proteinmasse [kDA]	Chromosom	Genetische Alteration	Tumortyp
<i>Rb</i>	<i>Retinoblastoma</i>	pp105	13q14.2	Gen-Deletion (abnormale Expression)	SCLC 70% (Zelllinien) 90% (Primärtumoren) NSCLC 10-30%
<i>mts</i> -Familie	Multiple Tumor Suppressor (Cyclin-Dependent Kinase-4 Inhibitor)		9p21		
<i>mts1</i> (<i>p16^{INK4}</i> , <i>CDKN2A</i>)		16		Gen-Deletion, Mutation	NSCLC 20-25%; verminderte Expression 40% SCLC 0-20%
<i>mts2</i> (<i>p15^{INK4B}</i> , <i>CDKN2B</i>)		15		Gen-Deletion (homozygot)	NSCLC 10-25%
<i>P53</i>	<i>Protein 53.000 Dalton</i>	pp53	17p13.1	Punktmutation	Nicht-kleinzellige und kleinzellige Karzinome
?	?		3p12-25	Deletion	SCLC 90% NSCLC 50 %
<i>FHIT</i>	<i>Fragile histidine triad</i>	17	3p14.2	Deletion	SCLC 80%
<i>VHL</i>	Von Hippel Lindau	~ 25	3p26-p25	Deletion	

II.1.5.7. p53 Tumorsuppressorgen

Mutationen des p53 Gens sind die am häufigsten dokumentierten genetische Alterationen in humanen Tumoren (May et al. 1999, Oren et al. 1999). Das p53 Gen ist ein Tumorsuppressorgen, das für ein nukleäres Phosphoprotein mit einem Molekulargewicht von 53.000 Dalton kodiert. Unter physiologischen Bedingungen wirkt das Protein als ein negativer Regulator des Zellwachstums und der Zellteilung (Levine et al. 1994). Ihm kommt eine zentrale Rolle bei der Erhaltung der Genomstabilität, der DNA-Reparatur und -Replikation, sowie der Transaktivierung und Regulation anderer für die Zellteilung wichtiger Gene zu (Janus et al. 1999).

Wildtyp P53 (P53wt) bindet an die waf1 (wildtype p53 activated fragment) Promotorregion und aktiviert das waf1 Gen, das den CDK Inhibitor P21WAF kodiert. Durch die Inhibierung des Cyclin-CDK Komplexes wird eine RB Phosphorylierung verhindert (→ Abbildung 5). Hypophosphoryliertes RB bindet an die E2F-Transkriptionsfaktoren und inhibiert so die DNA-Synthese. Als Resultat kommt es zu einer Blockierung des Zellzyklus vor der S-Phase (El Deiry et al. 1993). Bösartige Lungentumoren exprimieren aber vielfach, unabhängig vom P53 Status, deutlich erhöhte Mengen an WAF1, was hier auf einen P53 unabhängigen Aktivierungsmechanismus hindeutet. P53wt kann als Reaktion auf DNA- und Zellschädigungen apoptotische Prozesse induzieren (Bates et al. 1999). Als Reaktion auf eine Schädigung kommt es zu einer erhöhten P53wt Expression und konsekutiv zu einer Bindung von P53wt an den bax Promotor und Aktivierung der BAX Expression. BAX inhibiert BCL2 und fördert so die Apoptose (Miyashita et al. 1995).

Mutationen können dem p53 Gen einen onkogenen Charakter verleihen und die Zellteilung stimulieren. Zum einen kann so die Tumorentstehung induziert werden, zum anderen wird durch die Ausschaltung der Tumorsuppressorfunktion ein Wachstum geschädigter oder entarteter Zellen begünstigt.

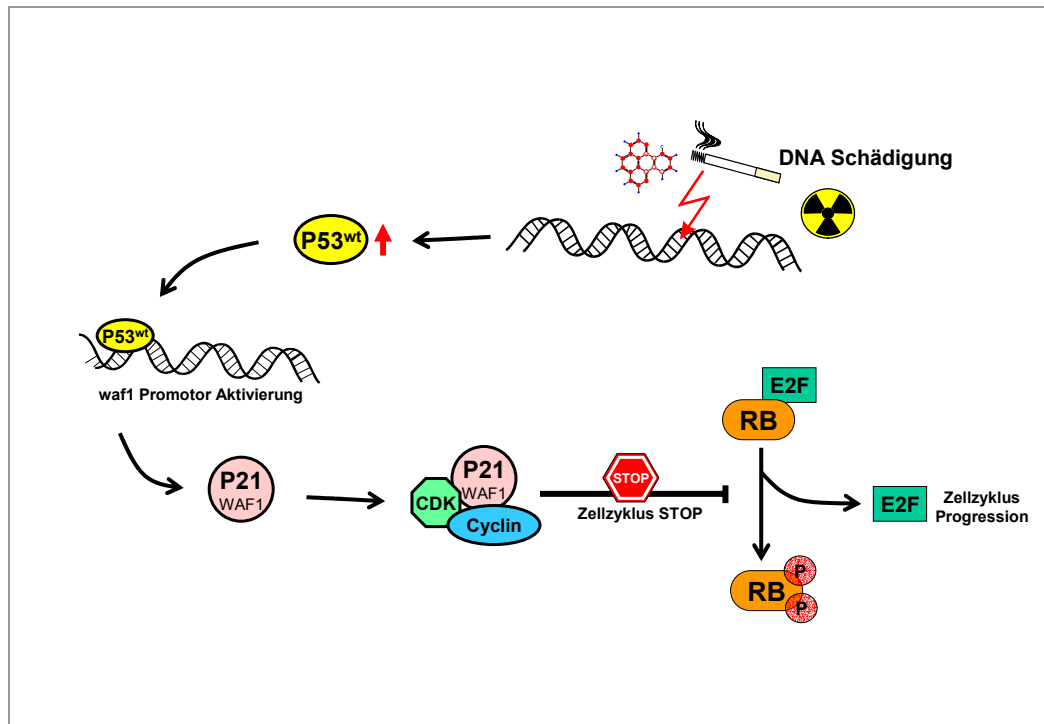


Abbildung 5 Mechanismus der durch die wildtyp Form des P53 Tumorsuppressorproteins induzierten Blockierung des Zellzyklus vor der S-Phase (G1 Arrest). P53wt aktiviert das waf1 Gen, das den CDK Inhibitor P21WAF kodiert. Durch die Inhibition des Cyclin-CDK Komplexes wird eine RB Phosphorylierung verhindert. Hypophosphoryliertes RB bindet an die E2F-Transkriptionsfaktoren und inhibiert so die DNA-Synthese. Als Resultat kommt es zu einer Blockierung des Zellzyklus vor der S-Phase.

Schon 1987 konnten YOKOTO et al. durch Restriktions-Fragment-Längen-Poly-morphismus-Untersuchungen (RFLP) zeigen, dass der Verlust von Teilen des kurzen Arms von Chromosom 17 mit dem gehäuften Auftreten von Lungentumoren assoziiert ist (Yokota et al. 1987). BAKER et al. demonstrierten wenig später, dass es sich bei dem deletierten Gen um das p53 Gen handelte, dessen verbleibende Kopie auf dem zweiten Allel häufig durch somatische Mutationen geschädigt ist (Baker et al. 1989). Unzählige Untersuchungen in den letzten Jahren bestätigten diese Befunde und belegten eine Inaktivierung des p53 Tumorsuppressorgens durch Mutationen in 50 - 70% der analysierten kleinzelligen und nicht-kleinzelligen bösartigen Lungentumoren. In mehr als 90% der Tumoren mit einer p53-Mutation (p53mut) kommt es als Folge der Mutation zu einer immunhistochemisch nachweisbaren Akkumulation des mutierten P53 Proteins (P53^{mut}). Die Akkumulation des P53mut Proteins beruht nicht auf einer erhöhten mRNA- Transkription oder -Stabilisierung, sondern auf

einer erhöhten Proteinhalbwertszeit. In nicht-transformierten Zellen ist das Protein auf Grund der nur geringen Expressionsrate und geringen Proteinhalbwertszeit in der Regel mit Standardmethoden nicht nachweisbar. Der immunhistochemische Nachweis des akkumulierten P53 Proteins in atypischen Zellen wird als ein deutlicher Hinweis für eine Mutation des Gens gewertet. Signifikante Unterschiede zwischen den führenden histomorphologischen Tumortypen in Bezug auf das Mutationsspektrum und den immunhistochemisch fassbaren P53 Status sind nicht zu belegen. Eine zunächst basierend auf Untersuchungen an Tumorzelllinien postulierte signifikant höhere Mutationsfrequenz in kleinzelligen Lungentumoren im Vergleich zu nicht-kleinzelligen Karzinomen konnte durch Studien an einer umfangreichen Anzahl von Primärtumoren widerlegt werden (Tseng et al. 1999).

Die Tumorsuppressorfunktionen inaktivierenden p53 Mutationen werden in allen kodierenden Abschnitten des Gens und auch in Intronabschnitten beobachtet. Eine Häufung von Mutationen wird aber in den evolutionär konservierten Abschnitten in den Exons 5 - 8 des *p53* Gens beobachtet (Greenblatt et al. 1994). Bei den häufigsten p53 Mutationen handelt es sich um G → T Transversionen, die im Zusammenhang mit einer DNA-Adduktbildung von Benzo(a)pyren – unter anderem einem Inhaltstoff im Tabakrauch – gesehen werden (Carbone 1997, Denissenko et al. 1996). Das Spektrum der bei bösartigen Lungentumoren beobachteten Mutationen unterscheidet sich in Bezug auf die relative Häufigkeit der G → T Transversionen deutlich von dem anderer Organtumoren (→ Abbildung 6).

Radon-spezifische p53 Mutationen

In Zusammenhang mit der Diskussion um den Nachweis Karzinogen-spezifischer Mutationen des p53 Gens wurde von TAYLOR et al. wurde 1994 eine spezifische Mutation im Codon 249 des p53 Gens als Folge einer Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen (Alphastrahlen) von Beschäftigten im Uranerzbergbau postuliert (Taylor et al. 1994). Die Mutation im Codon 249 (G → T) des p53 Gens wurde von Taylor et al. in 31% der untersuchten 52 Lungentumoren von Uranerzbergarbeitern aus dem Colorado Plateau nachgewiesen.

Primäres Ziel der eigenen molekulargenetischen Untersuchungen war die Überprüfung der Befunde der Arbeitsgruppe um Taylor an Gewebeproben bösartiger Lungentumoren ehemaliger Wismutbeschäftigter.

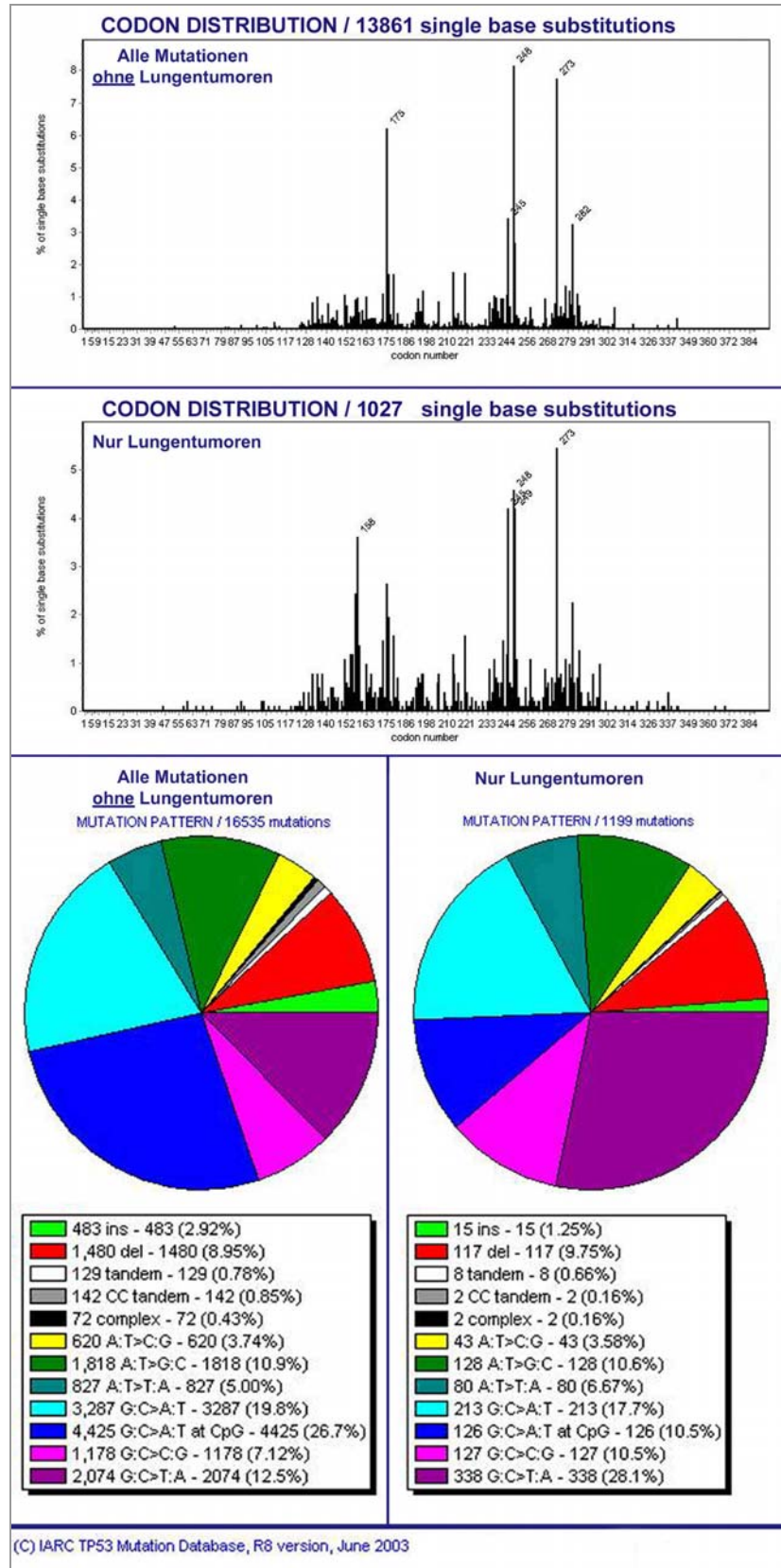


Abbildung 6 Darstellung der Verteilung und des Spektrums von Mutationen des p53 Gens in bösartigen Lungentumoren im Vergleich zu anderen Organtumoren. In Bezug auf die bevorzugte Lokalisation der Mutationen ergeben sich mit Ausnahme einer signifikanten Häufung im Bereich der Codons 157, 158 und 249 bei bösartigen Lungentumoren

keine auffälligen Unterschiede. Das Spektrum der bei bösartigen Lungentumoren beobachteten Mutationen unterscheidet sich als Folge der häufigen Exposition der Lungen gegenüber dem Tabakrauchinhaltsstoff Benzo(a)pyren in Bezug auf die relative Häufigkeit der G → T Transversionen deutlich von dem anderer Organtumoren. P53 Mutationen in Lungentumoren von beruflich erhöht gegenüber Radon-exponierten Patienten wurden bei der Darstellung nicht berücksichtigt. Datenherkunft: IARC p53 Human Somatic Database (R8, Juni 2003) (Olivier et al. 2002)

II.1.5.8. Beruflich bedingte Lungentumoren

Seit dem 01. Januar 1991 sind die gesetzlichen Unfallversicherungsträger der Bundesrepublik Deutschland auch für die Bearbeitung und Entschädigung von Arbeitsunfällen und Berufskrankheiten in der ehemaligen DDR zuständig. Die Rechtsgrundlagen hierfür bilden der Einigungsvertrag vom 31. August 1990 und das Rentenüberleitungsgesetz vom 25. Juli 1991.

Als versicherungsmedizinische Altlast wurde den Unfallversicherungsträgern damit auch die Zuständigkeit für ehemalige Beschäftigte in Betrieben des Uranerzbergbaus der Wismut in der ehemaligen DDR übertragen.

Im Vordergrund der als Berufskrankheiten bei ehemaligen Wismut-Beschäftigten zu entschädigenden Erkrankungen stehen Staublungenerkrankungen (Silikosen; BK 4101/4102) und bösartige Neubildungen der Lungen. Neben Pneumokoniosen als Folge erhöhter Expositionen gegenüber Quarz-haltigen Feinstäuben erlangen bösartige Lungentumoren als Folge einer Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen wesentliche versicherungsmedizinische Bedeutung. Anhängige Versicherungsfälle bis zum 31. Dezember 1991, wurden nach der Nr. 92 der Berufskrankheitenverordnung der ehemaligen DDR (BKVO/DDR; Bösartige Neubildung oder ihre Vorstufe durch ionisierende Strahlen) behandelt.

Versicherungsfälle ab dem 01. Januar 1992 unterliegen der Prüfung nach der Ziffer 2402 der Anlage 1 der Berufskrankheitenverordnung (BKV; Erkrankungen durch ionisierende Strahlen).

In den Jahren von 1952 – 1970 wurden von der Sozialversicherung Wismut insgesamt 892 bösartige Lungentumoren entsprechend den bis dahin geltenden Richtlinien als Berufskrankheit anerkannt. 1971 bis 1975 stieg diese Zahl bereits auf 1051.

Auf dem Gebiet der früheren Bundesrepublik Deutschland wurden in den Jahren 1965 bis 1992 insgesamt nur 181 neue Rentenfälle für eine Berufskrankheit nach der Nr. 2402 registriert.

1993 kam es dabei nach der Wiedervereinigung zu einem sprunghaften Anstieg. Zwischen 1993 und 2000 wurden insgesamt 1618 neue Rentenfälle registriert.

Statistisch errechnet sich für die als Berufskrankheit nach Nr. 2402 zwischen 1978 und 2000 anerkannten Fälle, eine mittlere Expositionsdauer von 13,0 (\pm 10,8) Jahren, eine Latenzzeit bis zur klinisch manifesten Tumorrealisation von 40,5 (\pm 8,7) Jahren und ein mittleres Lebensalter bei Beginn der Erkrankung von 69,3 (\pm 8,6) Jahren (Butz 2002).

Auf der Grundlage einer Verwaltungsvereinbarung nach § 88 SGB X über die Unterstützung bei der Bearbeitung von Berufskrankheitenverfahren betreffend die Nr. 92 BKVO/DDR aus dem Bereich der ehemaligen Sowjetisch-Deutschen Aktiengesellschaft (SDAG) Wismut wurde für die zuständigen Unfallversicherungsträger 1993 eine Empfehlung für die Bearbeitung von Berufskrankheiten infolge von Tätigkeiten bei der ehemaligen SDAG Wismut erarbeitet. Grundlage dieser Empfehlung sind gesicherte medizinisch-wissenschaftliche Erkenntnisse, wonach zwischen einer vergleichsweise erhöhten Rate von bösartigen Lungentumoren und der Tätigkeit im Uranerzbergbau – respektive den dadurch bedingten vergleichsweise erhöhten Expositionen gegenüber ionisierenden Strahlen – ein ursächlicher Zusammenhang mit Wahrscheinlichkeit begründet ist. Unter Berücksichtigung medizinisch-wissenschaftlicher Erkenntnisse und besonders auch auf der Basis einer von Jacobi 1992 im Auftrag der Berufsgenossenschaften erarbeiteten gutachterlichen Stellungnahme zur Frage der Verursachungs-Wahrscheinlichkeit von Lungenkrebs durch die berufliche Strahlenexposition von Uran-Bergarbeitern der Wismut AG (Jacobi et al. 1992a) wird zurzeit folgendes Vorgehen praktiziert:

1. Bei der gesicherten Diagnose eines primären bösartigen Lungentumors und einem Expositionswert von 200 WLM und mehr wird ein ursächlicher Zusammenhang als hinreichend wahrscheinlich angesehen. Eine ärztliche Einzelfallbegutachtung ist in diesen Fällen nicht notwendig. Für die Anerkennung genügt eine fachärztliche Stellungnahme.

2. Bei der gesicherten Diagnose eines primären bösartigen Lungentumors und einem Expositionswert von weniger als 200 WLM wird ein ursächlicher Zusammenhang dann als hinreichend wahrscheinlich angesehen, wenn auf Grund der abzuleitenden Höhe der Exposition unter Berücksichtigung des Alters zum Zeitpunkt der Exposition und dem Zeitpunkt der Diagnosestellung der Ursachenzusammenhang ebenso wie bei dem Wert ab 200 WLM wahrscheinlich ist, also eine Verursachungs-Wahrscheinlichkeit nach Jacobi von 50% erreicht wird.
3. Bei der gesicherten Diagnose eines primären bösartigen Lungentumors und einem Expositionswert von weniger als 50 WLM muss unter Einbeziehung der Risikoabschätzung nach Jacobi auf der Grundlage von Einzelgutachten entschieden werden.

Für das versicherungsmedizinische Verfahren sollte im Einzelfall eine pathologisch-anatomische Sicherung des Tumors angestrebt werden. Die für bösartige Lungentumoren praktizierte Empfehlung hat keinen bindenden und abschließenden Charakter. Sie soll eine Entscheidungshilfe für die Unfallversicherungsträger sein, die grundsätzlich auf der Basis weiterer Erkenntnisse überarbeitet und ergänzt werden kann.

Kombinationseffekte bei der Entstehung beruflich bedingter bösartiger Lungentumoren

Neben der Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen als einer beruflich-bedingten Teilursache für die Entstehung bösartiger Lungentumoren müssen zahlreiche weitere, im beruflichen Umfeld oder privaten Freiheitsbereich angesiedelte Faktoren bei der Krebsentstehung diskutiert und gegebenenfalls im Rahmen der Begutachtung berücksichtigt werden. In Abhängigkeit von Art, Ort und Zeitphase der ausgeübten Tätigkeit bei der Wismut müssen in Einzelfällen auch vergleichsweise erhöhte Expositionen gegenüber weiteren, als gesundheitsschädlich oder kanzerogen bekannten Stoffen, wie Chrom (BK 1103), Hartmetallen und Kobalt (BK 4107), Nickel (BK 4109), Arsen (BK 1108), Quarz (BK 4101, BK 4102) und Asbest (BK 4104) Berücksichtigung finden. Eine arbeitsmedizinische Bewertung kann nur unter Heranziehung der durch den zuständigen technischen Aufsichtsdienst zu ermittelnden Expositionsdaten oder durch die am Operations- oder Sektionsgut zu ermittelnden qualitativen

und quantitativen Belastungen des Lungengewebes erfolgen. Unter Berücksichtigung der gerade in den frühen wilden Jahren (1947-1954) der Wismut nicht oder nur unzureichend ermittelten und dokumentierten Expositionsdaten am Arbeitsplatz und der Tatsache, dass bei der Wismut mehr als 750 unterschiedliche Berufsgruppen geführt wurden, kann die Bewertung der arbeitstechnischen Ermittlungen im Einzelfall äußerst problematisch sein. Bei begründetem Verdacht für das Vorliegen einer kombinierten Wirkung verschiedener Stoffe bei der Kanzerogenese (synkanzerogene Wirkung) kann im pathologisch-anatomischen Untersuchungsgut daher eine qualitative und quantitative Analyse der relevanten Schadstoffe (z. B. Chrom, Nickel, Arsen, Asbest) am tumorfreien Lungengewebe durchgeführt werden. Auch nach Kenntnis der qualitativen und quantitativen Belastungsdaten bleibt die abschließende Bewertung der Kombinationseffekte problematisch, da wissenschaftlich verlässliche Daten über mögliche additive oder multiplikative Kombinationseffekte bei der Kanzerogenese von ionisierenden Strahlen und anderen als synkanzerogen in Diskussion stehenden Stoffen kaum vorliegen.

II.1.5.9. Silikose und bösartige Lungentumoren

II.1.5.9.1 Wissenschaftliche Aspekte

Die Diskussion zu kausal-pathogenetischen Verknüpfungen zwischen Quarz-induzierten Pneumokoniosen (= Silikosen) und der Entwicklung bösartiger Lungentumoren ist bei weitem nicht neu. Neu belebt wurde das Thema durch die 1997 erfolgte Empfehlung der *International Agency for Research on Cancer* (IARC) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (IARC 1997): „*kristalline Silikate nach Inhalation in Form von Quarz oder Kristobalit bei beruflichen Ursachen als kanzerogen für Menschen (Gruppe 1) zu bewerten*“ [Der Stoff ist krebserregend. Die Expositionsumstände führen zu einer Exposition, die für den Menschen krebserregend ist]. Amorphes Silizium wird als nicht kanzerogen für Menschen klassifiziert (Gruppe 3; *Der Stoff ist in Bezug auf seine krebserzeugende Wirkung beim Menschen nicht klassifizierbar*).

Auch als Folge der Entscheidung der IARC hat die Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe in ihrer MAK- und BAT-Werte-Liste 1999 den alveolengängigen Anteil von kristallinem Siliziumdioxidstaub in den Formen Quarz, Kristobalit und Tridymit als human-

kanzerogen in die Kategorie 1 der krebserzeugenden Arbeitsstoffe eingestuft (Deutsche Forschungsgemeinschaft 1999).

Die Arbeitsgruppe der IARC betont, dass eine Kanzerogenität von Quarz nicht unter allen industriellen Umständen beobachtet wurde. Die Kanzerogenität kann abhängig sein von relativ spezifischen Charakteristika der kristallinen Silikate oder von externen Faktoren, die zur Beeinflussung seiner biologischen Aktivität oder Verteilung seiner variablen Struktur führen (IARC 1997).

Relevant für die in Deutschland überwiegende Gruppe Staub-exponierter Personen im Kohlenbergbau des Ruhrgebietes wird von der Expertengruppe der IARC ausdrücklich hervorgehoben, dass

“keine ausreichenden Beweise für eine Kanzerogenität von Kohlenstaub beim Menschen und keine diesbezüglichen Beweise in Tierexperimenten vorliegen”.

Kohlenstaub wird also als nicht kanzerogen beim Menschen in die Gruppe 3 eingeordnet (*Der Stoff ist in Bezug auf seine krebserzeugende Wirkung beim Menschen nicht klassifizierbar*). Aus epidemiologischen oder tierexperimentellen Untersuchungen ergeben sich danach keine adäquaten Hinweise auf eine krebserzeugende Wirkung beim Menschen.

Bislang gibt es keine übereinstimmenden Untersuchungsergebnisse über eine Assoziation von Stäuben aus Kohlengruben und bösartigen Tumoren. Es sind keine Beziehungen zwischen Expositionszeiten, röntgenographischen Befunden und möglichen Brückenbefunden abzuleiten. Bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist eine deutliche Reduktion der in vitro messbaren Zytotoxizität von Quarz bei Anwesenheit von Kohlenstaub (Lit. s. IARC 1997).

Im Gegensatz zu den zahlreichen wissenschaftlichen Untersuchungen an Kollektiven von Steinkohlenbergleuten liegen aussagekräftige vergleichbare Untersuchungen an zur Frage einer Kanzerogenität von Quarz unter den Bedingungen im Uranerzbergbau der Wismut bislang nicht vor.

II.1.5.9.2 Versicherungsmedizinische Aspekte

Mit der Änderung der Berufskrankheiten-Verordnung (BKV) vom 31.10.1997 durch Artikel 1 der Verordnung vom 05.09.2002 (BGBl. I, S. 3541) wurde unter der Nummer 4112 eine neue Berufskrankheit mit der Bezeichnung

„Lungenkrebs durch die Einwirkung von kristallinem Siliziumdioxid (SiO₂) bei nachgewiesener Quarzstaublungerkrankung (Silikose oder Siliko-Tuberkulose)“

in die Anlage zur BKV aufgenommen.

Die detaillierte wissenschaftliche Begründung für die neue Berufskrankheit erfolgte durch Bekanntmachung des BMA vom 01.08.2001 (IVa4-45222-2106/4112; BArbBl. 9/2001, S. 37-59).

Eine Berufskrankheit Lungenkrebs durch die Einwirkung von kristallinem Siliziumdioxid bei nachgewiesener Quarzstaublungerkrankung liegt dann vor, wenn ein Versicherter nach Tätigkeit mit einer Exposition gegenüber alveolengängigem Staub mit kristallinem Siliziumdioxid (SiO₂) an radiologisch festgestellter Silikose der ILO-Kategorie $\geq 1/1$ bzw. Silikotuberkulose und an Lungenkrebs erkrankt ist.

Die wissenschaftliche Begründung für die neue Berufskrankheit folgt ganz wesentlich der Argumentation und Interpretation der von der IARC 1997 und Heuchert 1999 zusammengetragenen Befunde (IARC 1997, Heuchert 1999). Teile der wissenschaftlichen Begründung wurden bereits 1999 vom Vorsitzenden des Ärztlichen Sachverständigenbeirats beim BMA publiziert (Woitowitz 1999).

In der Begründung wird darauf hingewiesen, dass nach Auffassung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats das Lungenkrebsrisiko für die wohl größte Berufsgruppe Quarzfeinstaubexponierter Beschäftigter, nämlich von Steinkohlenbergleuten, umstritten und im Rahmen der Beratungen zu der Empfehlung noch nicht hinreichend geprüft wurde. Lungenkrebs in Verbindung mit Silikose bei Steinkohlenbergleuten soll aus diesem Grund bei dem gegenwärtigen Wissensstand von der Empfehlung für die neue Berufskrankheit ausgenommen werden. Eine Aussage oder Empfehlung hinsichtlich des Vorgehens bei Quarzfeinstaub-exponierten Uranerzbergarbeitern findet sich in der Begründung nicht.

II.1.6. Mesotheliome

Nach dem medizinisch wissenschaftlichen Erkenntnisstand ergeben sich keine eindeutigen Hinweise für ein gehäuftes Auftreten von Mesotheliomen bei Beschäftigten im Uranerzbergbau. Im Rahmen der Aufarbeitung von Untersuchungsgut aus dem Archiv des Instituts für Pathologie in Stollberg wurden bei ehemaligen Wismutbeschäftigten wiederholt – teils bereits nach makroskopischen Befunden – Tumoren

der Lungen-Rippenfellregion (Mesotheliome) diagnostiziert. Daneben zeigten einzelne, im Institut für Pathologie in Bochum und dem angegliederten Deutschen Mesotheliomregister im Rahmen gutachterlicher Fragestellungen aufgearbeiteter Gewebsproben ehemaliger Wismutbeschäftigter lungenstaubanalytisch eine erhöhte Asbestbelastung. Diese zunächst nur relativ groben Befunde zu Asbest-bedingten Lungen- und Pleuraschädigungen einschließlich der Entwicklung von Tumoren wurden teils im Rahmen des vom BfS finanzierten Projekts und teils im Rahmen eines vom HVBG finanzierten Forschungsvorhabens auch vor dem Hintergrund einer kombinierten beruflichen Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen und Asbestfeinstäuben im Uranerzbergbau der ehemaligen DDR aufgearbeitet werden (Beckmann 1999, Ducke 1995, Müglich et al. 1995, Wichmann et al. 1996).

Die Aufarbeitung des Untersuchungsgutes verstorbener ehemaliger Wismutbeschäftigter sollte zudem die Möglichkeit der Prüfung der Hypothese eines durch die Exposition gegenüber Alphastrahlung induzierten bösartigen Tumorgeschehens der Lungen-Rippenfellregion geben (Andersson et al. 1995).

II.1.7. Extrapulmonale Tumoren

Zur Frage einer erhöhten Verursachungswahrscheinlichkeit für die Entstehung von extrapulmonalen Krebserkrankungen, insbesondere von Knochen- und Lebertumoren, als Folge einer vergleichsweise erhöhten beruflichen Exposition gegenüber Alphastrahlen bei Beschäftigten im Bergbau, liegen international nur wenige Studien vor. Die wohl umfangreichste Zusammenstellung von Darby et al. aus dem Jahre 1995 (Darby et al. 1995) basiert auf der Auswertung von insgesamt 11 Studien zu diesem Themenkomplex. Die Zusammenstellung berücksichtigt insgesamt 64.209 Uranbergarbeiter, die im Mittel 6,4 Jahre in Uranminen tätig und durchschnittlich gegenüber einer mittleren kumulativen Strahlenbelastung von 155 WLM ausgesetzt waren. Insgesamt wurden in diesem Kollektiv 1.179 Todesfälle als Folge einer extrapulmonalen Krebserkrankung dokumentiert. Eine signifikant erhöhte Mortalität wird für Magentumoren (O/E = observed/expected ratio = 1,33; 95% Konfidenzintervall = CI = 1,16 – 1,52) und Lebertumoren (O/E = 1,73; 95% CI = 1,29 – 2,28) beschrieben. Ein signifikant erniedrigtes Risiko wird für Tumoren der Zunge und des Mundes (O/E = 0,52; 95% CI = 0,26 – 0,93), des Pharynx (O/E = 0,35; 95% CI = 0,16 – 0,66) und des Kolons (O/E = 0,77; 95% CI = 0,63 – 0,95) beschrieben. Für Leukämien

wird eine signifikant erhöhte Sterblichkeit nur bei Arbeitern in einem Zeitintervall innerhalb von 10 Jahren nach der ersten Anstellung beobachtet ($O/E = 1,93$; 95% CI = 1,19 - 2,95). Die Autoren kommen zusammenfassend aber zu dem Schluss, dass die dokumentierte erhöhte Mortalität für Magen- und Lebertumoren und für Leukämien nicht als Folge der erhöhten beruflichen Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen interpretiert werden kann, da sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der Exposition und dem Tod als Folge der Krebserkrankung belegen ließ (fehlende Dosis-Wirkungs-Beziehung).

Auf der Basis von empirischen Modellen wurden von Jacobi in diesem Zusammenhang im Auftrag des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG) Methoden und Empfehlungen erarbeitet, die in den Forschungsberichten zu Risiko und Verursachungs-Wahrscheinlichkeit von extrapulmonalen Krebserkrankungen (Jacobi II) bzw. zu dem möglichen Risiko und der Verursachungs-Wahrscheinlichkeit von Knochen- und Leberkrebs (Jacobi III) als Folge einer beruflichen Strahlenexposition von Beschäftigten der ehemaligen Wismut AG veröffentlicht wurden (Jacobi et al. 1995 und Jacobi et al. 1997). Insbesondere auf Basis der im sogenannten Jacobi III Gutachten entwickelten Ansätze zur Ermittlung der Verursachungswahrscheinlichkeit für die Entstehung von primären Lebertumoren wurden von Unfallversicherungsträgern in der Vergangenheit in einzelnen Fällen primäre bösartige Lebertumoren als beruflich bedingte Erkrankungen bei ehemaligen Wismutbeschäftigten anerkannt und entschädigt. Aus dem Fachgebiet der Pathologie ist festzuhalten, dass es ein spezifisches histomorphologisches Wachstumsmuster für durch eine beruflich bedingte Exposition gegenüber Alphastrahlen verursachte bösartige Tumoren sowohl im Bereich der thorakalen als auch der extrathorakalen Organe nicht gibt. Pathologisch-anatomische Befunde können vor diesem Hintergrund bei der Begutachtung versicherungsmedizinischer Fragestellungen primär nur unter Berücksichtigung verfügbarer Expositionsdaten vom Arbeitsplatz interpretiert werden. Wie beim polyätiologischen Spektrum für die Entwicklung von bösartigen Lungentumoren mit dem chronischen Inhalationsrauchen als wesentlicher Ursache der Tumorentstehung muss auch bei Tumoren extrapulmonaler Organe jeweils eine polyätiologische Genese diskutiert werden. Neben vererbaren Ursachen müssen besonders bei Knochen- und Lebertumoren verschiedenste im beruflichen Umfeld (u. a. Benzol, ionisierende Strahlen, Nitrosamine, Vinylchlorid, Arsen, Halogen-

kohlenwasserstoffe) aber auch im privaten Freiheitsbereich anzusiedelnde Kanzerogene (Tabakinhaltsstoffe, Alkohol) als ursächlich oder teilursächlich verantwortlich für die Tumorentstehung diskutiert werden (Norpoth et al. 1994). In Bezug auf die erstmals im Jacobi III Gutachten berücksichtigte Inkorporation von radioaktiven Stoffen durch die Ingestion von Grubenquellwasser muss so zum Beispiel bei der Begutachtung unter versicherungsmedizinischen Fragestellungen grundsätzlich auch eine Ingestion von chemischen Kanzerogenen wie Arsen diskutiert werden. Eine vergleichsweise erhöhte Ingestion von Arsen konnte in diesem Zusammenhang mit der Entstehung von Tumoren der Leber, der Lungen, der Harnblase und der Nieren korreliert werden (Morris 1995, Smith et al. 1992).

II.2. Material und Methoden

II.2.1. Archiv Stollberg

II.2.1.1. Sektionsmaterial

Zur Durchführung des Forschungsvorhabens wurde im August und September 1993 das gesamte Materialarchiv des pathologischen Institutes in Stollberg, in dem bis 1992 hauptsächlich verstorbene Wismutbeschäftigte obduziert wurden, an das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg transportiert.

Das übernommene histologische Material des Instituts für Pathologie in Stollberg befand sich in gutem Zustand. Die Gewebsschnitte decken den Zeitraum von 1957 bis 1992 ab und waren in der Regel in schmalen Spezialkartons aus fester Pappe aufbewahrt. Paraffinblöcke der Jahrgänge 1986 bis 1992 waren für mehrere Fälle in festen Papiertüten, die wiederum in größeren Kartons aufbewahrt wurden. Für die Jahrgänge vor 1986 konnten keine Paraffinblöcke gefunden werden (→ Abbildung 7).



Abbildung 7 Archiv Stollberg: Kartons mit Blöcken und histologischen Schnitten

Erste Untersuchungen ergaben, dass das Paraffinmaterial uneingeschränkt nutzbar ist. Eine erste Sichtung der Schnittpräparate ergab, dass die Zahl der Schnitte pro Fall stark schwankt (zwischen 2 bis über 50). Die Qualität der Schnittpräparate hängt im Wesentlichen von der angewandten Färbetechnik ab. Es zeigte sich, dass die mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitte bis zum Jahr 1957 zurück nahezu uneingeschränkt brauchbar sind, während andere Färbungen wie van Gieson, PAS und Fettfärbung z. T. stark ausgebleicht sind.

Bei der Begehung des Archivs wurden in einem Nebenraum im Keller übereinander gestapelte Gefäße mit formalin-fixierten Lungen gefunden. Das Material befand sich in Sammelbehältern und wies vereinzelt Schimmelbefall auf. Eine erste Sichtung der formalin-fixierten Lungen ergab, dass in der Regel größere Anteile beider Lungenflügel vorhanden waren. Vielfach hing auch ein Streifen von Anteilen der distalen Luftröhre mit umgebenden Weichteilstrukturen an. Meistens lagen die Lungenpräparate in lamellierter Form vor, wobei die einzelnen Scheiben über eine Schnur verbunden waren, an der auch die Kennzeichnung mit der Sektionsnummer angebracht war. Zahlreiche Lungen wiesen makroskopisch sichtbare Tumoren und silikotische Veränderungen auf.



Abbildung 8 Lungenbehälter

Insgesamt konnten 154 Lungenpräparate asserviert und Sektionsfällen zugeordnet werden. Die Mehrzahl stammte aus den Jahrgängen 1991 und 1992, während vom Jahrgang 1990 nur noch 7 Fälle und aus älteren Jahrgängen insgesamt nur 8 Präparate vorhanden waren.

Nach der Überführung nach Heidelberg wurden die histologischen Schnitte nach Jahrgängen und Fallnummer sortiert und in Spezialarchivschränken leicht zugänglich aufbewahrt. Die Paraffinblöcke wurden in den original Papiertüten belassen, jedoch in neue Kartons gegeben und beschriftet, da ein Großteil der alten Kartons schadhaft war. Die in Sammelbehältern vorliegenden Lungenpräparate wurden getrennt und in separaten Behältern unter Zusatz von frisch angesetztem Formalin (4%ig, gepuffert) aufbewahrt. Weitere 106 Präparate wurden nach Auflösung des Archivs in Stollberg von Pathologen aus dem Uranbergbauggebiet zur Verfügung gestellt.



Abbildung 9 Archiv DKFZ

Bei der Auflösung des ZPI Stollberg wurde nicht nur das Sektionsarchiv übernommen, sondern auch das wesentlich umfangreichere klinische Archiv, bestehend aus Operations-, Biopsie- und Sputummaterial. Dieses Material wurde entsprechend dem Sektionsarchiv gesichtet und nach Jahrgängen und Fallnummern in Spezialarchivschränke leicht zugänglich einsortiert (→ Abbildung 10).



Abbildung 10 Archiv klinisches Material DKFZ

II.2.1.2. Sektionsprotokolle und Sektionsbücher

Die Sektionsprotokolle des ZPI Stollberg mit den Befunden und Diagnosen wurden 1994 in Kartons an das DKFZ überstellt. Die im ZPI Stollberg vorhandenen Sektionsbücher mit den demographischen Daten der Verstorbenen verblieben zunächst beim HVBG.

Die Sektionsprotokolle wurden jahrgangswise zu jeweils 50 Stück in Hängeordner einsortiert und in einem Paternosterschrank archiviert (→ Abbildung 11).

Eine erste Sichtung der Sektionsprotokolle zeigte, dass die Diagnosen der Jahrgänge 1957 bis 1969 einschließlich nicht codiert waren und nur als Klartext vorlagen. Ab dem Jahrgang 1970 waren die Diagnosen nach ICD 8 und ab dem Jahrgang 1979 nach ICD 9 auf den Sektionsprotokollen codiert. Ab dem Jahrgang 1970 waren auch die Ergebnisse der Leichenschau nach der entsprechenden ICD-Version codiert (Abbildungen siehe Anhang II.7.2.1).

Für das klinische Archiv waren keine zentral geführten Unterlagen vorhanden.



Abbildung 11 Paternosterschrank im Archiv mit Hängeordnern für Sektionsprotokolle

II.2.1.2.1 Erfassung der Basisdaten und Diagnosen der Sektionsprotokolle

Aus den Sektionsprotokollen wurden folgende Basisdaten erfasst:

Sektionsbuchnummer, Nachname, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum, Todesdatum und in einer Datei gespeichert. Weitere Daten wie z. B. letzter Wohnort wurden nicht erfasst. Diese sind auch in anderen Archiven (HVBG, BAuA, Wismut AG) vorhanden, so dass bei Bedarf entweder über die Sektionsbuchnummer oder über die Personendaten zugegriffen werden kann.

Für die Jahrgänge 1970 bis 1992 wurden von den Sektionsprotokollen die ICD-Codes der Diagnosen der Autopsie und, sofern vorhanden, die Diagnosen der Leichenschau, unabhängig von zwei Mitarbeitern erfasst und in zwei separaten Dateien gespeichert. Neben der direkt zum Tode führenden Krankheit wurden sämtliche Begleitkrankheiten sowie der Histologiebefund in die Datenbank eingegeben. Der Klartext wurde nicht erfasst, ebenso erfolgte keine Überprüfung der Richtigkeit der ICD-Codes während der Datenerfassung. Die Jahrgänge 1970 – 1978 waren nach der 8. Revision der ICD codiert, ab 1979 nach der 9. Revision. Die Jahre 1957 bis 1969 waren nicht verschlüsselt und wurden von einem der Referenzpathologen anhand der histologischen Schnitte und der Sektionsprotokolle überprüft, nachträglich nach ICD 9 verschlüsselt und ebenso doppelt erfasst.

Zur Prüfung der Hypothese eines vermehrten Auftretens zentraler Lungentumoren bei Uranbergarbeitern (Saccomanno et al. 1996) wurde zusätzlich, sofern im Sektionsbericht erwähnt, die Lokalisation der Lungentumoren in einer separaten Datei erfasst.

II.2.1.2.2 Umsetzung ICD 8 auf ICD 9

Für eine einheitliche Auswertung der Studie wurden die nach ICD 8 codierten Diagnosen nach dem Vorschlag der World Health Organization (WHO World Health Organization 1984) umcodiert. Hierzu wurden zunächst die Häufigkeit der in der Datenbank gespeicherten Diagnosen in eine Datei ausgegeben und die zugehörigen ICD 9 Diagnose(n) anhand der Umsetzungsvorschläge der WHO erfasst.

Anschließend wurden mittels eines im Rahmen des Projektes erstellten Programms aus den ICD 8 Codes anhand der Umsetzungsliste (→ Tabelle 5) die ICD 9 Codes erstellt und fallbezogen in einer separaten Auswertedatei gespeichert. Die bereits in ICD 9 codierten Diagnosen der Jahrgänge 1957 – 1969 und 1979 – 1992 wurden anschließend ebenfalls in dieser Datei zusätzlich gespeichert. Sofern aus einer ICD 8 Diagnose mehrere ICD 9 Codes zu erstellen waren (z. B. 010. Silikotuberkulose), wurden beide ICD 9 Codes gespeichert (011. Tuberkulose und 502 Silikose), so dass die endgültige Auswertedatei mehr Diagnosen als die Originaldatei enthält. Falls für den ICD 8-Code des Sektionsprotokolls (Fehlcodierung) kein entsprechender Eintrag in der WHO-Liste aufgeführt war, wurden die Todesursachen anhand des Originaltextes aus dem Sektionsprotokoll nach ICD 9 verschlüsselt und fallbezogen in die Auswertedatei eingegeben (→ Tabelle 5, Code 18.2). Dies wurde zusätzlich auf der Umsetzungsliste, die ebenfalls in der Datenbank gespeichert ist, vermerkt. Falls für eine ICD 8 Diagnose mehrere ICD 9 Diagnosen zur Auswahl standen, wurde die ICD 9 Diagnose durch einen der Referenzpathologen festgelegt.

Tabelle 5 Häufigkeit der auf den Sektionsprotokollen codierten Diagnosen nach ICD 8. Revision und entsprechender ICD 9 Ersetzungscode für die Jahrgänge 1970 bis 1978 (Ausschnitt)

ICD 8	Anzahl ICD 9	Bemerkung
004.3	1	004.3
008.0	2	008.0
008.2	3	008.?
008.3	1	008.3
009.2	5	009.?
009.9	3	009.?
010.	372	011.? + 502
010.0	1	011.? + 502
011.	64	011
012.	1	010.?
:		
018.	1	018
018.0	3	018.0
018.1	3	018.0
018.2	4	falsche ICD8, ICD9 direkt beim Pat. korrigiert
019.	9	137
019.0	41	137.0
:		
055.	1	055.?
065.	1	49.8
070.	2	070.
095.	1	095.

II.2.1.2.3 Validierung der erfassten Basisdaten und Diagnosen

Die demographischen Daten der im ZPI Stollberg seziierten Verstorbenen wurden zusätzlich aus den Sektionsbüchern von Mitarbeitern des HVBG in einer eigenen Datenbank erfasst. Da in beiden Datenbanken die Sektionsbuchnummer erfasst wurde, konnte ein Datenabgleich vorgenommenen und somit fehlerhafte Eingaben korrigiert werden.

Zum Ausschluss von Eingabefehlern bei der Erfassung der Diagnosecodes aus den Sektionsprotokollen wurden diese von zwei Mitarbeitern doppelt erfasst und anschließend abgeglichen. Fehlerhafte Eingaben wurden an Hand der Originalprotokolle korrigiert.

In wie weit die Diagnosecodes auf den Protokollen mit den vorliegenden Diagnose-texten übereinstimmten, wurde an Hand einer Stichprobe überprüft. Hierbei wurde insbesondere Wert auf die Validierung der Tumordiagnosen und der korrekten Umsetzung der ICD 8 auf ICD 9 gelegt. Bei der Validierung wurden sowohl die

korrekte Eingabe des Diagnosecodes als auch die korrekte Verschlüsselung des auf dem Sektionsprotokoll enthaltenen Diagnosetextes nach ICD 9 (dreistellig) überprüft.

Hierzu wurde eine Stichprobe von jeweils 150 Fällen aus den Jahren 1970 – 78 (im Original nach ICD 8 verschlüsselt) und 150 Fälle aus den Jahren 1979 – 90 (im Original nach ICD 9 verschlüsselt) gezogen. Für jeden Fall wurden sämtliche auf dem Sektionsprotokoll enthaltenen Haupt- und Nebendiagnosen überprüft.

Für diese Validierung wurde ein Computerprogramm erstellt, das folgende Funktionen beinhaltet:

- Einlesen eines Falles
- Bereitstellung der ICD 9 Codes dieses Falles aus Leichenschau und Autopsie
- Aufsuchen des Codes in der ICD 9 Nomenklatur
- Bereitstellung des Textes mit Synonymen ¹

Die Arbeitsweise des Programms ist im Anhang unter II.7.2.2 detailliert dargestellt.

II.2.2. Arbeitsanamnesen und Belastungsdaten

II.2.2.1. Feststellung Wismut-Zugehörigkeit

Nach Erfassung der Stammdaten aus den Sektionsprotokollen wurden unter Heranziehung verschiedener Quellen die ehemaligen Beschäftigten der SDAG Wismut identifiziert.

Ein erster Abgleich der Daten des pathologischen Archivs mit dem Archiv der ZeBWis ergab, dass von den 26.531 Autopsiefällen, die zum Zeitpunkt des Todes älter als 15 Jahre und vor 1991 verstorben waren, nur 43% als Wismutbeschäftigte identifiziert werden konnten. Diese Zahl war nach Ansicht des letzten ehemaligen Leiters des Archivs zu gering. Es wurde daher zur Ermittlung einer Wismut-Beschäftigung auf andere Daten zurückgegriffen werden.

Bei einer Vorort-Recherche für den Familiennamen „B“ in der Suchkartei für Röntgenuntersuchungen der Wismutbeschäftigten in Hartenstein konnten von 2044 Fällen

¹ Wir danken Prof. Dr. med. Jörg Michaelis, Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz, für die Überlassung der ICD 9-Datei mit Synonymen.

weitere 1168 identifiziert werden. Der weitere Abgleich wurde deshalb auf die gesamte Röntgenbild-Suchkartei ausgedehnt. Aus dieser Kartei wurden zusätzlich die erste und letzten Röntgenuntersuchung sowie Vermerke über Tätigkeit im Kohlebergbau vor Aufnahme der Wismuttätigkeit erfasst.

Ein weiterer Abgleich der bis dahin nicht als Wismutbeschäftigte identifizierten Personen wurde mit der Personalstammdatei durchgeführt. Somit konnte der Anteil der Wismutbeschäftigten im Archiv nahezu vollständig ermittelt werden und beträgt 79% für die Männer und 19% für die Frauen. Der Anteil der nicht identifizierten Wismutbeschäftigten dürfte sicherlich deutlich unter 5% liegen.

II.2.2.2. Strahlung

Zur Ermittlung individueller Strahlenbelastung der Uranbergarbeiter der SAG/SDAG Wismut sind Arbeitsanamnesen der Bergarbeiter mit Dauer, Art und Ort der Beschäftigung sowie eine Job Exposure Matrix (JEM), mit der die Arbeitsanamnesen korreliert werden, erforderlich.

Die Arbeitsanamnesen sind für fast alle Wismutbeschäftigte tagesgenau unter Angabe der Tätigkeit von ZeBWis aus den alten Lohnunterlagen erfasst worden.

Zur Erstellung der JEM wurde vom Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften und der Bergbau Berufsgenossenschaft eine Expertengruppe eingesetzt. Die JEM wurde 1998 fertiggestellt und publiziert (Lehmann et al. 1998). Die JEM überdeckt den Zeitraum der Beschäftigung von 1946 bis 1990 und enthält die unterschiedlichen Arbeitsfelder (Grubenbetriebe, Tagebaue, Aufbereitungsanlagen) unter Berücksichtigung unterschiedlicher Lagerstättentypen und unterschiedlicher Tätigkeiten. Insgesamt sind Angaben für 67 Objekte mit 292 Tätigkeitsbezeichnungen unter Tage und 230 Tätigkeitsbezeichnungen über Tage aufgeführt. Insbesondere die Tätigkeitsbezeichnungen sind nochmals in verschiedene Tätigkeiten unterteilt, so dass sich weit über 900 Tätigkeiten ergeben. Für die Tätigkeiten unter Tage wird der Hauer (Wichtungsfaktor 1) als Bezugsgröße herangezogen. Die Aufschlüsselung nach Tätigkeiten ist erforderlich, da sich für die gleiche Tätigkeitsbezeichnung große Unterschiede in den Wichtungsfaktoren ergeben können (Schlosser mit 21 verschiedenen Tätigkeiten: Wichtungsfaktoren von 0,1 bis 0,8).

Zur Erstellung der JEM haben die Autoren die Expositionsdaten der Wismut herangezogen. Als Quellen standen zur Verfügung: Personenbezogene Expositionsdaten

ab 1971; Messungen der potentiellen Alphaenergie-Konzentration an Arbeitsorten ab 1964; Radonmessungen einzelner Luftproben an verschiedenen Arbeitsorten ab 1955; Messung der langlebigen Radionuklide ab 1967; vor 1955 erfolgten Radonmessungen zur Erkundung und Messungen der Gammadosisleistungen zur Sortierung des Erzes, die jedoch beide nicht mehr zur Verfügung stehen.

Da für die Abschätzung der Exposition im Zeitraum 1946 bis 1954 keine Messdaten zur Verfügung standen, wurde aus den Messungen der Jahre 1955 unter Kenntnis der betriebsspezifischen Einflussgrößen wie z.B. Bewetterung, Urangehalt, Gangflächen die Radonfolgeprodukt-Exposition der frühen Jahre berechnet. Für die Bewertung wurden auch historische Messergebnisse des Altbergbaus (Silbergruben) und Vergleichswerten aus dem tschechischen Erzbergbau herangezogen. Zur Bestimmung der Exposition durch langlebige Radionuklide wurden umfangreiche Simulationen der Arbeitsweise vor 1967 unter Verwendung der alten Geräte und unter Berücksichtigung der Abbautechnologien sowie der Bewetterungsbedingungen durchgeführt. Mit den Ergebnissen der Nachstellung konnte die Exposition auch für die Zeit vor 1967 abgeschätzt werden.

In der so erstellten Job Exposure Matrix (JEM) liegt für den Referenz-Hauer eine jährliche Abschätzung der Exposition in Abhängigkeit von der Art des Betriebes vor. Aufgeführt sind die Expositionsdaten durch Radon und Radon-Folgeprodukte in WLM/a, die Expositionszufuhr durch langlebige Radionuklide bezogen auf U-238 in kBq/a bzw. kBqhm⁻³/a ohne Berücksichtigung der Atemrate und die externe Gammastrahlung in mSv/a angegeben. Mit Hilfe der Wichtungsfaktoren und Kenntnis der Atemrate kann somit für jede in den Arbeitsanamnesen erfasste Tätigkeit die individuelle Belastung abgeschätzt werden.

Weiterführende Literatur: Lehmann et al. 1999

Für die Auswertung des pathologischen Archivs wurden vom HVBG die Arbeitsanamnesen für 14.913 Wismutbeschäftigte mit ca. 100.000 Beschäftigungszeiträumen, die eindeutig zugeordnet werden konnten, zur Verfügung gestellt. Mit dem Berechnungsprogramm der BBG, in dem die JEM enthalten ist, wurden dann für jede Person die individuellen Belastungsdaten berechnet. Als Ergebnis liefert das Rechenprogramm die Summe der Exposition durch Radonfolgeprodukte (WLM), langlebige Radionuklide (kBq h m⁻³ Uran-238) und Gamma-Strahlung (mSv) sowie

die entsprechenden Werte in jährlichen Zeitschichten, untergliedert nach Tätigkeit und Einsatzort.

Zum Vergleich mit den von der ICRP publizierten Daten war es erforderlich, die in der JEM angegebene Belastung durch langlebige Radionuklide mit der Atemrate des Hainers von $1,32 \text{ m}^3 \text{ h}^{-1}$ zu multiplizieren, so dass eine Angabe des Zufuhrwerts in kBq Uran-238 möglich war.

Die Expositionsrate (WL) durch Radon und Radonfolgeprodukte wurde an Hand der einzelnen Beschäftigungszeiträume (Tage), bei denen eine Strahlenbelastung angegeben war, mit der Jahresarbeitszeit gewichtet (bis 1958: 2400 h; bis 1965: 2200 h; ab 1966: 1800 h) und die so erhaltenen Arbeitsstunden summiert. Die aufsummierten Expositionen (WLM) für die einzelnen Beschäftigungszeiträume wurden dann durch die summierte Stundenzahl dividiert und entsprechend der Formel

$$1 \text{ WLM} = 160 \text{ WL h (Jacobi et al. 1992b)}$$

mit 160 multipliziert. In den Jahren bis 1966 sind die so erhaltenen WL-Werte niedriger als die Ergebnisse der vereinfachten Berechnung WLM/12 Monate.

II.2.2.3. Quarz, Staub und Arsen

Parallel zur Job-Exposure-Matrix (JEM) für die Strahlenbelastung wird von Prof. Bauer, Institut für Gefahrstoff-Forschung (IGF), im Auftrag des HVBG eine JEM für die Staubbelastung erarbeitet, die bei der Fertigstellung dieses Berichts noch nicht für die Auswertung der vorliegenden Daten vom HVBG zur Verfügung gestellt werden konnte. Deshalb wurden als grobe Abschätzung der Arsenzufuhr die von Bauer (Bauer 2000, S. 232-246) veröffentlichten Tabellen benutzt. In Zusammenarbeit mit Dr. Lehmann von der BBG wurde deshalb eine Zuordnung der in den Arbeitsanamnesen vorhandenen Bergbau-Objekte zu den geologischen Formationen vorgenommen, so dass eine Verknüpfung mit den veröffentlichten Tabellen möglich war.

Die individuelle Arsenzufuhr wurde dann wie folgt berechnet: Der Mittelwert der Arsentrioxidkonzentration ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) bezogen auf das Bergbauobjekt und das Jahr der Exposition wurde mit der Atemrate des Hainers ($1,32 \text{ m}^3 \text{ h}^{-1}$), mit der jährlichen Arbeitszeit (bis einschl. 1958: 2400 h; 1959 – 1965: 2200 h; ab 1966: 1800 h) sowie

dem Wichtungsfaktor der Berufstätigkeit (Hauer = 1) für die langlebigen Radionuklide (als Maß für die Staubbelastung) multipliziert und aufsummiert. Zur besseren Darstellung wird diese Größe in mg angegeben. Für die Auswertung wurden die Zufuhrwerte in Kategorien mit folgenden Grenzen eingeteilt: 0, 50, 100, 200, 500, 1000, 1000+.

II.2.2.4. Rauchen

Von 6.681 Fällen waren in den Arbeitsanamnesen Angaben zum Rauchverhalten in unterschiedlichen Beschäftigungszeiträumen vorhanden.

6 Kategorien und 1 Schlüssel für fehlende Angaben:

- 0 – Nichtraucher,
- 1 – seit mind. 1 Jahr Nichtraucher,
- 2 – Gelegenheitsraucher,
- 3 – ausschließlich Pfeifen- oder Zigarrenraucher,
- 4 – Zigarettenraucher seit weniger als 5 Jahren bzw. weniger als 10 täglich,
- 5 – Zigarettenraucher seit mind. 5 Jahren bzw. 10 Zigaretten und mehr täglich,
- 9 – keine Angaben verfügbar

Die Angaben in den einzelnen Zeiträumen waren stark unterschiedlich, so dass für die Auswertung nur zwischen Nichtraucher (zu allen Zeiträumen immer Nichtraucher angegeben) und Raucher (mindestens in einem Zeitraum eine der 5 Raucher-kategorien vermerkt) unterschieden wurde.

II.2.3. Pathologie

II.2.3.1. Diagnosenüberprüfung - Pilotstudie

Die Validität der Todesursachen und wichtigsten Begleitkrankheiten der Autopsieberichte wurden im Rahmen einer Stichprobe anhand der histologischen Präparate von zwei Pathologen überprüft, um festzulegen, in wie fern eine Nachverschlüsselung anhand der Präparate erforderlich wäre. Hierzu wurden 200 Autopsiefälle aus den Zeiträumen 1971 - 1975 und 1985 - 1990 zufällig gezogen. Die dazugehörigen histologischen Schnitte und Autopsieberichte wurden den Referenzpathologen zur Überprüfung der Todesursachen, der vorangehenden Krankheiten, der Begleitkrankheiten und der histologischen Befunde zur Verfügung gestellt. Auf einem Erhebungsbogen (siehe Anhang II.7.3.1) konnten die Diagnosen bestätigt oder als ‚unklar‘ (z. B. fehlende Histologieschnitte) gekennzeichnet werden.

II.2.3.2. Referenzpathologie der Lungentumoren

Alle verfügbaren Schnittpräparate von Sektionsfällen mit Hinweisen für das Vorliegen eines primären bösartigen Lungentumors in den Sektionsberichten wurden von drei Referenzpathologen pathologisch-anatomisch begutachtet. Für die Begutachtung wurden alle für den jeweiligen Fall im Archiv verfügbaren Präparate, also auch Präparate mit möglichen Anteilen von tumorfreiem Lungengewebe und anderen Organen herangezogen. Den Referenzpathologen standen für die Begutachtung nur die mit der Sektionsnummer (fortlaufende Nummer und Sektionsjahr) gekennzeichneten Präparate und der im Anhang dargestellte Erhebungsbogen (siehe Anhang II.6.3.2) zur Verfügung. Daten zu Geschlecht, Alter, Wismutzugehörigkeit, möglichen Expositionen, klinischen Vorbefunden oder den im Rahmen der Obduktion erhobenen Befunden waren den Referenzpathologen nicht verfügbar. Für die Begutachtung wurden von Fällen, bei denen ergänzende Paraffinblöcke verfügbar waren, keine weiteren Präparate mit möglichen weiteren Färbungen angefertigt.

Die Reihenfolge der Auswahl der Fälle und die Reihenfolge der Zuweisung zu den Referenzpathologen erfolgten zufällig. In den jeweiligen Teilpaketen, die den Referenzpathologen für die Begutachtung zur Verfügung gestellt wurden, waren die Sektionsjahrgänge gemischt. Dadurch sollte ausgeschlossen werden, dass einzelne Sektionsjahrgänge nur zu bestimmten Zeiten in der mehrere Monate dauernden Referenzpathologiephase begutachtet wurden.

Auf dem Erhebungsbogen erfasst wurde primär der führende histomorphologische Tumortyp. Bei Vorliegen eines Kombinationstumors sollte der dominante Tumortyp angegeben werden.

Sofern ein primärer bösartiger Lungentumor nach lichtmikroskopischen Kriterien an den verfügbaren Präparaten nicht zu sichern war, konnte dies ebenso vermerkt werden, wie das wahrscheinliche Vorliegen der Lungenmetastase eines primär anderenorts lokalisierten Tumors.

Ergänzend erfasst wurden – soweit aus den verfügbaren Präparaten zu diagnostizieren – Organmetastasen des primären bösartigen Lungentumors, sowie Befunde von Silikose und als aktiv zu wertenden Tuberkulosen.

(Erhebungsbogen siehe Anhang II.7.3.2)

II.2.3.3. Nachklassifizierung der Lebertumoren

Vor dem Hintergrund einer in Diskussion stehenden erhöhten Verursachungswahrscheinlichkeit von primären bösartigen Lebertumoren durch die berufliche Alphastrahlen-Exposition von Beschäftigten der ehemaligen Wismut - AG (Jacobi et al. 1997, Jacobi et al. 1995) wurden die im Archiv verfügbaren Fälle mit Hinweisen für primär bösartige Lebertumoren (ICD 155) durch einen Referenzpathologen nachklassifiziert.

Für die Begutachtung wurden alle für den jeweiligen Fall im Archiv verfügbaren Präparate, also auch Präparate mit möglichen Anteilen von tumorfreiem Lebergewebe und anderen Organen herangezogen. Den Referenzpathologen standen für die Begutachtung nur die mit der Sektionsnummer (fortlaufende Nummer und Sektionsjahr) gekennzeichneten Präparate und der im Anhang dargestellte Erhebungsbogen (siehe Anhang II.7.3.4) zur Verfügung. Daten zu Geschlecht, Alter, Wismutzugehörigkeit, möglichen Expositionen, klinischen Vorbefunden oder den im Rahmen der Obduktion erhobenen Befunden waren dem Referenzpathologen nicht verfügbar. Für die Begutachtung wurden von Fällen, bei denen ergänzende Paraffinblöcke verfügbar waren, keine weiteren Präparate mit möglichen weiteren Färbungen angefertigt.

Auf dem Erhebungsbogen erfasst wurde primär der führende histomorphologische Tumortyp.

Sofern ein primärer bösartiger Lebertumor nach lichtmikroskopischen Kriterien an den verfügbaren Präparaten nicht zu sichern war, wurde dies unter Angabe des wahrscheinlichen Primärtumors ebenso vermerkt.

Ergänzend erfasst wurden – soweit aus den verfügbaren Präparaten zu diagnostizieren – Organmetastasen des primären bösartigen Lebertumors sowie benigne Leberveränderungen (Zirrhose, Fibrose, Verfettung, Hepatitis). Ergänzend war die Angabe zur möglichen Ätiologie der Veränderung vorgesehen.

II.2.3.4. Immunhistochemie

Alle immunhistochemischen Färbungen wurden unter Einsatz der APAAP-Methode halbautomatisiert mit dem ChemMate 500 Färbeautomaten der Fa. DAKO, Hamburg, nach folgendem Kurzprotokoll mit kommerziell verfügbaren Paraffin-

gängigen Antikörpern durchgeführt (alle Chemikalien, Puffer und Materialien von DAKO, Hamburg) (Noll et al. 2000):

- Aufziehen von 3-4 μm dicken Schnittpräparaten auf Kapillarspaltobjektträger. Trocknung der Präparate über Nacht bei 58 °C im Wärmeschrank.
- Entparaffinierung der Präparate in Xylol und Rehydrierung in absteigender Alkoholreihe; Spülung in Tris-Puffer (pH 7,6). Ggf. Vorbehandlung durch Proteinase K-Andauung (0,4 mg/ml, 10 min., 22 °C) oder Mikrowellenvorbehandlung (10 mM Citrat-Puffer, pH 6,0 oder 0,1 mM EDTA, pH 8,0).
- Inkubation der Präparate mit dem primären Antikörper bzw. Antiserum für 25 min. bei Raumtemperatur in der jeweiligen Gebrauchsverdünnung, angesetzt mit Hilfe eines Diluents. Spülung in Puffer. Bei Einsatz polyklonaler Antiseren anschließend „Mausifizierung“, d.h. Inkubation mit einem Maus anti Kaninchen Serum (1:6000 in Diluent) für 25 min. bei Raumtemperatur. Spülung in Puffer.
- Inkubation für 25 min. bei Raumtemperatur mit einem Brückenantikörper (LINK, Kaninchen anti Maus Immunglobuline aller Isotypen). Spülung in Puffer.
- Inkubation für weitere 25 min. bei Raumtemperatur mit einem APAAP-Komplex (monoklonale Maus IgG1 Antikörper, spezifisch an alkalische Phosphatase aus Kälberdarmmukosa gebunden). Spülung mit Puffer.
- Verstärkung der Reaktion durch Wiederholung der LINK- und APAAP-Komplex-Inkubation für jeweils 10 min. bei Raumtemperatur.
- Blockung der endogenen alkalischen Phosphatase für 4 x 5 min. durch Levamisol. Farbentwicklung maximal 10 min. mit Neofuchsin als Chromogen.
- Gegenfärbung in Mayers-Hämatoxylin für 1 min. Bläuung in Aqua dest.
- Dehydrierung in aufsteigender Alkoholreihe. Eindecken mit Eukitt.
- Die Auswertung der Präparate mit Bestimmung des immunreaktiven Score (IRS) (Remmele et al. 1987) erfolgte lichtmikroskopisch mit einem Axiolab Mikroskop der Fa. Zeiss. Die Bilddokumentation erfolgte digital unter Einsatz des Dokumentationssystems DISKUS der Fa. Hilgers, Königswinter, an einem Zeiss Axioskop.

II.2.3.5. Kooperation mit dem Deutschen Mesotheliomregister

Untersuchte Kollektive

Insgesamt wurden Gewebeproben von 165 Verstorbenen aus dem Archiv des Instituts für Pathologie in Stollberg für die Untersuchungen aufgearbeitet. Auf Basis der zum Zeitpunkt der Probenauswahl verfügbaren arbeitsanamnestischen Daten wurden folgende Kollektive für die Untersuchungen gebildet:

(a) Wismutbeschäftigte (n=140) davon

(a1) mit Mesotheliomen (n=20)

(a2) mit Lungentumoren (n = 60)

(a3) ohne Lungentumoren (n= 60)

(b) Nicht-Wismutbeschäftigte aus Stollberg und Umgebung als Kontrollkollektiv aus dem Gebiet der ehemaligen DDR (n = 25)

Lungenstaubanalyse

In Anlehnung an die Methode von Eitner und Otto (Eitner et al. 1984) wurde ein Würfel von 1 cm Kantenlänge einer entfalteten fixierten Lunge 24 Stunden lang in 20 ml Natriumhypochlorid inkubiert. Das Lysat wurde anschließend 1:1 mit Aqua dest. verdünnt und über einem Millipore-Filter filtriert. Das Filter wurde getrocknet, mit Cyclohexanon auf einem Objektträger aufgehellt und bei starker Vergrößerung (250-fach) mikroskopiert. Parallel zur Bestimmung der Anzahl der Asbestkörper pro cm³ Lungengewebe wurde lichtmikroskopisch die Staubzusammensetzung ermittelt. Bei auffallenden Befunden erfolgt eine ergänzende elektronenmikroskopische Zusatzuntersuchung (Fischer et al. 1999).

In Paraffin-eingebettete Gewebeproben wurden vor der Natriumhypochloridbehandlung nach Standardverfahren entparaffiniert.

Pathologisch-anatomische Untersuchungen

An parallel zu den staubanalytisch aufgearbeiteten Proben erstellten histologischen Präparaten wurden je nach Erhaltungszustand der Gewebeproben die Lungenveränderungen pathologisch-anatomisch unter Einsatz zusätzlicher histochemischer und immunhistochemischer Verfahren bewertet. Für die Einordnung als Asbest-assoziiert zu wertender benigner Veränderungen wurden die so genannten Helsinki-Kriterien

herangezogen (Finish Institute of Occupational Health 1997). Die immunhistochemischen Untersuchungen zur differentialdiagnostischen Abgrenzung von Mesotheliomen zu sekundären Pleura- oder Peritonealblastomatosen anderer Primärtumoren wurden unter Einsatz eines im Deutschen Mesotheliomregister etablierten Antikörper-Standardpanels durchgeführt (Wiethage 2001).

II.2.4. Molekularbiologie

Eine detaillierte Darstellung der für die Untersuchungen ausgewählten Proben, der Probenaufarbeitung sowie der eingesetzten molekulargenetischen Methoden ist von der Arbeitsgruppe um Monica Hollstein publiziert (Bartsch et al. 1995, Hollstein et al. 1997, Yang et al. 1999).

Insgesamt wurden 300 Sektionsfälle zufällig ausgewählt. Voraussetzungen für die Auswahl waren (a) eine unter Tage Wismutbeschäftigung, (b) Vorliegen vorläufiger arbeitsanamnestischen Daten, (c) Sicherung eines primären bösartigen Lungentumors durch die Referenzpathologen und (d) Verfügbarkeit in Paraffin eingebetteter Gewebeproben. Die histomorphologische Einordnung der Tumoren zu einer der führenden Subgruppen erfolgte auf der Basis einer übereinstimmenden Diagnose von mindestens zwei der begutachtenden Referenzpathologen.

Nach Vorauswahl der Fälle erfolgte eine erneute Begutachtung der Tumorpräparate zur Auswahl geeigneter Areale für die weiterführenden DNA-Analysen durch einen Referenzpathologen. Die DNA-Extraktion, Polymerase-Kettenreaktion (PCR) sowie die mutationsanalytischen Untersuchungen (DGGE, RFLP, Sequenzierung) am Exon 7 des p53 Gens erfolgten nach Standardverfahren wie bei Bartsch et al., Hollstein et al. und Yang et al. im Detail beschrieben.

II.2.5. Schadstoffanalytik

II.2.5.1. Neutronen-Aktivierungsanalyse

Die Bestimmung von Uran und anderen Schadstoffen des Grubenmilieus in Gewebeproben wurde unter Ausnutzung der Neutronen-Aktivierungsanalyse (NAA) durchgeführt. Entsprechend geeignete Elemente werden quantitativ über radioaktive, Gamma-strahlende Nuklide nachgewiesen, die durch vorherige Aktivierung der Probe mittels thermischen Neutronen-Beschusses erzeugt werden.

Die Neutronenaktivierungsanalyse ist ein kernphysikalisches Analyseverfahren mit einer sehr hohen Nachweisempfindlichkeit, welches u.a. auch beim Nachweis von U-238 angewandt werden kann.

Die Aktivierung von U-238 erfolgt über die Reaktion $U-238 + n \rightarrow U-239$; über zwei Beta-Zerfälle entsteht Pu-239. Die Halbwertszeit des Zerfalls von U-239 zu Np-239 beträgt 23,5 Minuten, die von Np-239 zu Pu-239 2,355 Tage. Das Pu-239 selbst hat eine Halbwertszeit von $2,439 \times 10^4$ Jahren. Der Nachweis des U-238 erfolgt über die begleitend auftretende Gamma-Strahlung von 74,7 keV des U-239. Der Nachweis der emittierten Strahlung ist wesentlich empfindlicher als konventionelle chemisch-analytische Methoden; die Nachweisgrenze liegt bei 10^{-10} bis 10^{-12} g.

Zur Bestimmung der Aktivierungsausbeute wird in jedem Bestrahlungsdurchlauf ein chemisch identischer, bekannter Standard mitbestrahlt, auf den die Probenergebnisse normiert werden.

Tabelle 6 Teilschritte bei der Bestimmung von Uran im Lungengewebe mit Neutronenaktivierungsanalyse

Ohne radiochemische Trennung für Cr, Se, Co, Zn, Rb, Sb, Sc	Mit radiochemischer Trennung für U, As
Probennahme	Probennahme
Gefriertrocknung	Gefriertrocknung
Einwaage in Bestrahlungsgefäß	Einwaage in Quarzgefäß
Bestrahlung der Probe	Zerstörung der organischen Substanz
Messung der Probe	Lösung mit Säure
	Aliquot in Bestrahlungsgefäß
	Bestrahlung der Probe
	Radiochemische Abtrennung des Urans
	Messung der Probe

II.2.5.1.1 Probenvorbereitung

Proben von in Formalin fixierten Lungen

Mit Hilfe der instrumentellen Neutronenaktivierungsanalyse wurde an in Formalin fixierten Lungen eine gammaspektroskopische Bestimmung von Uran und anderen Elementen durchgeführt. Dazu wurde eine Gewebeprobe von ca. 3 g aus dem Mittellappen der rechten Lunge (zentrale Lage) gewonnen. Die Proben wurden zunächst

gefriergetrocknet und mit einem Stößel aus Plexiglas homogenisiert. Dann wurden 50 mg in ein Quarzschälchen eingewogen, verascht und mit konzentrierter Salpetersäure (100 µl) gelöst. Nach Zugabe von 900 µl Wasser wurden die Proben in Polystyrolröhrchen eingeschmolzen und so zur Bestrahlung vorbereitet.

Weitere 50 mg des Lungengewebes wurden in Quarzröhrchen abgepackt, um zur Bestimmung anderer Elemente 20 Stunden im Probenkarussell des Reaktors bestrahlt zu werden.

Proben von in Paraffin eingebetteten Lungenstücken

Die organischen Proben werden vor Bestrahlung mittels Xylol aus Paraffinblöcken gelöst, gefriergetrocknet, ihr Trockengewicht ermittelt, die Probe homogenisiert und in zur Bestrahlung adequate Mengen in Bestrahlungsgefäße eingewogen. Erfolgt zusätzlich eine radiochemische Aufarbeitung, müssen die Proben vor der Bestrahlung gelöst werden.

Hierzu wird die zuvor homogenisierte organische Substanz in einem Plasma Processor 200-E (Technics GmbH Europa) für 10 bis 15 Stunden, bei einem Druck von 1,2 Torr (Einstellung: reflected power: <10 W, forward power : ca. 200 W) mittels Sauerstoff verascht. Zur vollständigen Lösung der veraschten Proben werden 100 µl HNO₃ zupipettiert. Nach mehreren Stunden werden die gelösten Proben unter Zugabe von 900 µl Aqua dest. in Eppendorf-Gefäßen aufgenommen. Für die Aktivierung werden 800 µl der Lösung in Bestrahlungsgefäße (Polystyrolröhrchen) pipettiert und diese zugeschmolzen.

II.2.5.1.2 Bestrahlung

Zur Durchführung der Neutronenaktivierung wurde der Forschungsreaktor Triga Mark II des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) in Heidelberg genutzt. Der Reaktor Triga Mark II besaß neben einem Bestrahlungskarussell für Langzeitbestrahlungen, auch eine Position für Bestrahlungen im Minutenbereich, die mittels Luftrohrpost beschickt werden konnte. Die Proben wurden bei einem konstanten Neutronenfluss von $5 \times 10^{12} \text{ n/cm}^2/\text{sec}$ je nach Uranmenge für 1, 5 bzw. 20 Minuten bestrahlt.

II.2.5.1.3 Zeitschema der Bestrahlung, Radiochemie und Messung

Die Proben werden nach Bestrahlung aus der Luftrohrpost-Kapsel entnommen und entweder direkt oder nach radiochemischer Aufarbeitung gemessen. Die Messung erfolgt in einem Bohrlochdetektorsystem mit Reinstgermaniumkristall (Ortec, Modell GWL-275-260-S; Kristall: 275 cm³ Volumen und 15 mm Lochdurchmesser). Die Auswertung der Spektren, speziell der 74,7 keV Linie des U-239, erfolgt mittels der Software Intergamma (Intertechnique) unter Berücksichtigung von mitgeführtem Standard (s.o.), Ausbeutekurven und Untergrundspektren.

Gesteins-Proben für die Direktmessung von Uran werden 1 Minute bestrahlt, da ansonsten die hohe Aktivität der Mengenelemente Natrium, Chlor etc., welche mitaktiviert werden, eine Messung unmöglich macht.

Die Bestrahlung von Lungengewebe mit radiochemischer Aufarbeitung erfolgt bei einer Bestrahlungszeit von 5 Minuten. Die Messzeit beträgt jeweils 20 Minuten. Für 10 und 50 µm Schnitte wurde die Bestrahlungszeit auf 30 Minuten erhöht

Nach Langzeitbestrahlung wurde der Messzeitpunkt für die einzelnen Elemente entsprechend der Halbwertszeit festgelegt. Begonnen wurde mit Natrium (HWZ = 15 h) und Lanthan (HWZ = 40,2 h) etwa 150 Stunden nach Aktivierung. Die restlichen Elemente, deren Halbwertszeiten wesentlich länger sind (z.B. Cr-51 = 27,7 d, Fe-59 = 44,6 d, Zn-65 = 244 d), wurden nach Abklingen der Kurzzeitelemente drei bis vier Wochen später gemeinsam gemessen

II.2.5.1.4 Qualitätssicherung

Die Konstanz des Neutronenflusses wurde mit Aktivierungen von Standards zu verschiedenen Zeiten überprüft und als gewährleistet festgestellt. Ferner wurde zur Qualitätssicherung in regelmäßigen Abständen eine Referenzprobe mit bekannten Elementgehalten mitbestimmt.

II.2.5.1.5 Radiochemisches Abtrennverfahren

Bei der Aktivierung von organischen Proben mittels Neutronen wird entsprechend der Einfangquerschnitte nicht nur U-238 aktiviert sondern auch in organischem Material häufig vorkommende Elemente wie Na, Cl, P, Ca, K, Mg und Cu. Diese Aktivierungsprodukte erzeugen ein Untergrundspektrum, welches den Nachweis von Uran erschwert oder gar unmöglich macht (z.B. Bremsstrahlung von Na-24, Cl-38,

P-32). Diese müssen chemisch abgetrennt werden, da sie eine längere Halbwertszeit als das Zielisotop besitzen bzw. in deutlich höherer Konzentration vorliegen.

Zur Trennung werden Ionenaustauschersäulen Chelex 100 (Firma Merck) verwendet. Bei geeigneter Elutionslösung wird Uran auf der Säule gehalten und Natrium eluiert. In Vorversuchen wurden geeignete Elutionslösungen (Natrium-Acetatpuffer, MgCl_2) erprobt und optimiert.

Tabelle 7 Chemische Abtrennung mit dem Ionenaustauscher Chelex 100 unter verschiedenen Bedingungen

Uran				Natrium			
MgCl_2		Acetatpuffer					
pH < 2 (reine Probe in HNO_3)				pH 3 – 4 (Zugabe von 200 μl NaOH)			
Säule	Durchlauf	Säule	Durchlauf	Säule	Durchlauf	Säule	Durchlauf
69,8%	30,2%	88,2%	11,8%	99,9%	0,2%	0,1%	99,9%
64,7%	35,3%	82,0%	18,0%	99,7%	0,3%	0,1%	99,9%
84,2%	15,8%	86,1%	13,9%	99,7%	0,3%	0,1%	99,9%
83,4%	16,6%	85,4%	14,6%	99,8%	0,2%	0,1%	99,9%

In mehreren Schritten wurden das Rückhalteverhalten für Uran optimiert und sodann die Auswirkung auf die Natriumelutionsausbeute überprüft. Acetatpuffer zeigte gegenüber MgCl_2 bessere Rückhalteigenschaften. Durch Erhöhung des pH-Wertes konnte die Uran-Rückhalteausbeute auf Werte von 99,9% in der Säule erhöht werden, während Natrium bis auf einen Restgehalt von 0,1% mit Acetatpuffer von der Säule gewaschen werden konnte (\rightarrow Tabelle 7). Eine derart hohe Abtrennung ist erforderlich, da die Natriumkonzentration in der Lunge 4-5 Größenordnungen über der des Urans liegt.

Für die Überprüfung des Verfahrens wurde ein Gewebestück von 4 mg für 5 Minuten bestrahlt und eine radiochemische Abtrennung vorgenommen. Das aufgenommene Spektrum zeigt trotz langer Bestrahlungszeit eine deutliche Reduzierung der Linien des Mengenelements Natrium. Es zeigen sich nun die Linien weiterer Spurenelemente. Uran selbst mit einer Energie von 74,7 keV ist nun ebenfalls klar zu erkennen.

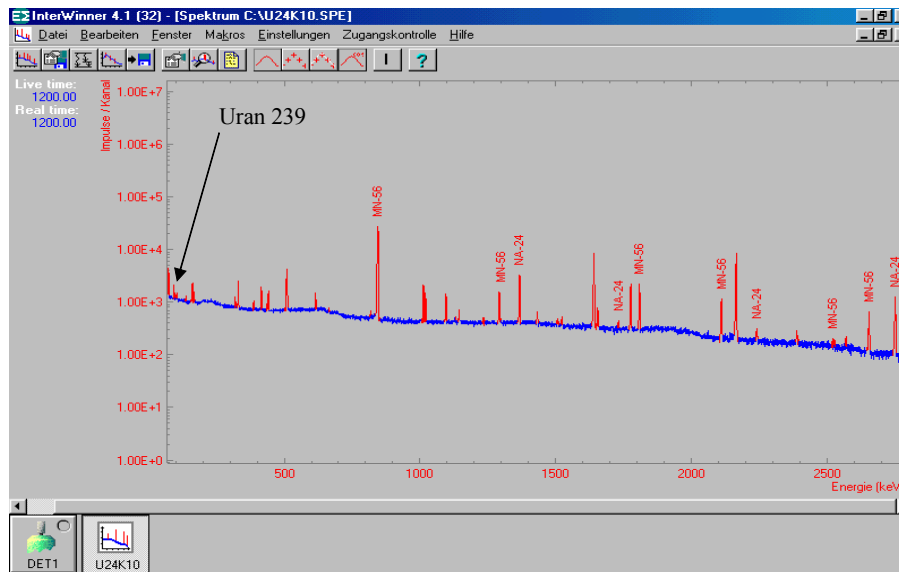


Abbildung 12 Gammastrahlungsspektrum einer Lungenprobe von 4 mg Gewicht nach 5 Minuten Bestrahlung, radiochemischer Abtrennung und 20 Minuten Messzeit (Energiebereich 0 - 2800 keV)

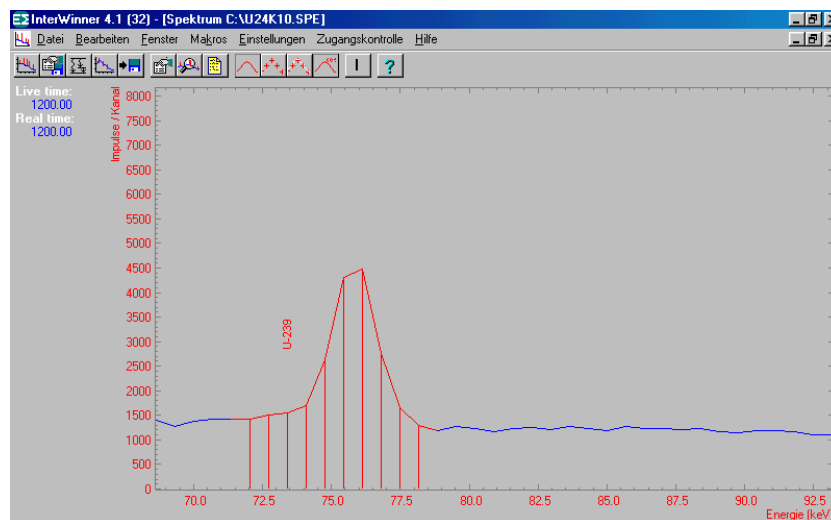


Abbildung 13 Gammastrahlungsspektrum einer Lungenprobe von 4 mg Gewicht nach 5 Minuten Bestrahlung, radiochemischer Abtrennung und 20 Minuten Messzeit (Energiebereich 70 - 100 keV)

Das gespreizte Spektrum zeigt, dass die Gammalinie des ^{239}U nach einer Messzeit von 20 Minuten erkannt werden kann. Die Urankonzentration entspricht ca. $100 \text{ ng/g}_{\text{trocken}}$, also etwa $0,4 \text{ ng}$ in der gemessenen Probe. Die detaillierte Auswertung ergibt, dass sich auch geringere Uranmengen nachweisen lassen.

II.2.5.2. EDX

Der Einsatz der energiedispersiven Röntgenmikroanalyse (EDX) am Rasterelektronenmikroskop (REM) im Rahmen von pathologisch-anatomischen Untersuchungen ermöglicht eine qualitative Identifizierung und bedingt auch eine semiquantitative Analyse von lokalen Elementanreicherungen im Gewebeschnittpräparat und eine damit verbundene bildliche bzw. histomorphologische Darstellung mit definierter lokaler Bestimmung von Fremdstoffen und morphologischen Strukturen. Diese Kombination von physikalisch-analytischer und morphologischer Beurteilung eines pathologisch-anatomischen Befundes erweitert und verbessert das diagnostische und differentielle Spektrum. Die im Gesamtprojekt gegebene Synopse des pathologisch-anatomischen, epidemiologischen und schadstoffanalytischen Methodenspektrums sollte durch die ergänzende EDX Untersuchung von Gewebeproben ehemaliger Wismutbeschäftigter erweitert werden.

Ziele waren zu klären, ob 1. Elementanalysen mittels der EDX geeignet sind, inhalative Belastungen der Lungen durch Schadstoffe des Grubenmilieus im Uranerzbergbau hinreichend sicher nachzuweisen, und 2. ob sie ausreichend sensitiv sind, um an Stelle von oder als Screeningverfahren vor dem Einsatz aufwendiger Analysen, wie etwa der NAA, genutzt zu werden. Untersucht werden sollte auch, ob sich aus den EDX Befunden Hinweise auf eine grundsätzlich zur Diskussion zu stellende heterogene Verteilung von inhalierten partikulären Schadstoffen speziell des Grubenmilieus im Uranerzbergbau ergeben.

Material

Untersucht wurden jeweils 10 Gewebeproben aus dem Bereich der Lungen und der Lymphknoten von unter Tage Wismutbeschäftigten. Korrespondierend analysiert wurde von jedem Fall mit verfügbarem entsprechendem Paraffinmaterial jeweils eine Probe mit Kennzeichnung „ROL“ (rechter Lungenoberlappen) und „re“ (Lymphknoten zentral rechts). Von den vorhandenen Paraffinblöcken wurde jeweils ein 10 µm dickes Schnittpräparat angefertigt, auf Thermanox-Objektträger aufgezogen und nach Standardverfahren für die elektronenmikroskopische Untersuchung vorbereitet (Ewers et al. 2000).

Parallel zu den für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen angefertigten Präparaten wurden in Spiegelbildtechnik Präparate für die orientierende lichtmikroskopische Begutachtung angefertigt (Kollmeier et al. 1996).

Methodisches Prinzip

Die EDX basiert auf der Erfassung von Röntgenquanten, die als Wechselwirkungen von Präparaten im hochenergetischen Elektronenstrahl entstehen. Dieser Elektronenstrahl wird als Primärstrahl des REM erzeugt. Sein Durchmesser beträgt $0,25 - 1 \mu\text{m}$. Im Bohrschen Atommodell besteht ein Atom aus einem Kern mit den ihn umgebenden Elektronenschalen. Dabei sind diese Schalen gleichbedeutend mit Energieniveaus, die Elektronen auf Grund der Quantenmechanik einnehmen dürfen. Infolge der hohen Energie des Primärstrahls werden Elektronen z. B. aus der K-Schale herausgeschlagen, wodurch ein instabiler Zustand entsteht. Als Folge können eine Neuverteilung der Energie mit Emittierung eines weiteren Elektrons oder die Auffüllung des Elektronenloches von einer höheren, energiereicheren Elektronenschale aus stattfinden. Die freiwerdende Energie entspricht der Differenz der Ionisierungsenergien der beteiligten Schalen und wird als Röntgenquant abgestrahlt, das für die einzelnen Atome entsprechend ihrer unterschiedlichen positiven Ladungen der Atomkerne und den damit variierenden Energieniveaus der Elektronenschalen ($K\alpha$, $K\beta$, $L\alpha$) charakteristisch ist.

In der Vakuumkammer des REM befindet sich ein gekühlter Halbleiterdetektor, der die von der Probe emittierten Röntgenquanten in elektrische Impulse umsetzt, deren Energie proportional zu derjenigen der Röntgenquanten ist. Die Impulse werden verstärkt, in digitale Werte umgesetzt und in einem Vielkanalanalysator in 1024 Kanäle aufgeteilt, nach gewählter Zeitvorgabe gezählt und gespeichert sowie computer-gestützt als Linienspektrum in ein Koordinatensystem eingesetzt. Auf der Abzisse ist die Energie der Röntgenquanten in KeV, auf der Ordinate die Anzahl der Impulse aufgetragen, Den aufgetragenen Peaks ($K\alpha$, $K\beta$, $L\alpha$) können die entsprechenden Elemente zugeordnet werden.

Die EDX ist bei allen Feststoffproben anwendbar. Die Methode ist zerstörungsfrei und arbeitet ohne Materialverlust. Die Eindringtiefe beträgt etwa $1 \mu\text{m}$ für schwere und $30 \mu\text{m}$ für leichte Matrices.

Für die elektronenoptischen Untersuchungen stand ein Rasterelektronenmikroskop (Digital Scanning Microscope / DSM 940) der Firma Carl Zeiss, Oberkochen, zur Verfügung. Die Kathodenspannung betrug 20 kV bei einem vom Hersteller empfohlenen Arbeitsabstand von 24 mm. Die morphologisch fassbaren Strukturen der Präparate wurden zu Dokumentationszwecken fotografisch in Sekundärelektronenaufnahmen festgehalten.

Aus technisch-methodischen Gründen ist der analysierbare Energiebereich auf Elemente mit Ordnungszahlen von $Z > 10$ beschränkt. Eine zusätzliche Einschränkung der Einsatzmöglichkeiten der EDX von Elementen hoher Ordnungszahlen ergibt sich aus der begrenzten Anregungsenergie im REM (maximal 30 KeV). Im Energiebereich des eingesetzten REM liegen die K-Linien $Z = 8-40$ und die L-Linien $Z = 40-80$.

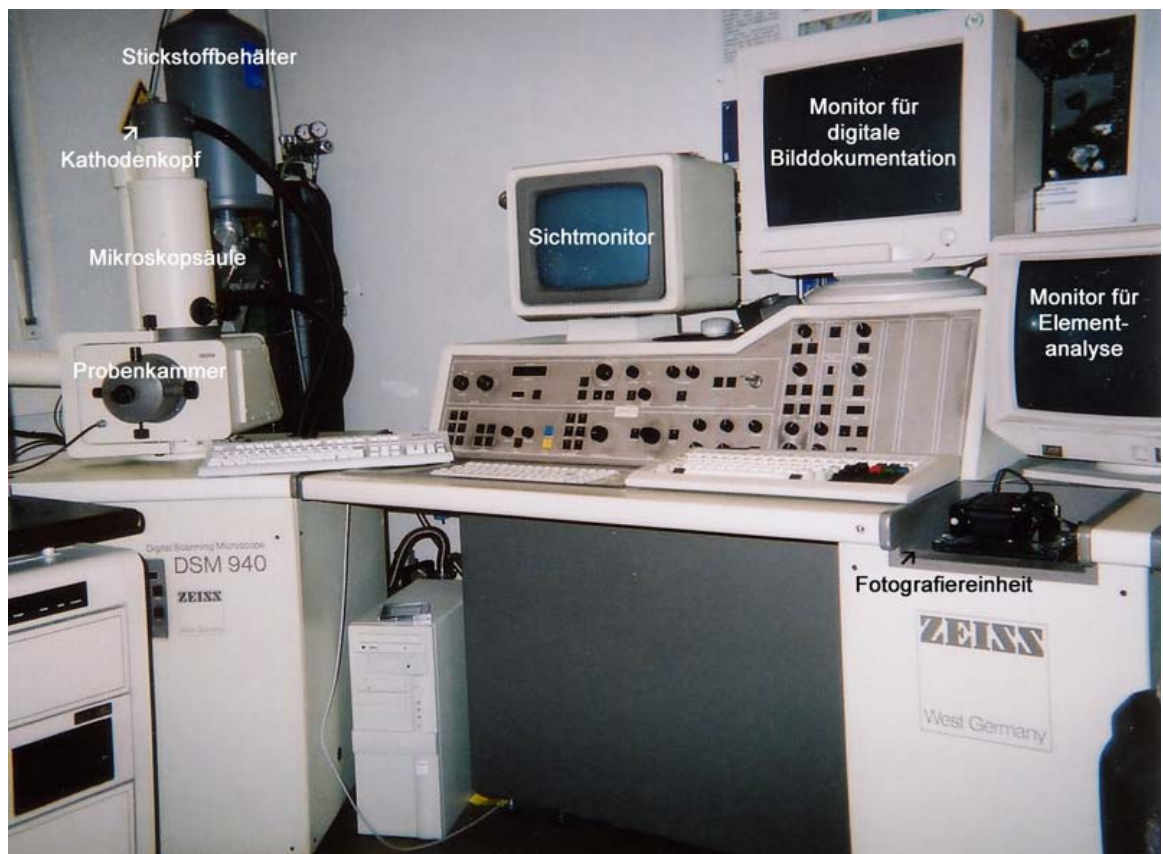


Abbildung 14 Rasterelektronenmikroskop DSM 940 der Firma Zeiss mit Zusatzgerät der Firma Link Systems für die Elementanalyse

II.2.6. Studiendatenbank und Auswertung der Daten

II.2.6.1. Aufbau Datenbank

Sämtliche Daten wurden zu Beginn des Projektes auf dem Datenbankrechner des DKFZ erfasst und im Laufe des Projektes in eine Access 2000 Datenbank übertragen. Diese besteht aus mehreren Tabellen mit unterschiedlichen Informationsinhalten (→ Tabelle 8).

Der Bezug zwischen den verschiedenen Tabellen kann über die eindeutige Studiennummer hergestellt werden.

Wegen der unterschiedlichen Struktur der Originaldaten (Arbeitsanamnesen, Messwerte von Organproben) mussten je nach Fragestellung Zusatztabelle erstellt werden. In diesen sind die Informationen dann pro Fall zeilenweise angeordnet.

Die spezifischen Auswertetabellen enthalten neben Hauptinformationen (z.B. Todesursache, WLM) auch abgeleitete Größen. Dies sind für alle Personen das Sterbealter, für die Wismutbeschäftigten Alter bei Beginn und Ende sowie Dauer der Wismutbeschäftigung, die Zeit von Beginn bzw. Ende Beschäftigung bis Tod (Latenzzeit) und für die exponierten Wismutbeschäftigten zusätzlich die gleichen Größen bezogen auf Beginn und Ende der Exposition.

Die Daten können aus der Datenbank einfach in das statistische Auswertepaket (STATA – StataCorp. 2003. Stata Statistical Software: Release 8.0. College Station, TX: Stata Corporation) übernommen werden.

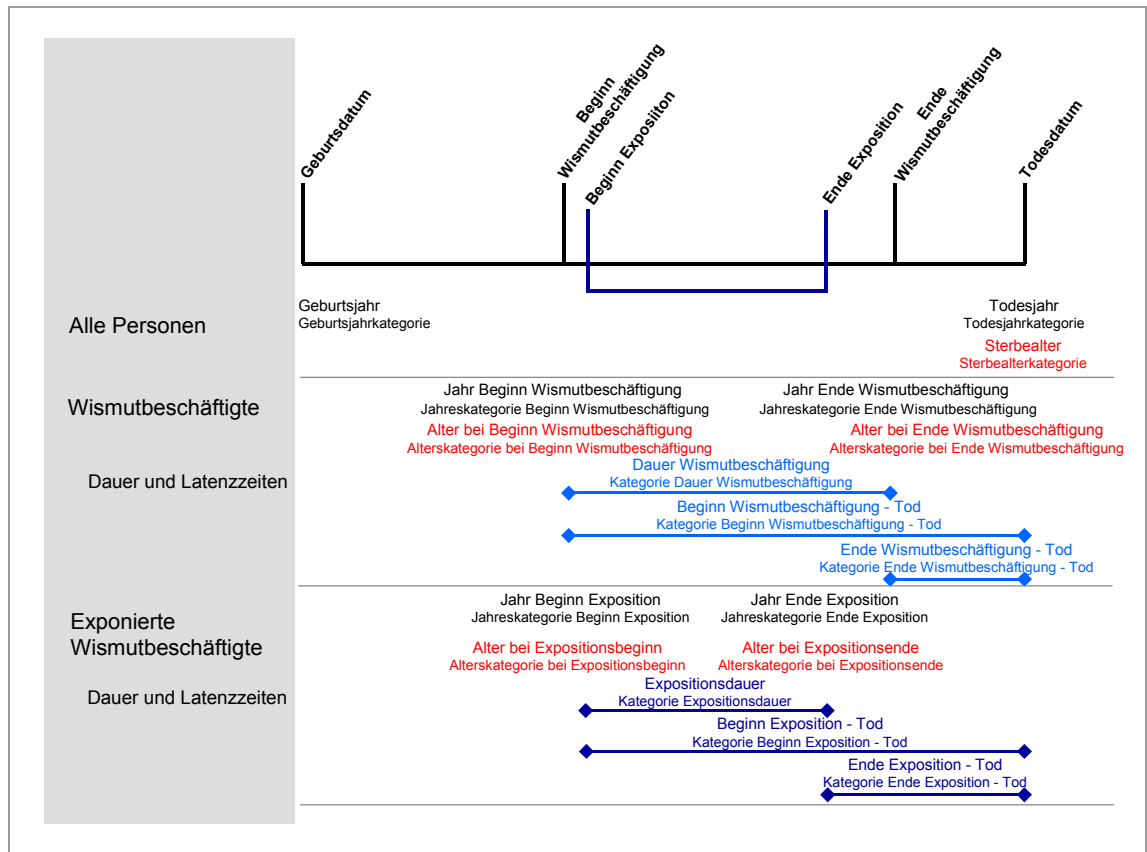


Abbildung 15 Aus den Basisdaten abgeleitete Größen

Die genauen Inhalte der Datenfelder in den einzelnen Dateien sind in einem Handbuch zur Datenbank beschrieben.

Nach Erhalt der individuellen Berufsannahmen war es nicht mehr erforderlich, die Stammdatentabelle mit den personenbezogenen Daten in der Datenbank vorzuhalten. Diese wurden entfernt und der BAuA als Eigentümer der Daten übergeben. Bei Bedarf weiterer Recherchen kann über eine eindeutige Studiennummer eine Verknüpfung vorgenommen werden.

Tabelle 8 Kurzbeschreibung der wichtigsten Tabelleninhalte der Datenbank. In jeder Tabelle ist die eindeutige Studiennummer als Verbindungsschlüssel enthalten.

Tabellenname	Kurzbeschreibung
Stammdaten (Tabelle: Stammdaten)	In dieser Datei sind Stammdaten der Verstorbenen (ohne Anschrift) sowie eindeutige Identifikationsmerkmale (Sektionsnummer, Studiennummer) enthalten. Diese Datei wurde nach Erhalt der Berufsanamnesen aus der Datenbank entfernt. Mit dieser Tabelle, die auf der separaten Datenbank <i>uranzuordn.mdb</i> enthalten ist, können die Sektionsbuchnummern zugeordnet werden
Auswertung Stammdaten (Tabelle: AuswStamm)	Tabelle mit berechneten Werten oder zusammengefassten Patientenstammdaten für die Auswertung oder für die Auswertung abgeleiteten Patientendaten. Eindeutige Studiennummer, Geburtsdatum, Todesdatum, Geschlecht sowie weitere eindeutige Identifikationsmerkmale wie HVBG-Nr., BfS-Nr. und verschiedene Studienkennzeichnungen. Unterschiedliche Zusatzinformationen enthalten wie z.B. Daten aus der Röntgenbildsuchkartei (erstes und letztes Röntgen, Staub- und Kohlejahre) sowie Information über vorhandenes Material
Todesursachen original (Tabelle: TodursOriginal)	Diese Datei enthält die codierten Diagnosen aus den Sektionsprotokollen (Autopsie und Leichenschau). 1957 – 1969: keine Codierung im Original nachträglich codiert ICD 9 1970 – 1978: original codiert ICD 8 1979 – 1992: original codiert ICD 9
Todesursachen ICD 9 (Tabelle: TodursICD9)	Nach Vergleich und Korrektur der beiden Eingaben wurden die Diagnosecodes in dieser Datei für die Auswertung zusammengeführt, wobei die ICD 8 Codierung nach ICD 9 umcodiert wurde.
Umsetzung ICD-Codierung (Tabelle: ICD8ICD9Umsetztabelle)	Zuordnung ICD8 / ICD9 bei Umcodierung
Referenzpathologie 1 (Tabelle: ReferenzLutu1)	In dieser Datei sind die Befunde (Histologie, Metastasen, Silikose etc) der nachklassifizierten Lungentumoren des ersten Referenzpathologen enthalten. <i>Erfassungsbogen siehe II.7.3.2</i>
Referenzpathologie 2 (Tabelle: ReferenzLutu2)	Befunde des zweiten Referenzpathologen
Referenzpathologie 3 (Tabelle: ReferenzLutu3)	Befunde des dritten Referenzpathologen
Lokalisation Lungentumoren (Tabelle: InfoLutuLokalisation)	Soweit in den Sektionsprotokollen vorhanden wurden für die Lungentumorfälle die Lokalisation des Tumors und eine evtl. Behandlung erfasst. <i>Erfassungsbogen siehe II.7.3.3</i>
Histologie Lebertumor (Tabelle: ReferenzLebertumoren)	Die in den Sektionsprotokollen als Lebertumor codierten Fälle wurden evaluiert. Diese Tabelle enthält die Ergebnisse (Histologie, Metastase eines anderen Tumors, Zirrhose etc.) <i>Erfassungsbogen siehe II.7.3.4</i>
Messergebnisse (Tabelle: Messwerte_Lunge_NAA)	Diese Tabelle enthält die Messwerte der Schadstoffanalytik (Uran, Arsen, Chrom etc) in den unterschiedlichen Lungenkompartimenten und im Lebergewebe für ausgewählte Fälle.

Tabellenname	Kurzbeschreibung
Arbeitsanamnesen und Belastungsdaten (Tabellen: BERUF, BerufUmgesetzt030701, RAUCHEN)	Originalanamnesen, Anamnesen nach Umsetzprogramm, Information über Rauchverhalten (geliefert durch den HVBG)
Auswertung Belastungsdaten (Tabelle: AuswBelast)	Tabelle mit den für die Auswertung der Belastungsdaten berechneten Werten oder zusammengefassten Daten
WLM-Berechnung (Tabellen: WLM, WLM_Zeit, WLM_Fehl, WLM_Schi, Fehler, Taetigkeiten_Klartext, Objekt_Klartext)	Ergebnisse des Berechnungsprogramms der BBG WLM, Alpha, Gamma

II.2.6.2. Auswertung der Daten

Aus den 28 974 Fällen des Sektionsarchivs wurden für die Auswertung des Archivs alle Fälle bis einschließlich 1990 herangezogen, bei denen Angaben zu Geburts- und Todesdatum sowie zur Todesursache vorlagen und die bei Tod älter als 15 Jahre waren (→ Abbildung 16). Eine erste Sichtung des Archivs hat gezeigt, dass unter den Sektionsfällen der Anteil an weiblichen Wismutbeschäftigten nur sehr gering war. Für die weitere Auswertung wurden deshalb nur Männer mit vollständiger Arbeitsanamnese herangezogen, die nach Feststellung der Belastungsdaten in die beiden Gruppen $WLM = 0$ und $WLM > 0$ aufgeteilt wurden (→ Abbildung 18). Die restlichen Sektionsfälle, für die keine Wismutbeschäftigung bekannt war, wurden in der Gruppe Nicht-Wismutbeschäftigten zusammengefasst, sofern im Sektionsprotokoll kein Hinweis auf eine Wismutbeschäftigung vorhanden war.

Für die Darstellung der Ergebnisse wurden somit drei Auswertekollektive definiert: Nicht-Wismutbeschäftigte, Wismutbeschäftigte ohne Belastung ($WLM = 0$), Wismutbeschäftigte mit Belastung ($WLM > 0$). Die Informationen zur Exposition durch Radon und Radon-Folgeprodukte (WLM) wurden in 12 Kategorien ($>0 - 49$, $50 - 99$, $100 - 199$, $200 - 399$, $400 - 599$, $600 - 799$, $800 - 999$, $1000 - 1199$, $1200 - 1399$, $1400 - 1599$, $1600 - 1799$, ≥ 1800) und die Belastungsdaten für langlebige Radionuklide (kBq U-238) in 7 Kategorien ($< 2,5$; $2,5 - 4,9$; $5 - 9,9$; $10 - 19,9$; $20 - 29,9$; $30 - 39,9$; ≥ 40) unterteilt.

Statistische Auswertung

Die Problematik bei der Auswertung der im Rahmen des Forschungsvorhabens erhobenen Daten bestand darin, dass die Grundgesamtheit, die zum Sektionsarchiv beigetragen hat, unbekannt ist und dass nicht alle Verstorbenen der Wismut seziert wurden. Dennoch wurde der Ansatz unternommen, neben der deskriptiven Darstellung der Anteile von Erkrankungen in den Auswertekollektiven eine statistische Auswertung zur Abschätzung der Dosiseffekte durchzuführen.

Hierzu wurde für die Auswertung von Todesursachen (direkt zum Tode führende Krankheit bzw. Begleitkrankheiten) in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie dem Vorschlag von Rothman (Rothmann et al. 1998) folgend ein Fall-Kontroll-Ansatz gewählt. Mit dem gewählten Ansatz umgeht man Probleme bei der Interpretation einer proportionalen Mortalitätsraten-Auswertung. Die Studienpopulation enthält eine Mischung aus verstorbenen belasteten und nicht belasteten Personen. Wie in der Fall-Kontroll-Studie zählt als Fall die zu betrachtende Todesursache (z. B. Lungentumor oder histologischer Subtyp) unabhängig von der Gruppe (belastet oder nicht belastet). Als Kontrolle wird im Gegensatz zur üblichen Fall-Kontroll-Studie nicht eine Person aus der Grundgesamtheit (ohne die zu betrachtende Todesursache) gewählt, sondern eine andere in der vorliegenden Studienpopulation vorkommende Todesursache. Von dieser Todesursache muss allerdings bekannt sein, dass sie mit großer Wahrscheinlichkeit nicht von der Exposition abhängt. Dann sollte die Verteilung dieser Todesursache das Expositionsmuster in der Studienpopulation widerspiegeln, sofern bei der Zuweisung zur Studienpopulation das zu Grunde liegende Studienmerkmal (Dosis) nicht bekannt war. Kontrollen und Fälle werden den einzelnen WLM-Kategorien zugeordnet.

Als Auswerteverfahren für diesen Fall-Kontroll-Ansatz wird die logistische Regression benutzt. Dieses Modell wurde benutzt, um kategorielle Odds Ratios (OR) für die oben genannten WLM-Kategorien zu schätzen. Im Vergleich zu einer Referenzkategorie (OR = 1) kann dann der Einfluss der Belastung als relatives Risiko bestimmt werden (OR >1). Der Ansatz erlaubt nicht die Angabe absoluter Risiken. Da die Studiendaten retrospektiv aus dem Sektionsgut erhoben wurden und eine erste Sichtung der Daten zeigte, dass über die Jahre der relative Anteil der Wismutbeschäftigten unter den Sezierten im Archiv stieg, wurde zur Vermeidung von Verzerrungen bei der Auswertung eine Adjustierung für das Sterbealter (<50, 50

- < 60, 60 - < 70, >= 70 Jahre) und Sterbejahr (< 1965, 1965 – 69, 1970 – 74, 1975 – 79, 1980 – 84, >=1985) vorgenommen.

Die Auswertung der vorliegenden Studie wurde unter folgenden Voraussetzungen durchgeführt:

- Zuweisung zur Sektion erfolgte ohne Kenntnis der Strahlenbelastung
- Zuweisung zur Sektion erfolgte ohne Kenntnis des Lungentumortyps
- Es wird davon ausgegangen, dass das Rauchverhalten in den WLM-Belastungsstufen ähnlich ist.
- Es wird davon ausgegangen, dass die Todesursache Herz-Kreislauf-Erkrankung im Wesentlichen unabhängig von der Strahlenbelastung ist und somit als Bezugsgröße herangezogen werden kann. Für diese Erkrankung ist auch in der Literatur kein ursächlicher Zusammenhang mit der Strahlenbelastung bei anderen Bergarbeiterstudien aufgezeigt.
- Da die Staubbelastung bei den exponierten Wismutbeschäftigten mit der Exposition in der vorliegenden Studienpopulation aus den „wilden Jahren“ korreliert ist, wird auch die Zahl an Silikose Erkrankten mit steigender Dosis zunehmen. Eine stark ausgeprägte Silikose wirkt sich auf das Herz-Kreislauf-System aus, so dass „Silikotiker“ vermehrt an Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Cor pulmonale) versterben. Weiterhin bestand für Verstorbene mit Verdacht auf eine Berufskrankheit eine Sektionspflicht, so dass möglicherweise vermehrt Verstorbene mit Silikoseverdacht und weniger ohne Silikoseverdacht seziert wurden. Deshalb wurden bei der Auswertung die Herz-Kreislauf-Erkrankten mit Silikose als Begleitkrankheit im Sektionsprotokoll als „Kontrollfälle“ nicht berücksichtigt, damit das OR für hohe Belastungsgruppen nicht unterschätzt wird.
- Bei der Auswahl der „Fälle“ (Lungentumor) wurden die „Silikotiker“ mit eingeschlossen, da zunächst unterstellt wurde, dass die malignen Tumoren nicht kausal mit der Silikose in Verbindung stehen und die Zuweisung der Verstorbenen mit Lungentumor zur Sektion auf Grund der anerkannten Berufskrankheit „Lungentumor“ und nicht auf Grund der Berufskrankheit „Silikose“ erfolgte.

- Zusätzlich wurde die Berechnung des OR für die Lungentumoren auch stratifiziert nach Silikose durchgeführt, wobei hierbei jeweils alle Erkrankungen mit Ausnahme der Lebertumoren, der Leukämien und der Hals-/Nasen-/Rachen-/ Kehlkopftumoren als „Kontrollfälle“ herangezogen wurden.

Als Referenzgruppen (OR = 1) wurden bei einer dosisabhängigen Auswertung der Todesursachen die Nicht-Wismutbeschäftigten, die Wismutbeschäftigten ohne Strahlenbelastung (WLM = 0) und innerhalb der belasteten Wismutbeschäftigten die Dosisgruppe WLM >0 - 49 herangezogen.

Zur Berechnung der kategoriellen ORs wurde die Routine „logistic“ des statistischen Auswerteprogramms STATA herangezogen. Die Ergebnisse der Berechnung dieses am PC einfach handzuhabenden Programms STATA wurde für verschiedene Auswertungen mit dem Statistikpaket SAS validiert (SAS, Release 8.2, 1999-2001, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Für quantitative Messgrößen wie z.B. der Elementanalyse im Lungengewebe wurde ein varianzanalytischer Ansatz gewählt. Hierzu wurde die Routine „Anova“ des statistischen Auswerteprogramms STATA verwendet, wobei die Originalmesswerte für die Auswertung logarithmiert wurden.

Da bei einem derart umfangreichen Projekt zahlreiche statistische Tests durchgeführt werden, sind die Ergebnisse, die knapp auf dem 95%-Niveau signifikant sind, entsprechend „vorsichtig“ zu interpretieren.

II.3. Ergebnisse

II.3.1. Archiv

II.3.1.1. Übersicht Basisdaten

Im gesamten Archiv des ZPI Stollberg sind 28.974 Sektionsfälle verfügbar. Für 39 Fälle liegen keine Angaben zu Geschlecht, Todesursache oder Geburtsdatum vor. Von den Jugendlichen im Alter zwischen 14 und 15 Jahren war keiner bei der Wismut beschäftigt. 2.118 Fälle waren bei Tod 15 Jahre oder jünger. In weiteren 286 Fällen lag das Todesjahr nach 1990 (→ Abbildung 16).

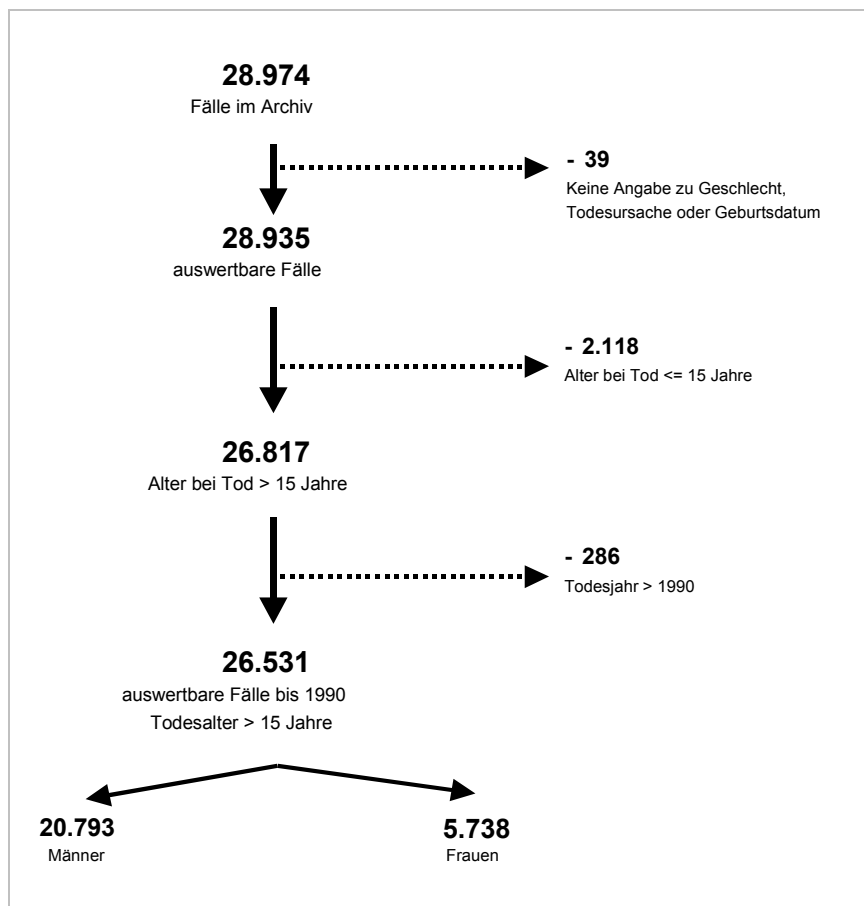


Abbildung 16 Übersicht der im Archiv des Zentralen Pathologischen Instituts (ZPI) der Wismut verfügbaren Fälle

Für die weitere Auswertung standen somit 26.531 auswertbare Fälle zur Verfügung. Von diesen sind 20.793 Männer und 5.738 Frauen. Da der Anteil der Frauen unter den Wismutbeschäftigten – hier insbesondere bei den unter Tage Beschäftigten – im

Archiv gering ist, beschränkt sich die Auswertung des Archivs nur auf 20.793 Männer, die bei Tod älter als 15 Jahre und vor 1991 verstorben sind. Die Verteilung dieser Gruppe auf die Geburtsjahrgänge in dem Zeitraum vor 1890 bis nach 1940 ist in Tabelle 9 dargestellt. Die Aufteilung zeigt, dass die Mehrzahl der Verstorbenen des ZPI Stollberg vor 1915 geboren wurde, und die Geburtsjahrgänge nach 1935 mit weniger als 5% zur Verteilung beitragen. Dies war zu erwarten, da das Archiv 1990 aufgelöst wurde, und diese Jahrgänge zu diesem Zeitpunkt jünger als 60 Jahre waren. Deutlich zu sehen ist auch der Einfluss des 2. Weltkrieges insbesondere in der Jahrgangskohorte 1915 – 1919 (Abbildung 17). Nach der Gründung des Archivs und einer Anlaufzeit ab 1970 bis zur Auflösung des Archivs fanden mehr als 700 Sektionen pro Jahr statt.

Tabelle 9 Sektionsfälle (Männer) nach Geburtsjahrgangskohorten und Todesjahrkohorten

Geburtsjahrgang	Todesjahr								Total	%
	<1960	60 - 64	65 - 69	70 - 74	75 - 79	80 - 84	85 - 89	1990		
<1890	81	217	145	94	12	2	0	0	551	2,65
90 - 94	71	208	177	163	54	8	2	0	683	3,28
95 - 99	80	269	382	464	222	82	23	3	1525	7,33
00 - 04	126	416	579	793	612	346	140	14	3026	14,55
05 - 09	64	321	538	776	769	566	360	59	3453	16,61
10 - 14	41	173	312	529	640	633	586	117	3031	14,58
15 - 19	21	86	135	229	350	364	385	77	1647	7,92
20 - 24	27	73	127	254	451	535	624	139	2230	10,72
25 - 29	24	66	110	253	379	574	747	156	2309	11,10
30 - 34	28	54	58	136	224	326	439	97	1362	6,55
35 - 39	13	43	29	52	67	84	112	42	442	2,13
>= 1940	2	36	55	62	95	113	127	44	534	2,57
Total	578	1962	2647	3805	3875	3633	3545	748	20793	100,00

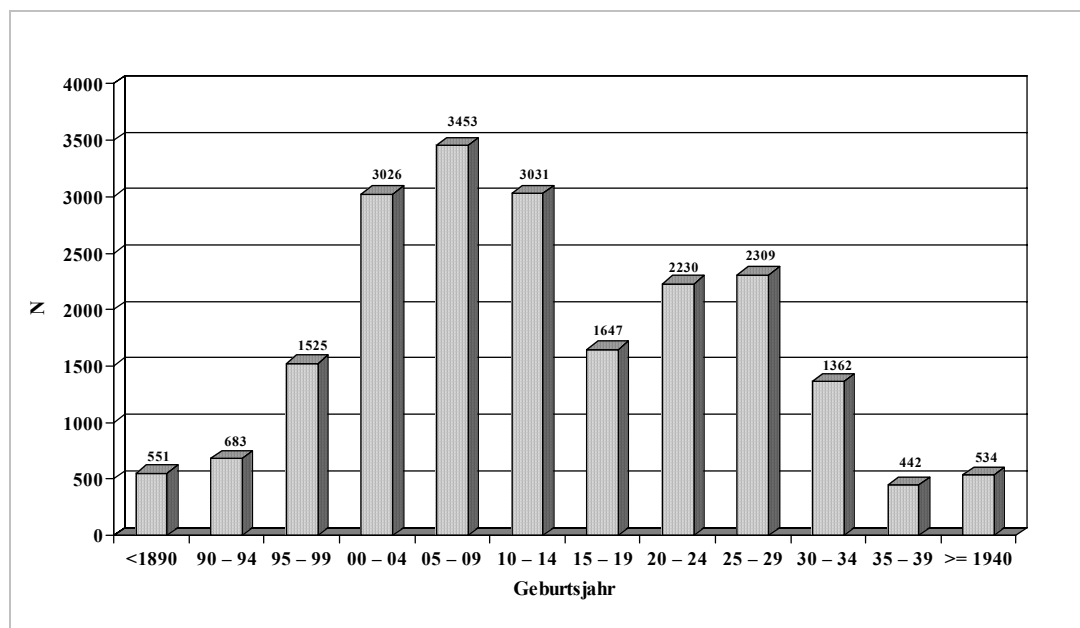


Abbildung 17 Verteilung der Geburtsjahrgangskohorten für die Sektionsfälle 1957 - 1990, Todesalter > 15 Jahre, Männer

II.3.1.2. Berufsanamnesen

Mit Hilfe der sog. Röntgenbildsuchkartei und dem Personalarchiv der Wismut konnten 16.369 (93,6%) Männer und 1.114 (6,4%) Frauen als Wismutbeschäftigte identifiziert werden (siehe Kapitel II.2.2.1). Von diesen wurden vom HVBG für das Projekt 16.157 Arbeitsanamnesen zur Verfügung gestellt (hiervon 15.284 für die Männer und 873 für die Frauen). Für 1.326 Personen waren keine Lohnunterlagen, aus denen die Arbeitsanamnesen rekonstruiert wurden, verfügbar. Dies betrifft 1085 Männer und 241 Frauen. Bei den Männern betrifft dies überproportional die Geburtsjahrgangskohorten vor 1900 (<1890: 28%, 1890-94: 14%, 1895-99: 12%), während für die nach 1900 geborenen Männer der Anteil der fehlenden Arbeitsanamnesen unter 10% liegt. Bei Anwendung des Rechenprogramms zur Ermittlung der individuellen Exposition der Wismutbeschäftigten wurden weitere 371 Fälle für Männer und 296 für Frauen auf Grund fehlerhafter Berufsanamnesen ausgeschlossen.

Somit liegen insgesamt 14.913 (91,1%) Arbeitsanamnesen von 16.369 männlichen Wismutbeschäftigten vor. Von diesen waren 12.926 (86,7%) unter Tage beschäftigt bzw. exponiert. Eine ausschließliche über Tage-Tätigkeit war bei 1.987 (13,3%) Beschäftigten verzeichnet. Unter Einschluss der männlichen Sektionsfälle, die nicht bei der Wismut beschäftigt waren, standen somit in den Auswertekollektiven 19.271

Fälle zur Verfügung (→ Abbildung 18). Wie bereits einleitend erwähnt, werden auf Grund der geringen Fallzahl der weiblichen Wismutbeschäftigten im Folgenden nur die Männer betrachtet.

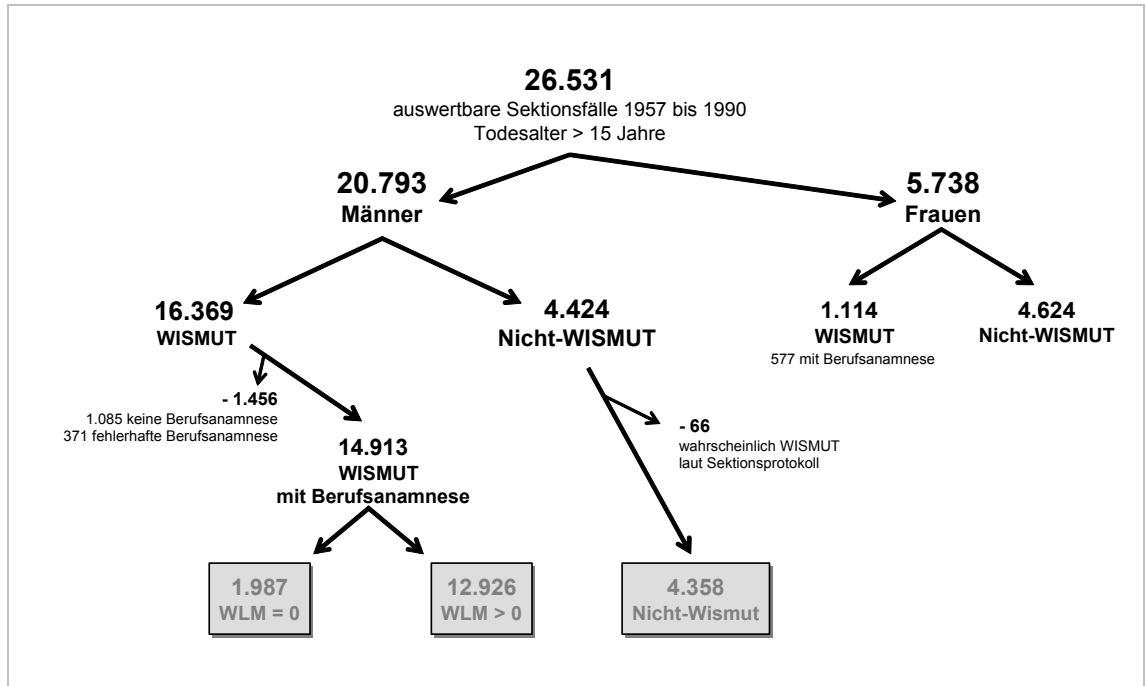


Abbildung 18 Übersicht der im Archiv des Zentralen Pathologischen Instituts (ZPI) der Wismut verfügbaren Fälle mit Berufsanamnese

Die folgenden Tabellen und Grafiken zeigen für die drei Auswertekollektive die Verteilung bezüglich wichtiger Basisdaten. Deutlich sichtbar wird, dass das Institut für Pathologie im Laufe der Jahre die Aufgaben als zentrales Institut der Wismut übernommen hat, so dass der Anteil der Nicht-Wismutbeschäftigten an den Sektionen für die Männer über die Jahre bis zum Ende des Uranabbaus von 45% auf unter 10% stetig abgenommen hat (→ Tabelle 10 und Abbildung 19).

Tabelle 10 Sektionsfälle (Männer) 1957 bis 1990 nach Todesjahr in den Auswertekollektiven

Auswertekollektiv	Todesjahr								Total
	<1960	60 - 64	65 - 69	70 - 74	75 - 79	80 - 84	85 - 89	1990	
Nicht Wismut	222 42,29%	829 46,76%	908 37,47%	1080 30,53%	575 15,98%	337 9,91%	290 8,72%	117 17,03%	4358 22,61%
WLM = 0	74 14,10%	227 12,80%	281 11,60%	358 10,12%	374 10,39%	346 10,18%	296 8,90%	31 4,51%	1987 10,31%
WLM > 0	229 43,62%	717 40,44%	1234 50,93%	2100 59,36%	2649 73,62%	2717 79,91%	2741 82,39%	539 78,46%	12926 67,07%
Gesamt	525 100%	1773 100%	2423 100%	3538 100%	3598 100%	3400 100%	3327 100%	687 100%	19271 100%

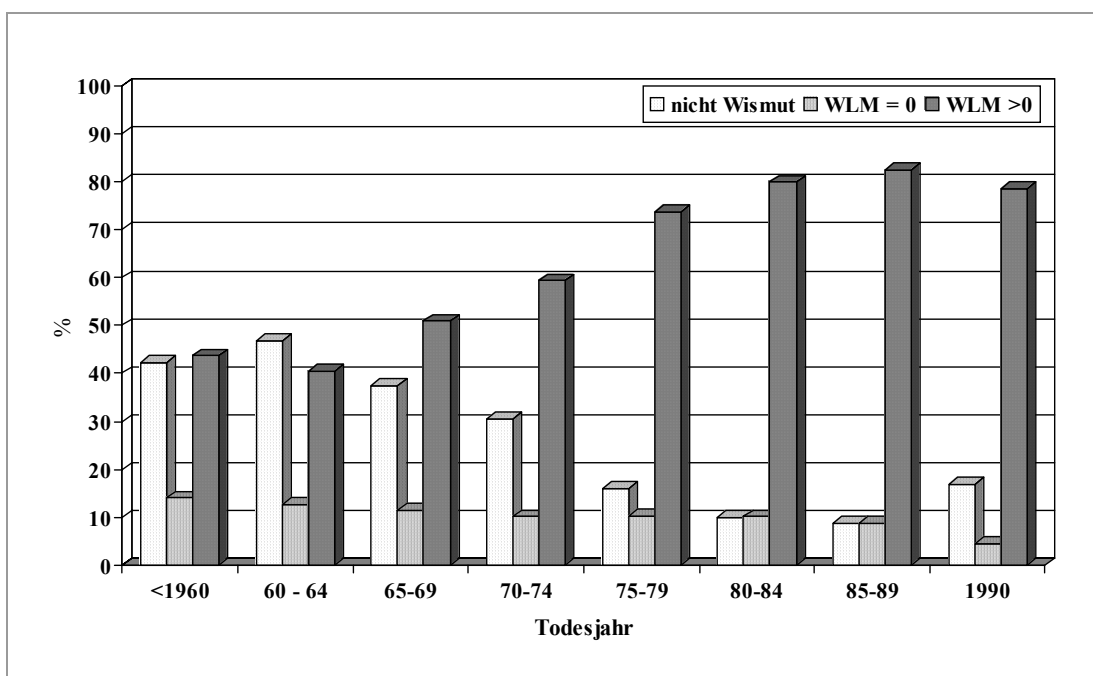


Abbildung 19 Relativer Anteil der Sektionsfälle (Männer) 1957 bis 1990 nach Todesjahr und Auswertekollektiv

II.3.1.3. Basisdaten der Auswertekollektive unter Berücksichtigung der Berufsanamnesen

II.3.1.3.1 Aufteilung der Geburtsjahrgänge im Sektionsarchiv

Die Verteilung der Geburtsjahrgänge auf die Todesjahr-Kategorien zeigt deutlich die nicht symmetrische Verteilung der Sektionen in den drei Auswertekollektiven (→ Tabelle 11 a-c). Deutlich zu sehen ist, dass bei den Wismutbeschäftigten der Anteil der Geburtsjahrgänge vor 1900 mit 5% gegenüber den Nicht- Wismutbeschäftigten mit 35,5% bzw. den unbelasteten Wismutbeschäftigten mit 16,4% deutlich unterrepräsentiert ist.

Tabelle 11 a-c Anzahl der Sektionsfälle in den Geburtsjahrgangs- und Todesjahr-Kategorien nach Auswertekollektiven

a. Kollektiv Nicht-Wismut

Geburtsjahrgang	Todesjahr								Total	%
	<1960	60 - 64	65 - 69	70 - 74	75 - 79	80 - 84	85 - 89	1990		
<1890	71	172	124	77	10	1	0	0	455	10,44
90 - 94	37	147	115	97	22	5	1	0	424	9,73
95 - 99	33	120	193	228	61	24	5	2	666	15,28
00 - 04	31	158	193	267	151	53	21	3	877	20,12
05 - 09	18	91	124	189	110	59	37	19	647	14,85
10 - 14	5	36	52	79	59	42	47	19	339	7,78
15 - 19	5	18	20	32	31	22	21	8	157	3,60
20 - 24	3	15	25	29	41	32	39	14	198	4,54
25 - 29	3	9	10	14	22	28	25	9	120	2,75
30 - 34	5	9	7	21	10	21	27	8	108	2,48
35 - 39	9	29	13	16	16	22	31	13	149	3,42
>= 1940	2	25	32	31	42	28	36	22	218	5,00
Total	222	829	908	1080	575	337	290	117	4358	100

b. Kollektiv WLM = 0

Geburts- jahrgang	Todesjahr								Total	%
	<1960	60 - 64	65 - 69	70 - 74	75 - 79	80 - 84	85 - 89	1990		
<1890	1	14	6	5	1	0	0	0	27	1,36
90 - 94	13	19	20	22	13	1	1	0	89	4,48
95 - 99	14	42	55	45	29	18	7	0	210	10,57
00 - 04	22	62	65	91	68	46	26	0	380	19,12
05 - 09	7	34	67	84	84	72	46	3	397	19,98
10 - 14	6	17	27	52	69	62	70	5	308	15,50
15 - 19	3	11	12	20	28	33	31	6	144	7,25
20 - 24	2	8	9	13	35	48	43	6	164	8,25
25 - 29	2	8	7	12	19	24	30	3	105	5,28
30 - 34	2	6	8	4	11	11	18	3	63	3,17
35 - 39	2	5	0	3	7	9	7	1	34	1,71
>= 1940	0	1	5	7	10	22	17	4	66	3,32
Total	74	227	281	358	374	346	296	31	1987	100

c. Kollektiv WLM > 0

Geburts- jahrgang	Todesjahr								Total	%
	<1960	60 - 64	65 - 69	70 - 74	75 - 79	80 - 84	85 - 89	1990		
<1890	6	12	5	9	0	1	0	0	33	0,26
90 - 94	13	26	26	31	16	2	0	0	114	0,88
95 - 99	24	72	96	157	110	35	10	1	505	3,91
00 - 04	58	159	277	380	334	226	82	10	1526	11,81
05 - 09	35	164	290	439	516	387	248	29	2108	16,31
10 - 14	24	97	199	355	466	477	421	81	2120	16,40
15 - 19	11	47	94	164	271	281	312	54	1234	9,55
20 - 24	21	45	88	205	349	436	516	111	1771	13,70
25 - 29	17	45	90	207	322	500	653	132	1966	15,21
30 - 34	19	36	40	107	189	272	375	80	1118	8,65
35 - 39	1	7	13	28	39	44	65	25	222	1,72
>= 1940	0	7	16	18	37	56	59	16	209	1,62
Total	229	717	1234	2100	2649	2717	2741	539	12926	100

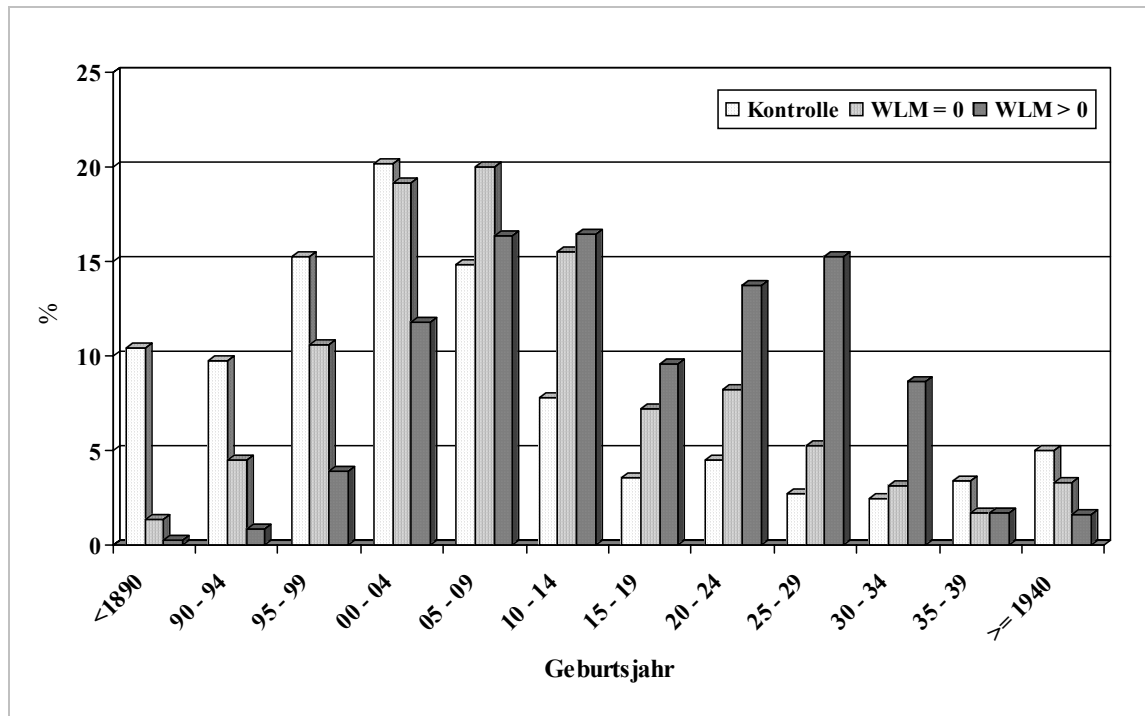


Abbildung 20 Prozentualer Anteil der Kollektive an den Geburtsjahrgangskohorten

II.3.1.3.2 Mittleres Todesalter in den Auswertekollektiven

Die unterschiedliche Verteilung in den Geburtsjahrgangskohorten hat zur Folge, dass das mittlere Todesalter über alle belasteten Wismutbeschäftigten gegenüber den unbelasteten Gruppen deutlich reduziert ist. Jedoch bei Betrachtung nach Geburtsjahrgangskohorten ist kein wesentlicher Unterschied in den Auswertekollektiven festzustellen (→ Tabelle 12, Abbildung 21). Eine varianzanalytische Betrachtung des Todesalters zeigt ebenfalls, dass der Unterschied zwischen belasteten Wismutbeschäftigten und den unbelasteten Gruppen bei einem Gesamtmittelwert des Todesalters von 62,7 Jahren nicht unterschiedlich ist, sondern nur auf der unterschiedlichen Verteilung zwischen Geburtsjahrgangskohorten beruht.

Tabelle 12 Mittleres Sterbealter der Sektionsfälle in den Geburtsjahr- und Todesjahr-Kategorien nach Auswertekollektiven

a. Kollektiv Nicht-Wismut

Geburts- jahrgang	Todesjahr								Total
	<1960	60 - 64	65 - 69	70 - 74	75 - 79	80 - 84	85 - 89	1990	
<1890	75,7	77,9	80,8	85,2	89,6	90,8	.	.	79,9
90 - 94	66,7	69,9	74,9	79,3	83,6	89,0	93,1	.	74,1
95 - 99	61,5	65,1	70,0	75,1	79,1	83,6	90,6	92,9	72,0
00 - 04	56,6	60,5	65,2	70,2	74,3	79,3	84,0	87,6	68,5
05 - 09	52,0	55,9	60,4	65,2	69,7	74,9	79,2	82,8	65,6
10 - 14	46,4	50,1	55,6	60,6	65,5	70,0	75,1	78,2	63,5
15 - 19	41,9	44,8	50,4	56,0	59,1	65,7	70,2	72,1	58,2
20 - 24	37,9	40,9	45,2	50,5	54,8	60,7	65,4	68,2	55,6
25 - 29	31,1	35,2	40,6	45,4	49,3	55,3	59,9	63,1	51,3
30 - 34	26,2	29,6	34,9	41,1	45,5	49,4	55,8	57,7	46,0
35 - 39	21,0	25,4	29,0	35,1	40,7	45,7	49,9	52,7	38,6
>= 1940	18,5	19,7	22,0	24,3	27,1	29,1	36,9	36,8	27,9
Total	61,1	61,7	65,0	67,9	65,6	65,0	64,4	64,6	64,9

b. Kollektiv WLM = 0

Geburts- jahrgang	Todesjahr								Total
	<1960	60 - 64	65 - 69	70 - 74	75 - 79	80 - 84	85 - 89	1990	
<1890	72,3	76,0	80,5	84,7	87,0	.	.	.	78,9
90 - 94	65,6	70,5	74,5	79,1	83,2	90,8	90,5	.	75,1
95 - 99	61,5	65,5	69,6	74,7	79,3	84,0	87,0	.	72,5
00 - 04	56,8	60,7	65,2	70,0	74,4	79,4	83,6	.	69,8
05 - 09	51,0	55,3	60,5	65,2	70,0	75,1	79,9	82,5	68,0
10 - 14	46,4	50,6	55,6	61,0	65,5	70,0	74,5	78,6	65,8
15 - 19	43,3	44,4	51,1	55,5	59,8	64,8	70,7	74,8	61,1
20 - 24	39,4	39,4	46,7	51,3	55,3	60,0	64,8	68,2	57,9
25 - 29	33,3	35,0	40,0	44,4	50,9	55,9	60,0	62,5	52,0
30 - 34	26,5	29,3	36,0	40,5	45,3	50,8	55,9	57,5	46,3
35 - 39	20,7	23,5	.	33,2	40,6	45,1	49,2	53,7	39,6
>= 1940	.	19,1	24,1	26,3	29,6	34,3	37,2	48,5	33,3
Total	54,6	57,5	61,6	65,1	65,7	66,7	69,3	67,9	64,4

c. Kollektiv WLM >0

Geburts- jahrgang	Todesjahr								Total
	<1960	60 - 64	65 - 69	70 - 74	75 - 79	80 - 84	85 - 89	1990	
<1890	71,3	74,8	79,9	84,4	.	91,8	.	.	78,1
90 - 94	65,7	69,6	74,9	79,1	84,6	89,0	.	.	75,4
95 - 99	61,0	64,8	69,2	74,4	78,7	83,8	88,1	91,5	73,3
00 - 04	56,1	60,1	65,1	69,8	74,5	79,2	83,8	86,9	70,7
05 - 09	51,2	55,4	60,5	65,2	70,0	74,7	79,6	82,6	68,4
10 - 14	46,4	50,3	55,6	60,3	65,1	69,9	74,6	77,8	66,0
15 - 19	41,7	45,0	50,5	55,2	60,2	65,2	69,9	73,1	62,2
20 - 24	36,9	40,2	45,5	50,7	55,4	60,3	65,2	68,2	58,6
25 - 29	30,8	34,7	40,6	45,3	50,0	54,9	59,9	62,9	54,0
30 - 34	25,9	30,6	36,2	41,0	45,9	50,8	55,8	58,5	49,7
35 - 39	20,9	24,7	30,3	36,0	40,6	45,8	51,2	53,6	44,4
>= 1940	.	21,5	23,9	25,3	28,6	33,2	37,9	43,9	32,8
Total	48,8	52,7	56,9	60,0	62,1	63,7	65,6	67,2	61,8

Deshalb wird bei den Auswertungen der Todesursachen bei einem Vergleich der belasteten Wismutbeschäftigten mit den Nicht- bzw. mit den unbelasteten Wismutbeschäftigten diese Altersverteilung berücksichtigt. Bei Betrachtung des mittleren Todesalters innerhalb der belasteten Wismutbeschäftigten ist kein wesentlicher Unterschied bezüglich der WLM-Kategorien festzustellen, so dass keine wesentliche Reduzierung des mittleren Lebensalters auf Grund einer Wismutbeschäftigung anzunehmen ist (→ Tabelle 13). Auch die höchste Belastungsgruppe (>=1800 WLM) mit einer mittleren Belastung von 2260 WLM (→Tabelle 13) weicht mit 62,1 Jahren nicht vom Gesamtmittelwert von 61,8 Jahren aller belasteten Wismutbeschäftigten ab.

Tabelle 13 Anzahl (N) und Anteil der Sektionen (%) und mittleres Todesalter (Jahre) in Abhängigkeit der WLM-Kategorie

WLM-Kategorie	N	%	Todesalter Jahre
>0 - 49	1803	13,95	60,0
50 - 99	614	4,75	61,4
100 - 199	1100	8,51	62,6
200 - 399	1520	11,76	62,7
400 - 599	1295	10,02	62,4
600 - 799	1328	10,27	62,1
800 - 999	1381	10,68	61,7
1000 - 1199	1189	9,20	61,8
1200 - 1399	857	6,63	61,9
1400 - 1599	612	4,73	61,6
1600 - 1799	408	3,16	62,0
≥ 1800	819	6,34	62,1
Total	12926	100,00	61,8

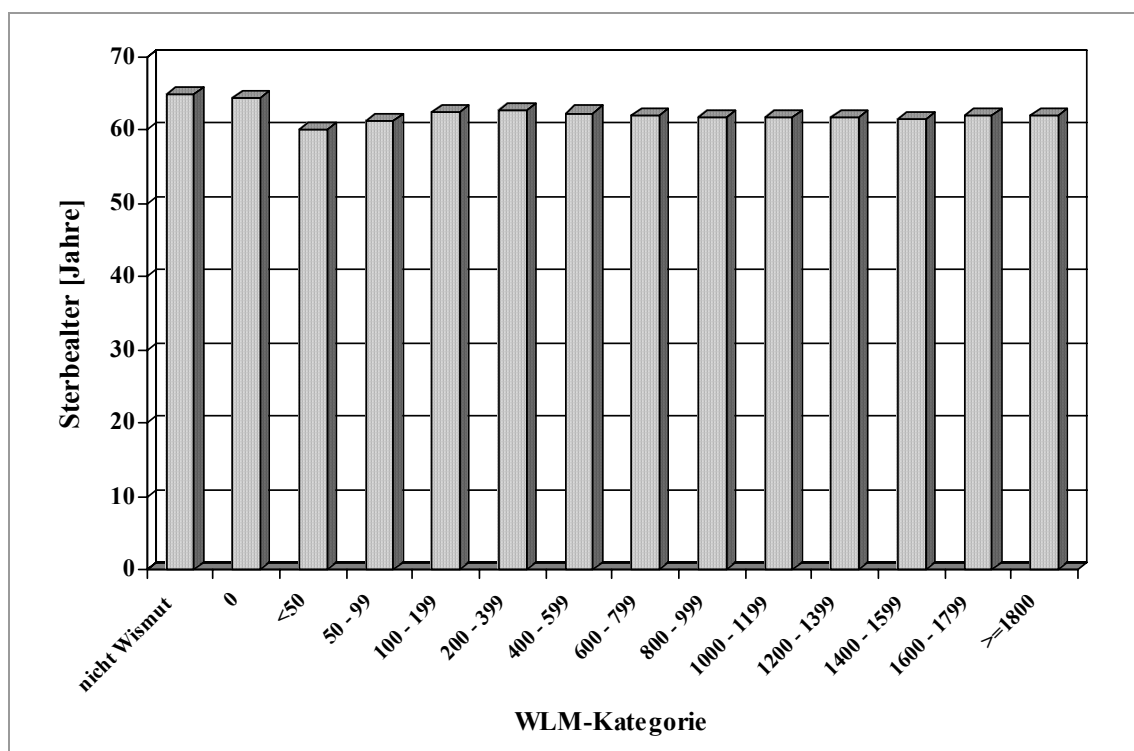


Abbildung 21 Sterbealter in den Auswertekollektiven, für WLM >0 unterteilt nach WLM-Kategorien. Die Abweichungen der Gruppenmittelwerte vom Gesamtmittelwert von 62,7 Jahren sind nicht signifikant.

II.3.1.3.3 Mittlere Belastung durch Radon, Radon-Folgeprodukte (WLM) und langlebige Radionuklide (kBq U-238) in den Auswertekollektiven

Von den 14.913 Wismutbeschäftigten mit Berufsangaben war für 12.926 eine Belastungsangabe für Radon und Radon-Folgeprodukte bzw. langlebige Radionuklide verfügbar. Die Verteilung auf die WLM-Kategorien in Abbildung 22 dargestellt.

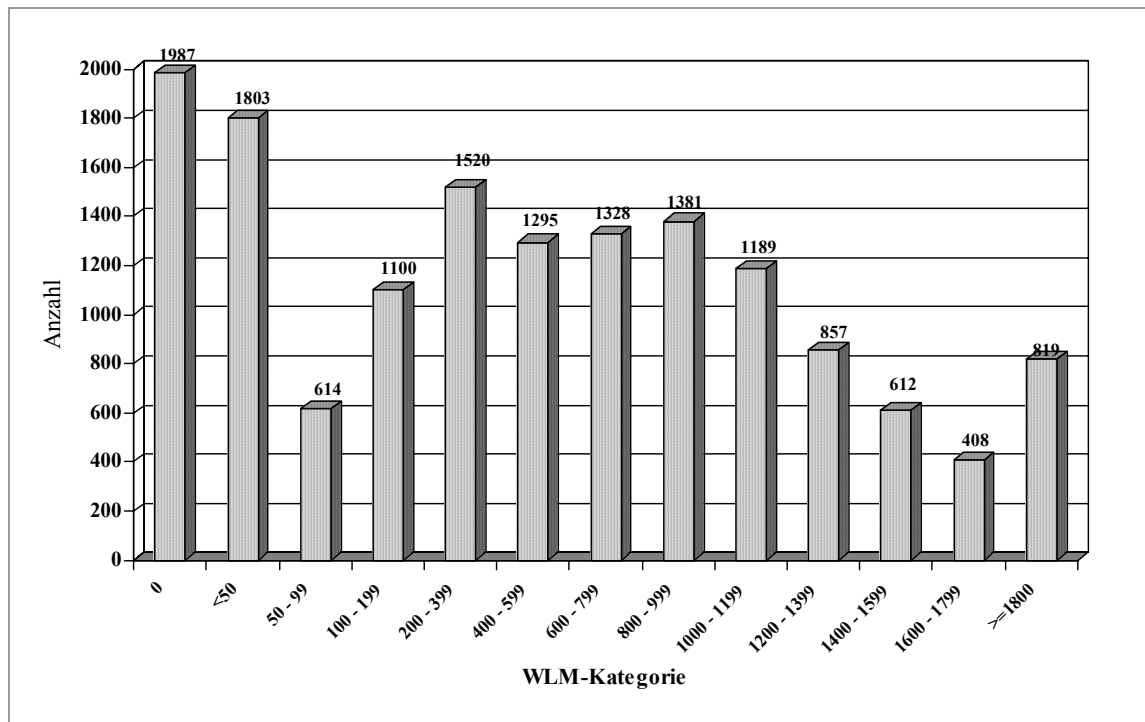


Abbildung 22 Häufigkeit der Fälle mit verfügbaren Arbeitsanmesen unter Berücksichtigung der WLM-Kategorie

Für die exponierten Wismutbeschäftigten (→ Tabelle 14) betrug die Belastung für Radon und Radon-Folgeprodukte im Mittel 725 WLM bei einem Median von 621 WLM. Von den Exponierten waren 14 Beschäftigte mit mehr als 3000 WLM belastet, während für 203 Beschäftigte die Belastung weniger als 1 WLM betrug.

Die Belastung durch langlebige Radionuklide beträgt im Mittel 9,7 kBq bei einem Median von 5,0 kBq. Die Zufuhraktivität für 10 % der Beschäftigten betrug mehr als 26,9 kBq und lag für 120 Personen deutlich über 50 kBq.

Bei Betrachtung der Belastungsdaten in den WLM-Kategorien fällt der etwas höhere Wert für die langlebigen Radionuklide in der Kategorie < 50 WLM auf. In dieser Kategorie sind auch 460 von insgesamt 464 Beschäftigten enthalten, die nur in der

Aufbereitung tätig waren (→ Tabelle 21). Diese 460 Personen haben bei einer geringen mittleren Radonbelastung (12,4 WLM) eine deutlich erhöhte Belastung durch langlebige Radionuklide (10,4 kBq) gegenüber den nicht in der Aufbereitung Beschäftigten in der Kategorie >0 – 49 WLM (16,1 WLM und 2,0 kBq).

Tabelle 14 Mittelwert und Median für die Belastung durch Radon, Radon-Folgeprodukte und langlebige Radionuklide unter Berücksichtigung einer „lag-Phase“ in den WLM-Kategorien

WLM-Kategorie	N	WLM Mittelwert			WLM Median	LRN kBq U-238	
		Ohne Abzug	ohne letzte 5 Jahre	ohne letzte 10 Jahre		Mittelwert	Median
>0 - 49	1803	15	13	12	10	4,2	0,8
50 - 99	614	72	69	64	71	2,1	0,7
100 - 199	1 100	149	144	136	147	3,0	1,1
200 - 399	1 520	291	283	267	287	3,8	2,4
400 - 599	1 295	498	485	461	496	6,5	4,0
600 - 799	1 328	700	681	642	702	8,9	6,1
800 - 999	1 381	901	875	819	900	13,5	9,9
1000 - 1199	1 189	1 097	1 081	1 027	1 099	17,3	13,9
1200 - 1399	857	1 297	1 270	1 200	1 297	16,9	13,1
1400 – 1599	612	1 498	1 468	1 389	1 497	19,1	14,3
1600 – 1799	408	1 688	1 654	1 565	1 682	19,6	15,2
>=1800	819	2 259	2 217	2 098	2 218	16,6	13,7
Total	12926	725	709	669	621	9,7	5,0

Grundsätzlich ist zu diskutieren, dass die Belastung in den letzten 5 bis 10 Jahren vor dem Tod nicht wesentlich zur Entstehung eines Tumors beigetragen haben kann, da eine „lag-Phase“ zwischen Tumorinitiation und Tumormanifestation bzw. dem Tod als Tumorfolge zu unterstellen ist. Die Tabelle 14 zeigt, dass die Hauptbelastung (> 90%) bei der überwiegenden Zahl der Fälle früher als 10 Jahre vor dem Tod akkumuliert wurde. Aus diesem Grund wurde bei der weiteren Auswertung die ursprüngliche Kategorieneinteilung, wie in den Arbeitsanamnesen verzeichnet, beibehalten.

Die mittlere Tätigkeitsdauer für die belasteten Wismutbeschäftigten betrug 14,7 Jahre bei einer Expositionsdauer von 11,8 Jahren und einem mittleren Alter bei Beginn der Tätigkeit von 33,5 Jahren, wobei das Alter zu Beginn der Exposition nur geringfügig differierte (0,5 Jahre) (→ Tabelle 15). Die nicht belasteten Wismutbeschäftigten waren im Mittel mit 41,6 Jahren acht Jahre älter als die belasteten Wismutbeschäftigten bei etwa gleicher Tätigkeitsdauer von 14,1 Jahren. Die mittlere Latenzzeit (Beginn Exposition bis Tod) beträgt für die belasteten Wismutbeschäftigten 27,8 Jahre, während die Latenzzeit (Beginn Tätigkeit bis Tod) für die unbelasteten Wismutbeschäftigten 22,9 Jahre beträgt. Dieser scheinbare Unterschied beruht auf dem um 8 Jahre höheren Alter bei Beginn der Tätigkeit der nicht belasteten Wismutbeschäftigten und im Wesentlichen auf der unterschiedlichen Verteilung der Geburtsjahrgangskohorten in den Auswertekollektiven (→ Tabelle 11).

Tabelle 15 Mittelwert, Median und Standardabweichung für Alter, Dauer der Tätigkeit und Latenzzeit in den Auswertekollektiven WLM = 0 und WLM >0

Kollektiv	N	Alter bei Beginn [Jahre]		Dauer [Jahre]		Latenzzeit ab [Jahre]	
		Tätigkeit	Exposition	Tätigkeit	Exposition	Beginn Exposition	Ende Exposition
WLM = 0	1987						
Mittelwert		41,6		14,1		22,9 ^a	8,7 ^a
Median		42,6		13,2		23,2	5,7
SD		11,3		9,4		9,5	9,5
WLM > 0	12926						
Mittelwert		33,5	34,0	14,7	11,8	27,8	16,0
Median		34,3	34,7	12,4	10,1	28,8	16,1
SD		10,4	10,5	9,3	7,9	8,8	10,5

^a bei nicht belasteten Wismutbeschäftigten: Beginn bzw. Ende Wismuttätigkeit

Tabelle 16 Mittelwert für Alter, Dauer der Tätigkeit und Latenzzeit im Auswertekollektiv WLM >0, aufgeteilt nach WLM-Kategorie

WLM-Kategorie	N	Alter bei Beginn [Jahre]		Dauer [Jahre]		Latenzzeit ab [Jahre]	
		Tätigkeit	Exposition	Tätigkeit	Exposition	Beginn Exposition	Ende Exposition
>0 - 49	1803	35,6	37,1	12,5	7,2	22,9	15,7
50 - 99	614	33,3	33,8	9,8	6,5	27,6	21,0
100 - 199	1 100	34,1	34,7	10,9	8,0	27,9	19,9
200 - 399	1 520	34,1	34,4	12,1	9,8	28,3	18,4
400 - 599	1 295	33,7	34,1	14,0	11,6	28,4	16,8
600 - 799	1 328	33,1	33,3	14,8	12,4	28,8	16,3
800 - 999	1 381	32,9	33,1	16,2	13,9	28,6	14,7
1000 - 1199	1 189	32,0	32,2	17,7	15,4	29,6	14,2
1200 - 1399	857	32,6	32,7	17,4	15,0	29,2	14,2
1400 - 1599	612	32,7	32,8	18,1	15,3	28,8	13,5
1600 - 1799	408	32,4	32,5	19,1	16,6	29,5	12,9
>=1800	819	33,1	33,2	19,7	16,6	28,9	12,3
Total	12926	33,5	34,0	14,7	11,8	27,8	16,0

Die mittlere Belastung durch Radon, Radonfolgeprodukte (RnFP) und langlebige Radionuklide (LRN) in Abhängigkeit der Tätigkeitsperiode ist in Tabelle 17 dargestellt. Hierbei wurde die Gesamtbelastung der Bergarbeiter auf die verschiedenen Tätigkeitsperioden aufgeteilt, so dass unterschiedliche Fallzahlen gegenüber der Gesamtzahl von 12.926 resultieren. Die Exposition durch RnFP erreicht in der Periode von 1951 - 1955 ein Maximum von 442 WLM und nimmt dann durch zunehmende Arbeitsschutzmaßnahmen kontinuierlich ab und erreicht ab 1971 einen Wert von 10 WLM. Das Feuchtbohren wurde ab 1955 eingeführt und bis 1960 weitgehend abgeschlossen (Lehmann et al. 1998). Die Belastung durch langlebige Radionuklide setzt später ein. Der Grund hierfür ist primär die Zunahme des Urangehaltes mit zunehmender Fördertiefe.

Tabelle 17 Mittlere Belastung durch Radon und Radonfolgeprodukte (WLM) bzw. langlebige Radionuklide (kBq U-238) in Abhängigkeit der Tätigkeitsperiode

Tätigkeitsperiode	Rn + RnFP (WLM)		LRN (kBq U-238)	
	MW	N	MW	N
1946 - 1950	132	9594	0,59	9589
1951 - 1955	442	11521	2,36	11520
1956 - 1960	270	9447	5,21	9446
1961 - 1965	67	5569	6,94	5567
1966 - 1970	14	3512	0,95	3512
1971 - 1990	10	2084	0,48	2083

II.3.1.3.4 Raucheranamnesen

Für 4.137 Wismutbeschäftigte waren in den vom HVBG übermittelten Arbeitsanamnesen Angaben zum Rauchverhalten vorhanden, die aus den Gesundheitsakten erhoben wurden. Hierbei lagen Angaben über Menge und Art des Rauchverhaltens zu verschiedenen Zeitpunkten vor. Da diese Angaben zum Teil lückenhaft und widersprüchlich waren, wurden für die Auswertung nur zwischen Raucher und Nieraucher unterschieden. Ein Fall wurde auch dann als Raucher klassifiziert, wenn mindestens einmal eine Nennung einer Raucherkategorie (siehe Kapitel II.2.2.4) vorlag. Für die Klassifizierung als Nieraucher war zu allen Zeitpunkten der Gesundheitsdatenerhebung „Nichtraucher“ angegeben. Für Nicht-Wismutbeschäftigte sind generell keine Angaben zum Rauchverhalten verfügbar.

Von den 4137 Personen mit Raucheranamnese waren 15% Nieraucher, wobei der Nieraucheranteil in dem Auswertekollektiv WLM =0 mit 22,6% geringfügig höher ist als der im Kollektiv WLM >0 mit 14,5% (→ Tabelle 18). Innerhalb der exponierten Wismutbeschäftigten schwankt der Raucheranteil zwischen 78,7% und 89,5% bei einem mittleren Raucheranteil von 85,5%. Eine Abhängigkeit des Rauchverhaltens der höher belasteten Wismutbeschäftigten (WLM > 50) von der WLM-Kategorie lässt sich nicht beobachten ($\chi^2(10) = 10,6$; $p = 0,387$) (→ Tabelle 19).

Tabelle 18 Übersicht der verfügbaren Anamnesen zum Rauchverhalten

	WLM = 0		WLM > 0			gesamt	
	N	%	N	%	Mittl. WLM	N	%
Nieraucher	50	<i>8,1 22,6</i>	569	<i>91,9 14,5</i>	799	619	<i>100 15,0</i>
Raucher	171	<i>4,9 77,4</i>	3347	<i>95,1 85,5</i>	890	3518	<i>100 85,0</i>
	221	<i>5,3 100</i>	3916	<i>94,7 100</i>		4137	

Tabelle 19 Raucherverhalten aufgeschlüsselt nach WLM-Kategorien

WLM Kategorie	Nieraucher		Raucher		Total
	N	%	N	%	N
0	50	22,62	171	77,38	221
>0 - 49	64	21,26	237	78,74	301
50 - 99	25	17,24	120	82,76	145
100 - 199	43	15,99	226	84,01	269
200 - 399	70	15,73	375	84,27	445
400 - 599	43	12,22	309	87,78	352
600 - 799	54	14,36	322	85,64	376
800 - 999	56	12,02	410	87,98	466
1000 - 1199	58	13,84	361	86,16	419
1200 - 1399	54	14,79	311	85,21	365
1400 - 1599	43	16,35	220	83,65	263
1600 - 1799	24	13,19	158	86,81	182
>=1800	35	10,51	298	89,49	333
Gesamt	619	<i>14,53</i>	3518	<i>85,47</i>	4137

II.3.1.3.5 Sonstige Angaben in den Berufsanamnesen

Beschäftigung im Kohlebergbau

In der Röntgenbildsuchkartei (siehe Kapitel II.2.2.1 Feststellung Wismut-Zugehörigkeit) wurden 2092 Personen gefunden, die vor der Tätigkeit bei der Wismut Beschäftigungszeiten im Kohlebergbau aufweisen. Im Mittel waren diese Personen 12 Jahre im Kohlebergbau vor der Tätigkeit bei der Wismut beschäftigt. Für 11019

Personen konnte nach den Angaben der Röntgenbildsuchkartei eine Tätigkeit im Kohlebergbau vor der Tätigkeit bei der Wismut ausgeschlossen werden, für 1802 Fälle lagen keine Angaben vor.

Die gegenüber dem Gesamtkollektiv (→ Tabelle 14) geringfügig höhere mittlere WLM-Belastung resultiert aus der unterschiedlichen Verteilung der Personen auf die Belastungskategorien, da die Personen mit bergmännischer Erfahrung vornehmlich unter Tage beschäftigt wurden.

Tabelle 20 Aufteilung nach WLM-Kategorien für Personen mit Beschäftigungszeiten im Kohlebergbau vor Tätigkeitsaufnahme bei der Wismut

WLM Kategorie	Häufigkeit	Prozent	WLM MW	Jahre Kohlebergbau
0	100	4,78	0	8,6
>0 - 49	129	6,17	17	12,6
50 – 99	64	3,06	73	15,2
100 – 199	120	5,74	154	13,7
200 – 399	231	11,04	291	13,2
400 – 599	221	10,56	497	10,8
600 – 799	209	9,99	700	10,5
800 – 999	259	12,38	900	11,4
1000 – 1199	206	9,85	1094	10,6
1200 – 1399	161	7,70	1300	12,0
1400 – 1599	115	5,50	1509	14,7
1600 – 1799	86	4,11	1687	12,6
>=1800	191	9,13	2251	13,1
Gesamt	2092	100,00	886	12,0

Beschäftigung Thüringen / Sachsen

In den Arbeitsanamnesen sind für die einzelnen Tätigkeitsperioden Objektangaben vorhanden, so dass zwischen den Grubenbetrieben in Sachsen und Thüringen sowie den Aufbereitungsanlagen unterschieden werden kann. Die Fallzahlen für Thüringen und für die Aufbereitungsbetriebe sind gegenüber dem Gesamtkollektiv Sachsen und den sowohl in Sachsen und Thüringen Beschäftigten deutlich niedriger, so dass eine

spezifizierte Auswertung bzw. Berücksichtigung bei der statistischen Analyse weitgehend nicht vorgenommen wurde.

Die Strahlenbelastung der in Thüringen Beschäftigten durch Radon und Radonfolgeprodukte ist im Vergleich zu den in Sachsen Beschäftigten etwa um ein Drittel niedriger. Für die Beschäftigten in der Aufbereitung beträgt die Belastung durch Radon und Radonfolgeprodukte nur 13 WLM bei gleichzeitig hoher Belastung durch langlebige Radionuklide. Diese liegt mit 10,7 kBq deutlich über der Belastung von 9,5 kBq für nicht in der Aufbereitung beschäftigte Personen.

Tabelle 21 Beschäftigung in Sachsen und Thüringen

WLM > 0	N	Mittlere WLM	Mittlere LRN
alle			
nur Sachsen	10141	746	9,4
nur Thüringen	496	262	5,9
Sachsen und Thüringen	2289	732	11,8
Gesamt	12926	725	9,7
Ohne Aufbereitungsanamnese			
nur Sachsen	9564	766	9,1
nur Thüringen	410	308	5,4
Sachsen und Thüringen	1811	821	12,3
Gesamt	11785	758	9,5
Nur Aufbereitungsanamnese			
nur Sachsen	192	14	13,6
nur Thüringen	73	13	8,7
Sachsen und Thüringen	199	12	8,7
Gesamt	464	13	10,7
Teilweise Aufbereitungsanamnese			
nur Sachsen	577	420	13,9
nur Thüringen	86	42	8,2
Sachsen und Thüringen	478	395	9,9
Gesamt	1141	381	11,8

II.3.1.4. Validierung

II.3.1.4.1 Validierung der Todesursachen

Die Überprüfung der Sektionsdiagnosen auf Basis der verfügbaren Schnittpräparate von 200 zufällig gezogenen Autopsiefällen aus den Zeiträumen 1971 - 1975 und 1985 - 1990 des ZPI Archivs ergab, dass bei den Todesursachen (Ergebnis der Autopsie), den vorangegangenen Ursachen und bei den Begleitkrankheiten die in den

Sektionsprotokollen enthaltenen Angaben übernommen werden konnten (→ Tabelle 22).

Tabelle 22 Ergebnis der Validierung von 200 Autopsiefällen

	Anzahl vorhandener Diagnosen	Diagnose bestätigt		nicht beurteilbar
		ja	nein	
Direkt zum Tode führende Krankheit	200	131	-	69
Vorangegangene Ursachen	103	70	-	33
Begleitkrankheiten	117	70	5	42

Es fanden sich lediglich bei den Begleitkrankheiten in fünf Fällen Abweichungen. Die relativ häufige Angabe „nicht beurteilbar“ erklärt sich in erster Linie durch das Fehlen von histologischen Schnitten, wodurch es nicht möglich war, die Diagnosen zu beurteilen. Handlungsbedarf bestand allerdings bei den histologischen Untersuchungsergebnissen, vor allem bei der Klassifikation der Lungentumoren. Hier kamen die Referenzpathologen in 28 von 59 Lungentumor-Fällen, die in den 200 zufällig gezogenen Fällen enthalten waren, zu einer vom Sektionsbericht abweichenden Beurteilung des führenden histomorphologischen Tumortyps.

II.3.1.4.2 ICD Validierung

Die Diagnosen der Sektionsprotokolle waren ab Jahrgang 1970 nach ICD 8 und ab dem Jahrgang 1979 nach ICD 9 codiert. Die Diagnosen der Jahrgänge 1957 bis 1969 einschließlich waren nur als Klartext vorhanden und wurden im Rahmen des Projektes nach ICD 9 nachcodiert. Für die Auswertung der Todesursachen war es deshalb erforderlich, wie in Kapitel II.2.1.2.2 beschrieben, die ICD 8 Diagnosen mit Hilfe eines Computerprogramms auf ICD 9 umzusetzen. Zur Validierung wurden deshalb mit Hilfe eines weiteren in Kapitel II.2.1.2.3 beschriebenen Computerprogramms die ICD 9 Diagnosen mit den auf den Sektionsprotokollen vorhandenen Klartexten verglichen, um zum einen die korrekte Umsetzung der ICD 8 auf ICD 9 und zum Anderen auf den Sektionsprotokollen die korrekte Umsetzung der Klartexte in den ICD-Code zu überprüfen. Hierzu wurden eine Zufallsstichprobe von 300 Fällen (150 Fälle aus den Jahren 1970 – 78, 150 Fälle aus den Jahren

1979 - 81) gezogen. In diesen Fällen waren insgesamt 720 ICD 9-Codierungen – davon 150 Codierungen für Tumoren – vorhanden.

Die Ergebnisse der Überprüfung sind in Tabelle 23 zusammengefasst. Bei den Fehlern handelte es sich entweder um Codierungen, die bereits im Originalprotokoll fehlerhaft waren, oder um unterschiedliche Codierungen innerhalb eines systematisch zusammengehörenden Bereichs wie z. B. Herz-Kreislaufkrankungen. Bei der Codierung von Tumoren als Ergebnis der Autopsie konnten keine Fehler festgestellt werden.

Tabelle 23 Ergebnis des Klartextvergleichs der ICD 9-Codierungen von 300 Fällen

	Anzahl Diagnosen	davon Tumoren	Bemerkung
Autopsie	720	150	
richtig	712	149	
falsch	8	1	dreistellig: kein Fehler
Leichenschau	736	152	
richtig	703	147	
falsch	33	5	dreistellig: 5 x unterschiedlich

Die fehlerhaften 8 Sektionsdiagnosen sind in Tabelle 24 aufgeführt. Von diesen wurden bei der Überprüfung zwei einer anderen Hauptgruppe der ICD zugeordnet und nur eine einer anderen Untergruppe, so dass insgesamt in Bezug auf den dreistelligen Code nur drei Fehler vorhanden sind (Fall Nr. 1, 4, 6). Die beiden Fälle, die auf Grund des Klartextvergleichs einer anderen Hauptgruppe zuzuordnen wären, waren beide im Original falsch codiert (Fall 4, 6), wobei der Fall 4 vom Umsetzprogramm richtig von ICD 8 auf ICD 9 umcodiert wurde.

Die fehlerhaften Fälle bei den Leichenschaudiagnosen wurden nicht weiter betrachtet, da bei der Auswertung nur die Sektionsdiagnosen berücksichtigt werden.

Tabelle 24 Detaillierte Beschreibung der bei der Validierung gefundenen Fehler
 Original: Text und Codierung auf dem Sektionsprotokoll
 Umsetzung: automatische Codierung ICD 8 auf ICD 9
 ICD 9: Text aus der WHO-Klassifikation

Lfd-Nr. / Studien- Nr.	ICD 9 / Hauptgruppe		Gleiche Haupt- gruppe	Gleiche Unter- gruppe	Bemerkungen
	Daten- bank	Vorschlag			
1 10536	575 IX.	576.1 IX.	j	j	Original: (ICD 8) 575 Chron. Cholangitis mit Cholestase Umsetzung: ICD 8 575; → ICD 9 575 ICD 9 575: Sonstige Affektionen der Gallenblase ICD 9 576: Sonstige Affektionen des Gallensystems WHO-Umcodierungsliste: 575 und 576 möglich.
2 11610	483 VIII.	514.- VIII.	j	n	Original: (ICD 8) 483 Hypostatische Bronchopneumonie Umsetzung: ICD 8 483 → ICD 9 483 Umsetzung ohne Textvergleich nicht automatisch möglich. ICD 9 483: Pneumonie durch sonstige näher bez. Erreger ICD 9 514: Stauung und Hypostase der Lungen
3 11625	453.? VII.	451.2 VII.	j	j	Original: (ICD 8) 453 tiefe Unterschenkelvenenthrombose; Umsetzung: ICD 8 453 → ICD 9 451.2 ICD 9 453: sonstige venöse Embolien und Thrombosen ICD 9 451.2 Phlebitis / Thrombophlebitis n.b.bez. Gefäße der unteren Extremitäten WHO-Umcodierungsliste: beide Möglichkeiten
4 12298	518.8 VIII.	786.3 XVI.	(n)	(n)	Original: (ICD 8) 519.2 Lungenblutungen beiderseits Umsetzung: ICD 8 519.2 → ICD 9 518.8 ICD 8 519.2: Sonstige Krankheiten der Lunge ICD 9 518.8: Sonstige Lungenkrankheiten Korrekte Umcodierung im Original falsch codiert (Lungenblutung ist in ICD 8: 783.1; in ICD 9: 786.3)
5 12560	453.? VII.	451.2 VII.	j	j	Original: (ICD 8) 453 Femoralvenenthrombose Umsetzung: ICD 8 453 → ICD 9 451.2 ICD 9 453: sonstige venöse Embolien und Thrombosen ICD 9 451.2 Phlebitis / Thrombophlebitis n.b.bez. WHO- Umcodierungsliste: beide Möglichkeiten
6 20073	402 VII.	491.2 VIII.	n	n	Original: (ICD 9) 402 Chron. Emphysebronchitis Umsetzung: - ICD 9 402: Hypertensive Herzkrankheit ICD 9 491.2: Chronische Bronchitis, emphysematös im Original falsch codiert
7 20073	485 VIII.	486.- VIII.	j	j	Original: (ICD 9) 485 Pleuropneumonie Umsetzung: - ICD 9 485: Bronchopneumonie durch n.n.bez. Erreger ICD 9 486: Pneumonie durch n.n.bez. Erreger
8 23902	200.0 II.	200.8 II.	j	j	Original (ICD 9) 200.0 Immunoblastisches Lymphom ICD 9 200.0: Retikulumzellsarkom ICD 9 200.8: Lymphosarkom und Retikulumzellsarkom, sonstige namentlich genannte

II.3.1.4.3 Vergleich des Sektionsarchivs mit der BfS-Studie

Das Bundesamt für Strahlenschutz – Institut für Strahlenhygiene (BfS-ISH) führt die Deutsche Uran-Bergarbeiter Kohorten-Studie durch. Mit rund 58.700 Bergleuten der Wismut ist sie eine der größten je durchgeführten Untersuchungen zur Ermittlung eines Krebsrisikos durch Radon- und Radonfolgeprodukt-Exposition. Das Kollektiv teilt sich in 49.300 exponierte Bergarbeiter und 9.400 nie-exponierte Arbeiter auf, die nach drei Subkohorten für das Jahr der ersten Beschäftigung (1946 – 54, 1955 – 70, 1971 –89) klassifiziert sind.

Von dieser Studie war nach einem ersten Sterblichkeits-Follow-up von 9.164 Wismutbeschäftigten das Todesdatum bekannt. Von diesen konnten 8.926 Verstorbene, von denen bei Berichtserstellung die Todesursache bekannt war, zum Vergleich für die vorliegende Studie herangezogen werden. Von den Verstorbenen mit bekannter Todesursache sind von 3.713 Fälle (42%) die Todesursachen auch im Sektionsarchiv vorhanden. Weitere 1.049 Fälle der BfS-Studie wurden in anderen Instituten für Pathologie seziiert. Insgesamt liegen somit für 4.762 Fälle (53,3%) Sektionsdiagnosen vor. Von 4.164 Fällen liegt nur die Leichenschau-diagnose und von 1.838 sowohl die Leichenschau- als auch die Sektionsdiagnose aus dem DKFZ vor. In Tabelle 25 sind ausgewählte Todesursachen der BfS-Studie denen der vorliegenden Studie gegenübergestellt. Falls in den Protokollen mehrere Diagnosen vermerkt waren, die direkt zum Tode geführt haben oder mit der Todesursache im Zusammenhang standen, wurde eine Gewichtung vorgenommen, wobei zunächst die malignen Tumoren, dann die Silikosen und danach die Herz-Kreislauf-Todesursachen gezählt wurden. Im Vergleich zu den Leichenschau-diagnosen und den Sektionsdiagnosen der anderen Pathologien überwiegen in der Pathologie Stollberg als zentralem Institut für Pathologie der Wismut besonders die Lungentumoren und Silikosen bei den Wismutbeschäftigten. Die in der vorliegenden Studie deutliche erhöhte Silikoserate gegenüber der BfS-Kohorte und den anderen Pathologien ist durch die überregionale Bedeutung des Krankenhauses Stollberg im Rahmen der Krankenversorgung des Gesundheitswesens Wismut bedingt (→ Kapitel II.1.2).

Ob die für die Auswertung der vorliegenden Studie gemachten Annahmen zutreffen (→ Kapitel II.2.6.2), kann mit den Ergebnissen der BfS-Studie bezüglich der Herz-Kreislauf-Todesursachen überprüft werden. Diese Erkrankung wird bei der statisti-

schen Auswertung als Kontrollerkrankung benutzt. Die Häufigkeit der Herz-Kreislauf-Todesursache ist in der vorliegenden Studie gegenüber den anderen Pathologien (BfS-Studie) bei den Wismutbeschäftigten nur geringfügig erniedrigt (→ Tabelle 25).

Tabelle 25 Ausgewählte Todesursachen der BfS-Kohortenstudie für Wismutbeschäftigte, geboren nach 1899 und verstorben vor 1991.

Todesursachen	Follow-up BfS							
	Leichenschau		Andere Pathologien		Pathologie Stollberg*		Gesamt BfS*	
Gesamt	6002		1049		3713		8926	
Maligne Tumoren	1805	30,1%	287	27,4%	1662	44,8%	2952	33,1%
davon bösartige Lungentumoren	824	13,7%	167	15,9%	1135	30,6%	1596	17,9%
Silikose	182	3,0%	50	4,8%	267	7,2%	376	4,2%
Herz-Kreislauf	2412	40,2%	272	25,9%	841	22,7%	2811	34,1%

* Von den 3713 Sektionsfällen dieser Studie werden im Follow-up des BfS 1341 Fälle, für die beim ersten Follow-up keine Leichenschau vorlag, berücksichtigt. Für 3421 Fälle liegen sowohl die Leichenschau als auch das Sektionsprotokoll vor.

In Tabelle 26 ist die Aufteilung aller vor 1991 Verstorbenen der BfS-Studie bezüglich der WLM-Kategorien dargestellt und zeigt eine gute Übereinstimmung mit der Verteilung der Herz-Kreislauf-Todesursachen der vorliegenden Studie. Dies bedeutet, dass trotz der deutlich geringeren Anzahl an Herz-Kreislauf-Todesursachen in der vorliegenden Studie, verglichen mit den Leichenschaudiagnosen, die Zuweisung sehr wahrscheinlich unabhängig von der Dosis erfolgte und somit auch keine Unter- bzw. Überschätzung der Raten in den einzelnen Dosisgruppen bei der Auswertung resultierte.

Weiterführende Literatur: Kreuzer et al. 2002, Kreuzer et al. 1999a

Tabelle 26 Verteilung aller Todesfälle der BfS-Kohorte im Vergleich zu den in der vorliegenden Studie für die statistische Auswertung als Kontrollkrankung herangezogenen Herz-Kreislauf-Fällen auf die WLM-Kategorien der BfS-Studie. n Geburtsjahr ≥ 1900 .

WLM-Kategorie BfS	Follow-up BfS (alle Fälle)		Stollberg (HKL, ohne Silikose)	
	N	%	N	%
0	1.441	15,7	486	19,6
> 0 - 1	396	4,3	51	2,1
>1 - 50	1.780	19,4	385	15,5
>50 - 100	429	4,7	116	4,7
>100 - 250	895	9,8	302	12,2
>250 - 500	1.004	11,0	296	12,0
>500 - 1000	1.672	18,2	491	19,8
>1000 - 2000	1.318	14,4	311	12,65
>2000 - 3000	225	2,5	39	1,6
>3000	4	0,0	1	0,0
Gesamt	9.164		2478	100

II.3.1.5. Diagnosen

Bei der Betrachtung der Diagnosen ist generell darauf hinzuweisen, dass mit Ausnahme des referenzpathologischen Projektteils ausschließlich die Sektionsdiagnosen ausgewertet wurden. Diese können gegenüber der Diagnose in der Leichenschau abweichen. Ab 1970 waren im Sektionsbericht sowohl die Diagnosen der Leichenschau als auch die Sektionsdiagnosen erfasst. Für die Diagnose „Lungentumor“ stellt Tabelle 27 die vorhandenen Abweichungen dar. In 286 von 3931 Fällen (7,3%) konnte durch die Sektion die nach der Leichenschau gestellte Diagnose eines bösartigen Lungentumors nicht bestätigt werden. Andererseits konnten durch die Sektion 836 Lungentumoren (7,9%) festgestellt werden, die nach der Leichenschau nicht bekannt waren.

Tabelle 27 Vergleich der Sektionsdiagnose Lungentumor für Leichenschau und Autopsie (Männer, verstorben 1970 - 1990)

Lungentumor (ICD 162)							
		Sektion				gesamt	
		ja		nein			
		N	%	N	%	N	%
Leichenschau	ja	3 645	<i>92,7</i> <i>81,3</i>	286	<i>7,28</i> <i>2,84</i>	3 931	<i>100,00</i> <i>27,01</i>
	nein	836	<i>7,87</i> <i>18,66</i>	9 783	<i>92,13</i> <i>97,16</i>	10 619	<i>100,00</i> <i>72,99</i>
gesamt		4 481		10 069		14 550	

II.3.1.5.1 Übersicht Haupttodesursachen

Für die Übersicht der Haupttodesursachen wurde immer die erste im Sektionsprotokoll verzeichnete Diagnose, d.h. die direkt zum Tode führende Ursache, herangezogen (→ Tabelle 28). Dieses Prinzip wurde bei malignen Erkrankungen beibehalten, auch wenn neuere Richtlinien der WHO eine differenziertere Codierung vorsehen. Es wurde bei dieser Darstellung keine Gewichtung vorgenommen, falls in den Protokollen mehrere Diagnosen vermerkt waren, die entweder direkt zum Tode geführt haben oder mit der Todesursache im Zusammenhang standen. Deshalb weicht die Anzahl der Neubildungen in der ICD-Hauptgruppe II. (n = 4990)

(→ Tabelle 28) von denen in Tabelle 32 für maligne Erkrankungen (n = 8882) ab, da in dieser Tabelle alle Sektionsdiagnosen berücksichtigt wurden.

Auffallend ist die relativ erhöhte Anzahl der Neubildungen (29,6%) für das Kollektiv 3 (WLM>0) im Vergleich zu den Kollektiven 1 (Kontrolle) und 2 (WLM = 0). Die erniedrigte Anzahl an Erkrankungen der Atmungsorgane als Haupttodesursache ist sicherlich auf die unterschiedliche Alterstruktur der drei Kollektive (→ Tabelle 12) zurückzuführen.

Tabelle 28 Übersicht Todesursachen (nur direkt zum Tode führende Ursache) nach Angabe im Sektionsbericht in Abhängigkeit vom Kollektiv

Hauptgruppe	Kollektiv						Total
	Nicht-Wismut		WLM = 0		WLM > 0		
	N	%	N	%	N	%	
I. Infektionen	71	1,6 22,0	11	0,6 3,4	241	1,9 74,6	323
II. Neubildung	718	16,5 14,4	449	22,6 9,0	3823	29,6 76,6	4990
III. Stoffwechsel- krankheiten	15	0,3 45,5	3	0,2 9,1	15	0,1 45,5	33
IV. Krankheiten des Blutes	3	0,1 27,27	1	0,1 9,1	7	0,1 63,6	11
V. Psychiatrische Krankheiten	0	0,0 0,0	1	0,1 11,1	8	0,1 88,9	9
VI. Nervensystem	19	0,4 30,2	7	0,4 11,1	37	0,3 58,7	63
VII. Kreislauf	1496	34,3 23,2	637	32,1 9,9	4322	33,4 67,0	6455
VIII. Atmungsorgane	1250	28,7 24,8	601	30,3 11,9	3188	24,7 63,3	5039
IX. Verdauungsorgane	387	8,9 38,0	129	6,5 12,7	504	3,9 49,4	1020
X. Harn- und Geschlechtsorgane	96	2,2 39,0	24	1,2 9,8	126	1,0 51,2	246
XII. Hautkrankheiten	1	0,0 33,3	0	0,0 0,0	2	0,0 66,8	3
XIII. Skelett, Muskeln	2	0,1 25,0	0	0,0 0,0	6	0,1 75,0	8
XIV. Kongenitale Anomalien	4	0,1 50,0	1	0,1 12,5	3	0,0 37,5	8
XVI. Symptome	1	0,0 12,5	0	0,0 0,0	7	0,1 87,5	8
XVII. Verletzungen und Vergiftungen	295	6,8 28,0	123	6,2 11,7	637	4,9 60,4	1055
Total	4358	100 22,6	1987	100 10,3	12926	100 67,1	19271

Einen Überblick über die Basisdaten in den Hauptgruppen der direkt zum Tode führenden Ursachen für die exponierten Wismutbeschäftigten zeigt in der Hauptgruppe II. (Neubildungen) eine geringfügig erhöhte Belastung durch Radon und Radonfolgeprodukte sowie durch langlebige Radionuklide (→ Tabelle 29).

Tabelle 29 Übersicht Basisdaten (nur direkt zum Tode führende Ursache) nach Angabe im Sektionsbericht bei exponierten Wismutbeschäftigten

Hauptgruppe	WLM > 0									
	N	WLM MW	WL MW	LRN kBq U-238	Arsen- zufuhr mg	Exp.- dauer Jahre	Ende Exp. Tod Jahre	Begin n Exp. – Tod Jahre	Alter Beginn Exp. Jahre	Alter Tod Jahre
I. Infektionen	241	730	5,5	8,2	348	9,9	16,8	26,7	34,0	60,6
II. Neubildung	3823	770	5,0	11,2	331	12,8	15,9	28,7	33,0	61,7
VII. Kreislauf	4322	733	5,1	9,0	341	11,3	16,8	28,2	34,5	62,7
VIII. Atmungsorgane	3188	703	5,0	9,1	305	11,4	17,1	28,5	35,8	64,4
IX. Verdauungsorgane	504	690	4,8	9,4	327	12,1	15,2	27,3	32,2	59,5
XVII. Verletzungen und Vergiftungen	637	562	3,7	8,9	225	11,4	6,7	18,0	28,4	46,4
Sonstige	211	647	4,5	8,8	282	10,9	15,1	26,1	34,3	60,4
Total	12926	725	5,0	9,7	322	11,8	16,0	27,8	34,0	61,8

Wie im Kapitel II.2.6.2 erwähnt, wird die Todesursache Herz-Kreislauf-Erkrankung bei der Auswertung als Kontrollerkrankung benutzt, um einen Einfluss der Strahlenbelastung auf die Tumorentstehung abschätzen zu können. Die Auswertung der Herz-Kreislauf-Erkrankungen (ohne die Lungentumor- und Silikosefälle) nach WLM-Kategorien zeigt zwar, dass zwischen der Kontrollgruppe und den Wismutbeschäftigten ein Unterschied bezüglich des relativen Anteils von Herz-Kreislauf-Erkrankungen besteht (→ Tabelle 30). Dies dürfte auf das unterschiedliche Rauchverhalten zurückzuführen sein. Betrachtet man die Herz-Kreislauf-Erkrankungen für die Gruppen mit ähnlichem Raucherstatus (→ Tabelle 19), dann zeigt sich keine Abhängigkeit der Todesursache Herz-Kreislauf-Erkrankung von der WLM-Kategorie. Voraussetzung für diese Annahme ist, dass die übrigen Todesursachen mit Ausnahme Silikose und Lungentumor ebenfalls keine relevante Dosisabhängigkeit zeigen.

Tabelle 30 Häufigkeit der Todesursache „Herz-Kreislauf-Erkrankung“ (HKL, ICD 9 390 – 459) nach Angaben im Sektionsbericht bei Verstorbenen ohne Silikose und/oder Lungentumor

WLM-Kategorie	Herz-Kreislauf				Gesamt
	ja		nein		
	N	%	N	%	
nicht Wismut	2243	<i>66,34</i>	1138	<i>33,66</i>	3381
0	976	<i>62,36</i>	589	<i>37,64</i>	1565
>0 - 49	781	<i>62,18</i>	475	<i>37,82</i>	1256
50 – 99	175	<i>58,33</i>	125	<i>41,67</i>	300
100 – 199	281	<i>54,04</i>	239	<i>45,96</i>	520
200 – 399	388	<i>59,15</i>	268	<i>40,85</i>	656
400 – 599	290	<i>53,31</i>	254	<i>46,69</i>	544
600 – 799	254	<i>54,51</i>	212	<i>45,49</i>	466
800 – 999	239	<i>58,44</i>	170	<i>41,56</i>	409
1000 – 1199	202	<i>58,72</i>	142	<i>41,28</i>	344
1200 – 1399	96	<i>52,75</i>	86	<i>47,25</i>	182
1400 – 1599	93	<i>69,92</i>	40	<i>30,08</i>	133
1600 – 1799	51	<i>61,45</i>	32	<i>38,55</i>	83
>=1800	89	<i>57,79</i>	65	<i>42,21</i>	154
Gesamt	3915	<i>59,21</i>	2697	<i>40,79</i>	6212

Falls eine Verletzung oder Vergiftung direkt zum Tode geführt hat oder mit der Todesursache im Zusammenhang stand, ist dies ebenfalls in den Sektionsberichten verzeichnet. Es ist deutlich zu erkennen, dass der relative Anteil dieser Gruppe von 1965 bis 1990 auf Grund des verbesserten Arbeitsschutzes deutlich abgenommen hat (→ Tabelle 31).

Tabelle 31 Verletzungen, Vergiftungen und Unfälle als Todesursache bei exponierten Wismutbeschäftigten nach Angabe im Sektionsbericht oder nach Angabe in der Leichenschau (ICD 800 – 995)

Todesjahr	Kein Unfall		Unfall		Total
	N	%	N	%	
<1960	166	72,49	63	27,51	229
60 – 64	630	87,87	87	12,13	717
65 – 69	1138	92,22	96	7,78	1234
70 – 74	1964	93,52	136	6,48	2100
75 – 79	2503	94,49	146	5,51	2649
80 – 84	2624	96,58	93	3,42	2717
85 – 89	2633	96,06	108	3,94	2741
1990	526	97,59	13	2,41	539
Gesamt	12184	94,26	742	5,74	12926

II.3.1.5.2 Übersicht bösartiger Erkrankungen

Im Unterschied zur Übersicht der Todesursachen in Tabelle 28, in der nur die direkt zum Tode führende Krankheit berücksichtigt ist, sind in der Übersicht der bösartigen Erkrankungen in Tabelle 32 alle Sektionsdiagnosen (direkt zum Tode führende Krankheiten, andere wesentliche Krankheiten) berücksichtigt worden. Dies führt dazu, dass die Anzahl der bösartigen Erkrankungen (N=8882 Fälle) gegenüber den Neubildungen der Übersicht der Todesursachen in Tabelle 28 (N=4990 Fälle) erhöht ist. Waren im Sektionsprotokoll Doppeltumoren erwähnt, wurde der Fall unter Berücksichtigung der Priorität entsprechend der Tabelle 32 nur einmal erfasst. Die im Vergleich zu Nicht-Wismutbeschäftigten geringfügig erhöhte Lungentumorrate im Kollektiv 2 (WLM = 0) kann entweder durch einen Zuweisungsbias zur Sektion oder durch einen auch gegenüber dem Kollektiv 1 (Nicht-Wismutbeschäftigte) erhöhten Raucheranteil erklärt werden. In diesem Zusammenhang sind Daten zur Raucheranamnese im Kollektiv 1 nicht verfügbar (→ II.3.1.3.4).

Daneben deutet sich für Rachen-/Nasen-/Kehlkopftumoren sowie für Lebertumoren ein erhöhter relativer Anteil in der Gruppe der Wismutbeschäftigten im Vergleich

zum Kontrollkollektiv an. Für alle anderen Organtumoren zeigte sich in der Gruppe der Wismutbeschäftigten keine erhöhte bzw. sogar eine erniedrigte Rate im Vergleich zum Kontrollkollektiv. Diese Abhängigkeit bestätigt sich auch, wenn die Fälle mit Lungentumoren nicht berücksichtigt werden (→ Tabelle 33).

Tabelle 32 Häufigkeit bösartiger Tumoren in Abhängigkeit vom Kollektiv (alle Sektionsdiagnosen berücksichtigt; Doppeltumoren nicht berücksichtigt)

Tumoren	Kollektiv						Total
	Nicht-Wismut		WLM = 0		WLM > 0		
	N	%	N	%	N	%	
Lunge 162	472	10,83	377	18,97	4526	35,01	5375
Rachen, Nase, Kehlkopf 140-149, 160-161	22	0,50	13	0,65	89	0,69	124
Leukämie 200-208	93	2,13	49	2,47	171	1,32	313
Leber 155	34	0,78	21	1,06	115	0,89	170
Magen 151	315	7,23	136	6,84	452	3,50	903
Dickdarm, Rektum 153-154	170	3,90	77	3,88	239	1,85	486
Gallenblase 156	58	1,33	23	1,16	51	0,39	132
Knochen 170	6	0,14	3	0,15	10	0,08	19
Harnblase, Niere 188-189	110	2,52	58	2,92	259	2,00	427
Prostata 185	104	2,39	40	2,01	156	1,21	300
sonstige Tumoren	197	4,52	102	5,13	334	2,58	633
alle Tumoren	1581	36,28	899	45,24	6402	49,53	8882
kein Tumor	2777	63,72	1088	54,76	6524	50,47	10389
Total	4358	100	1987	100	12926	100	19271

Tabelle 33 Häufigkeit bösartiger Tumoren ohne Lungentumoren in Abhängigkeit vom Kollektiv (alle Sektionsdiagnosen berücksichtigt; Doppeltumoren nicht berücksichtigt)

Tumoren	Kollektiv						Total
	Nicht-Wismut		WLM = 0		WLM > 0		
	N	%	N	%	N	%	
Rachen, Nase, Kehlkopf 140-149, 160-161	22	0,57	13	0,81	89	1,06	124
Leukämie 200-208	93	2,39	49	3,04	171	2,04	313
Leber 155	34	0,87	21	1,30	115	1,37	170
Magen 151	315	8,11	136	8,45	452	5,38	903
Dickdarm, Rektum 153-154	170	4,37	77	4,78	239	2,85	486
Gallenblase 156	58	1,49	23	1,43	51	0,61	132
Knochen 170	6	0,15	3	0,19	10	0,12	19
Harnblase, Niere 188-189	110	2,83	58	3,60	259	3,08	427
Prostata 185	104	2,68	40	2,48	156	1,86	300
sonstige Tumoren	197	5,07	102	6,34	334	3,98	633
alle Tumoren	1109	28,54	522	32,42	1876	22,33	3507
kein Tumor	2777	71,46	1088	67,58	6524	77,67	10389
Total	3886	100	1610	100	8400	100	13896

Im Unterschied zu den Basisdaten für die direkt zum Tode führenden Krankheiten, bei denen die Belastungsdaten für die Gruppe der Neubildungen nur geringfügig erhöht waren, zeigt sich in der Übersicht der aufgeschlüsselten malignen Tumoren eine deutliche Präferenz für die Lungentumoren bezüglich WLM und LRN, insbesondere im Vergleich zu den Verstorbenen ohne Tumor (→ Tabelle 34).

Tabelle 34 Übersicht Basisdaten für die malignen Tumoren (alle Sektionsdiagnosen berücksichtigt; Doppeltumoren nicht berücksichtigt) bei exponierten Wismutbeschäftigten

Tumoren	WLM > 0									
	N	WLM MW	WL MW	LRN kBq U-238	Arsen- zufuhr mg	Exp.- dauer Jahre	Ende Exp.- Tod Jahre	Beginn Exp. – Tod Jahre	Alter Beginn Exp. Jahre	Alter Tod Jahre
Lunge 162	4526	804	5,3	11,3	348	12,6	16,1	28,8	33,5	62,3
Rachen, Nase, Kehlkopf 140-149, 160- 161	89	629	4,6	9,3	353	12,5	18,9	31,4	32,2	63,6
Leukämie 200-208	171	578	4,0	9,4	255	11,5	15,0	26,4	34,2	60,6
Leber 155	115	724	5,7	7,8	300	11,3	20,1	31,4	30,8	62,2
sonstige Tumoren	1501	653	4,4	9,0	287	12,3	15,4	27,7	34,0	61,8
alle Tumoren	6402	759	5,0	10,6	330	12,5	16,0	28,5	34,1	62,6
kein Tumor	6524	691	4,9	8,7	314	11,1	16,1	27,1	33,9	61,0
Total	12926	725	5,0	9,7	322	11,8	16,0	27,8	34,0	61,8

Falls die erhöhten Raten auf die Strahlenbelastung zurückzuführen sind, sollte eine Dosisabhängigkeit aufgezeigt werden können. Daher werden im Folgenden die Tumoren der Lunge, von Rachen, Nase, Kehlkopf und der Leber näher betrachtet.

Tabelle 35 Häufigkeit bösartiger Tumoren und relativer Anteil der Tumoren im jeweiligen Auswertekollektiv in Abhängigkeit vom Kollektiv und der WLM-Kategorie

Auswertekollektive	WLM-Kategorie	N	Tumoren										Gesamt Bösartige Erkrankungen	
			Lunge	Rachen, Nase, Kehlkopf	Leukämie	Leber	Magen	Dickdarm, Rektum	Gallenblase	Knochen	Harnblase, Niere	Prostata		Sonstige Tumoren
			ICD 162	ICD 140-149, 160-161	ICD 200-208	ICD 155	ICD 151	ICD 153-154	ICD 156	ICD 170	ICD 18-189	ICD 185		
Nicht-Wismut		4358	472	22	93	34	315	170	58	6	110	104	197	1581
		%	10,83	0,50	2,13	0,78	7,23	3,90	1,33	0,14	2,52	2,39	4,52	36,28
WLM 0		1987	377	13	49	21	136	77	23	3	58	40	102	899
		%	18,97	0,65	2,47	1,06	6,84	3,88	1,16	0,15	2,92	2,01	5,13	45,24
WLM >0		12926	4526	89	171	115	452	239	51	10	259	156	334	6402
		%	35,01	0,69	1,32	0,89	3,50	1,85	0,39	0,08	2,00	1,21	2,58	49,53
Gesamt		19271	5375	124	313	170	903	486	132	19	427	300	633	8882
		%	27,89	0,64	1,62	0,88	4,69	2,52	0,68	0,10	2,22	1,56	3,28	46,09
WLM >0	>0 - >0 - 49	1803	427	16	38	13	77	41	13	2	52	26	79	784
	50-99	614	193	10	14	5	19	12	0	0	10	6	14	283
	100-199	1100	349	4	19	11	44	21	3	2	26	21	31	531
	200-399	1520	470	16	21	17	47	27	3	1	32	24	41	699
	400-599	1295	462	6	12	11	46	26	10	0	26	11	32	642
	600-799	1328	511	8	6	13	51	18	3	1	17	18	33	679
	800-999	1381	577	6	22	10	51	19	7	2	27	14	27	762
	1000-1199	1189	468	9	14	9	37	32	4	1	19	7	28	628
	1200-1399	857	344	5	7	9	15	15	5	0	14	4	13	431
	1400-1599	612	229	1	8	6	19	13	2	1	8	11	14	312
	1600-1799	408	169	1	3	4	18	4	0	0	13	3	6	221
	>= 1800	819	327	7	7	7	28	11	1	0	15	11	16	430

II.3.1.5.3 Nicht bösartige Lungenerkrankungen

II.3.1.5.3.1 Silikose

Als Fälle mit Silikose (N = 5.372) wurden nur solche Fälle gewertet, bei denen in den Sektionsdiagnosen als Haupt- oder Begleitdiagnose eine Silikose angegeben wurde (ICD 500, 502 – 505, davon 98,3% ICD 502).

Tabelle 36 Häufigkeit des Vorliegens einer Silikose nach Angaben in den Sektionsdiagnosen in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie

WLM-Kategorie	Silikose				Gesamt
	nein		ja		
	N	%	N	%	
nicht Wismut	3803	87,26	555	12,74	4358
0	1929	97,08	58	2,92	1987
>0 - 49	1647	91,35	156	8,65	1803
50 - 99	465	75,73	149	24,27	614
100 - 199	805	37,18	295	26,82	1100
200 - 399	1033	67,96	487	32,04	1520
400 - 599	887	68,49	408	31,51	1295
600 - 799	831	62,58	497	37,42	1328
800 - 999	781	56,55	600	43,45	1381
1000 - 1199	627	52,73	562	47,27	1189
1200 - 1399	377	43,99	480	56,01	857
1400 - 1599	247	40,36	365	59,64	612
1600 - 1799	162	39,71	246	60,29	408
>=1800	305	37,24	514	62,76	819
Gesamt	13899	72,12	5372	27,88	19271

Tabelle 36 zeigt einen Anstieg des relativen Anteils der Silikosen in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Ein direkter Zusammenhang zwischen der Strahlenbelastung und der Entwicklung von Staublungenveränderungen erscheint wenig wahrscheinlich. Aus den Daten kann ein entsprechender Zusammenhang nicht abgeleitet werden. Vielmehr muss eine hohe Korrelation zwischen der WLM-Belastung und der Belastung gegenüber quarzhaltigen Stäuben unterstellt werden.

Auffallend ist ferner ein vergleichsweise erhöhter Anteil an Silikosen in der Gruppe Nicht-Wismutbeschäftigter, der auf eine Belastung gegenüber quarzhaltigen Feinstäuben hinweist.

Für weitergehende Auswertungen muss zunächst die Staubexposure-Matrix zur Verfügung stehen.

II.3.1.5.3.2 Tuberkulose

Als Fälle mit Tuberkulose (N = 1.155) wurden nur solche Fälle gewertet, bei denen in den Sektionsdiagnosen als Haupt- oder Begleitdiagnose eine Tuberkulose angegeben wurde (ICD 010 - 018).

Es zeigt sich, dass bei exponierten Wismutbeschäftigten im Vergleich zu Nicht-Wismutbeschäftigten oder nicht exponierten Wismutbeschäftigten vermehrt Tuberkulosen beobachtet werden.

Tabelle 37 Häufigkeit der Diagnose „Tuberkulose“ (ICD 010 – 018) nach Angaben im Sektionsbericht in Abhängigkeit vom Kollektiv

Kollektiv	Keine Tuberkulose		Tuberkulose		Total
	N	%	N	%	
Nicht Wismut	4192	96,19	166	3,81	4358
WLM 0	1938	97,53	49	2,47	1987
WLM > 0	11986	92,73	940	7,27	12926
Gesamt	18116	94,01	1155	5,99	19271

II.3.1.5.4 Auswertung Lungentumoren

Der relative Anteil bösartiger Lungentumoren ist im Kollektiv der Wismutbeschäftigten gegenüber den Nicht-Wismutbeschäftigten signifikant erhöht. Dieser Unterschied zeigt sich sowohl bei den nicht-exponierten als auch bei den exponierten Wismutbeschäftigten, wobei er im letzteren Kollektiv deutlich stärker ausgeprägt ist. Als Ursache für den Unterschied in den Kollektiven Nicht-Wismutbeschäftigter und Wismutbeschäftigter ohne Exposition kann ein anderes Rauchverhalten zur Diskussion gestellt werden.

In diesem Zusammenhang sind verlässliche Daten zum Rauchverhalten in der ehemaligen DDR, insbesondere in den untersuchten Auswertekollektiven und für den Zeitraum von 1957 bis 1990 nicht verfügbar (Becker et al. 1998).

Tabelle 38 Häufigkeit von Lungentumoren nach Angaben im Sektionsbericht in Abhängigkeit von den Auswertekollektiven

Kollektiv	Lungentumor				Gesamt
	ja		nein		
	N	%	N	%	
nicht Wismut	472	10,8	3886	89,2	4358
WLM = 0	377	19,0	1610	81,0	1997
WLM > 0	4526	35,0	8400	65,0	12926
Gesamt	5375	27,9	13896	72,1	19271

Trotz der geringeren mittleren Exposition von 262 WLM für die nur in Thüringen Beschäftigten gegenüber 746 WLM für die nur in Sachsen Beschäftigten (→ Tabelle 21) ist die Lungentumorratenrate in Sachsen nur geringfügig erhöht (34,8% vs. 30,2%, → Tabelle 39). Dies könnte auf einen Zuweisungsbias für Verstorbene in Thüringen hinweisen. Auf Grund der nur geringen Fallzahlen in der Gruppe „Nur Thüringen“ wurde im Weiteren auf eine vergleichende detaillierte Analyse der beiden Gruppen verzichtet.

Tabelle 39 Häufigkeit von Lungentumoren nach Angaben im Sektionsbericht bei Wismutbeschäftigten in Abhängigkeit vom Auswertekollektiv und dem Ort der Tätigkeit (Sachsen / Thüringen)

Kollektiv		Lungentumor				Gesamt
		Ja		nein		
		N	%	N	%	
WLM = 0	Nicht zuzuordnen	0		10		10
	Nur Sachsen	277	18,9	1190	81,1	1467
	Nur Thüringen	42	17,1	203	82,9	245
	Sachsen und Thüringen	58	21,9	207	78,1	265
	Gesamt	377	19,0	1610	81,0	1997
WLM > 0	Nicht zuzuordnen	-		-		-
	Nur Sachsen	3528	34,8	6613	65,2	10141
	Nur Thüringen	150	30,2	346	69,8	496
	Sachsen und Thüringen	848	37,1	1441	63,0	2289
	Gesamt	4526	35,0	8400	65,0	12926
Gesamt		4903	32,9	10010	67,1	14913

Der relative Anteil bösartiger Lungentumoren zeigt eine deutliche Abhängigkeit von der WLM-Kategorie (→ Tabelle 40 / → Abbildung 23). Die sich andeutende Sättigung in höheren WLM-Kategorien (> 800 WLM) kann eine wirkliche Sättigung darstellen, d. h. der relative Anteil steigt nicht linear. Andererseits kann diese sich andeutende Sättigung durch andere, direkt oder indirekt mit der WLM-Kategorie korrelierte Erkrankungen verursacht sein. Als eine indirekt mit der WLM-Kategorie korrelierte Erkrankung muss die Silikose diskutiert werden (→ Kapitel II.3.1.5.3.1). Betrachtet man den relativen Anteil bösartiger Lungentumoren in den WLM-Kategorien allein in der Gruppe der Verstorbenen ohne Hinweise für das Vorliegen einer Silikose (→ Abbildung 24), so lässt sich die Sättigung in WLM-Kategorien > 800 WLM nicht mehr darstellen.

Tabelle 40 Häufigkeit von Lungentumoren nach Angaben im Sektionsbericht in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie

WLM- Kategorie	Lungentumor				Gesamt
	ja		nein		
	N	%	N	%	
nicht Wismut	472	10,8	3886	89,2	4358
0	377	19,0	1610	81,0	1987
>0 - 49	427	23,7	1376	76,3	1803
50 - 99	193	31,4	421	68,6	614
100 - 199	349	31,7	751	68,3	1100
200 - 399	470	30,9	1050	69,1	1520
400 - 599	462	35,7	833	64,3	1295
600 - 799	511	38,5	817	61,5	1328
800 - 999	577	41,8	804	58,2	1381
1000 - 1199	468	39,4	721	60,6	1189
1200 - 1399	344	40,1	513	59,9	857
1400 - 1599	229	37,4	383	62,6	612
1600 - 1799	169	41,4	239	58,6	408
>=1800	327	39,9	492	60,1	819
Gesamt	5375	27,9	13896	72,1	19271

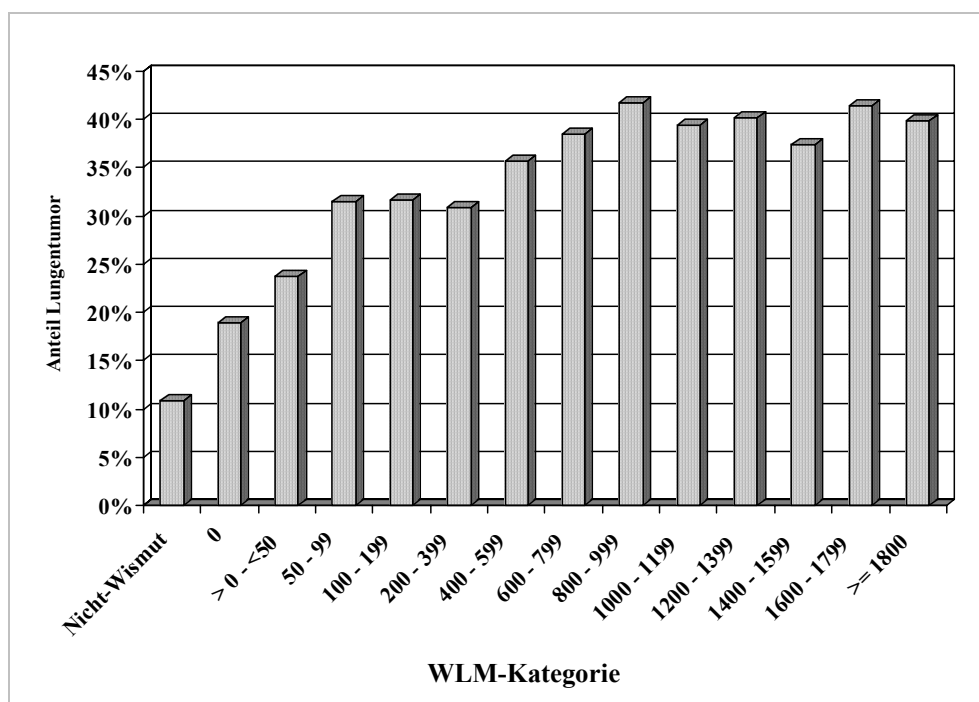


Abbildung 23 Relativer Anteil von Verstorbenen mit einem Lungentumor nach Angaben im Sektionsbericht in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie

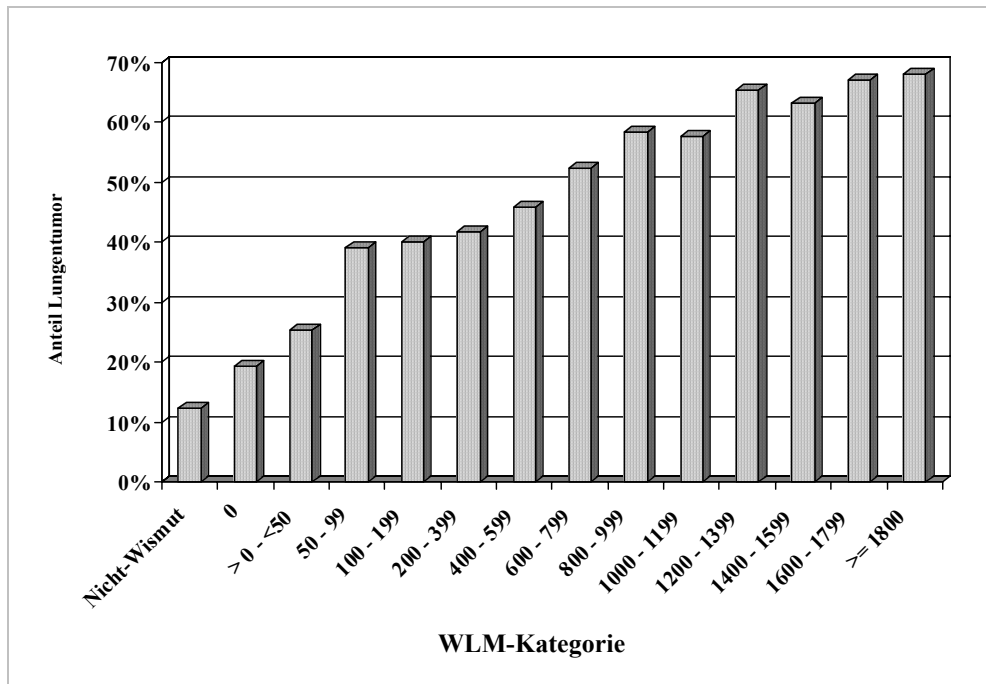


Abbildung 24 Relativer Anteil von Verstorbenen mit einem Lungentumor und ohne Hinweise für das Vorliegen einer Silikose nach Angaben im Sektionsbericht in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie

II.3.1.5.4.1 Lungentumoren in Abhängigkeit der Dosis durch Radon und Radon-Folgeprodukte (WLM)

Die Lungentumorrate in Abhängigkeit der WLM-Kategorie wurde mit dem Fall-Kontroll-Ansatz ausgewertet. Als „Fälle“ wurden alle bösartigen Lungentumoren der drei Auswertekollektive und als „Kontrollen“ alle Herz-Kreislauf-Erkrankungen ohne Silikose herangezogen. Unabhängig von der gewählten Referenzgruppe (OR = 1) – Nicht-Wismutbeschäftigte, Wismutbeschäftigte ohne Exposition oder exponierte Wismutbeschäftigte < 50 WLM – zeigt sich ein signifikanter Anstieg des OR für die Todesursache bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit der WLM-Kategorie (→ Tabelle 41 bis Tabelle 43 / → Abbildung 25 bis Abbildung 27). In Abhängigkeit von der gewählten Referenzgruppe steigt das OR in den hohen Belastungsgruppen auf 6 bis 11.

Tabelle 41 Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: **Nicht-Wismutbeschäftigte**. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie.

WLM Kategorie	Odds Ratio	[95% Conf. Interval]	
nicht Wismut	1		
0	1,403	1,183	1,664
>0 - 49	1,914	1,606	2,280
50 - 99	3,248	2,516	4,193
100 - 199	3,086	2,521	3,778
200 - 399	3,680	3,042	4,452
400 - 599	3,766	3,102	4,572
600 - 799	5,079	4,161	6,200
800 - 999	7,224	5,868	8,894
1000 - 1199	6,913	5,531	8,639
1200 - 1399	8,313	6,376	10,838
1400 - 1599	11,879	8,316	16,967
1600 - 1799	11,289	7,591	16,787
>=1800	10,698	7,998	14,309

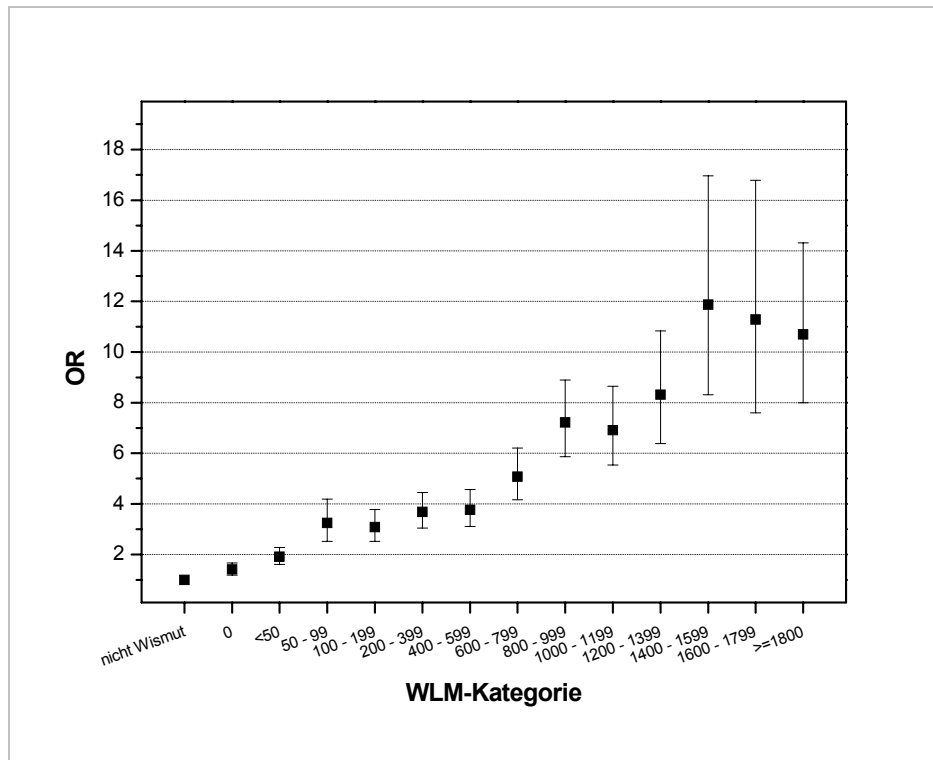


Abbildung 25 Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: **Nicht-Wismutbeschäftigte**. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. 95% Konfidenzintervall. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie

Tabelle 42 Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: **Wismutbeschäftigte ohne Exposition**. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie

WLM Kategorie	Odds Ratio	[95% Conf. Interval]	
nicht Wismut	0,713	0,601	0,845
0	1		
>0 - 49	1,364	1,132	1,643
50 - 99	2,315	1,781	3,010
100 - 199	2,200	1,780	2,718
200 - 399	2,623	2,147	3,205
400 - 599	2,684	2,191	3,288
600 - 799	3,620	2,938	4,460
800 - 999	5,149	4,143	6,398
1000 - 1199	4,927	3,910	6,209
1200 - 1399	5,925	4,514	7,778
1400 - 1599	8,466	5,896	12,158
1600 - 1799	8,046	5,383	12,025
≥1800	7,625	5,660	10,270

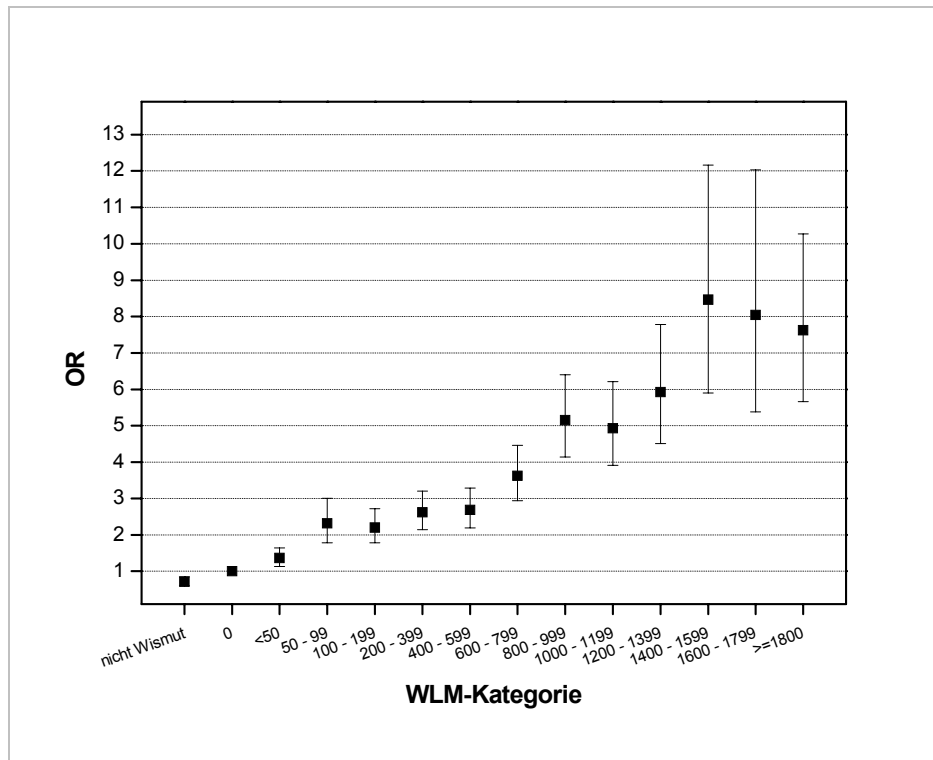


Abbildung 26 Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: **Wismutbeschäftigte ohne Exposition**. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. 95% Konfidenzintervall. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie

Tabelle 43 Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: **Exponierte Wismutbeschäftigte < 50 WLM**. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie

WLM Kategorie	Odds Ratio	[95% Conf. Interval]	
nicht Wismut	0,523	0,439	0,623
0	0,733	0,609	0,883
>0 - 49	1		
50 - 99	1,697	1,306	2,205
100 - 199	1,613	1,305	1,992
200 - 399	1,923	1,574	2,349
400 - 599	1,968	1,607	2,409
600 - 799	2,654	2,156	3,268
800 - 999	3,775	3,040	4,687
1000 - 1199	3,612	2,869	4,548
1200 - 1399	4,344	3,311	5,698
1400 - 1599	6,207	4,323	8,912
1600 - 1799	5,899	3,947	8,814
>=1800	5,590	4,150	7,530

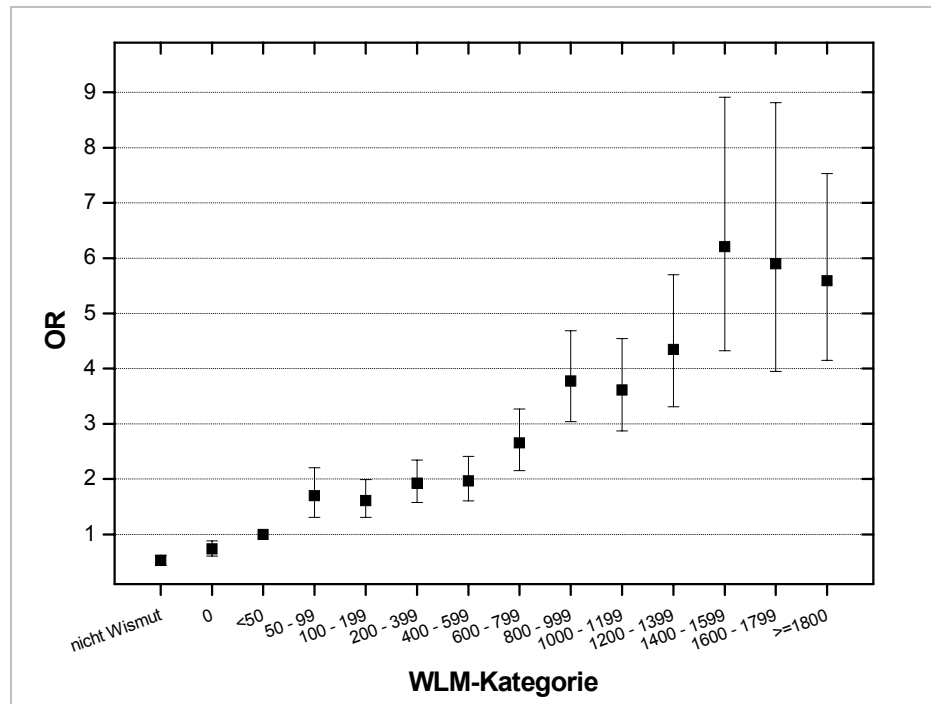


Abbildung 27 Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: **Exponierte Wismutbeschäftigte < 50 WLM**. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. 95% Konfidenzintervall. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie

Ein Vergleich der Lungentumorhäufigkeit mit logistischer Regression zwischen nur in Thüringen bzw. nur in Sachsen Beschäftigten zeigt für Verstorbene ohne Silikose nach Adjustierung der Strahlenbelastung, des Todesjahres und des Todesalters keinen Unterschied (OR: 1,18; CI 0,89 – 1,57). Die „Silikotiker“ wurden ausgeschlossen, da die Sektionsdiagnose Silikose bei den Beschäftigten in Thüringen in weniger als 4 % der Fälle angegeben war.

II.3.1.5.4.2 Lungentumoren in Abhängigkeit von langlebigen Radionukliden (LRN)

Der signifikante Trend des OR für die Todesursache bösartiger Lungentumor besteht nicht allein zur WLM-Kategorie, sondern wird auch bei Betrachtung der langlebigen Radionuklide (Alpha-Kategorien) deutlich (→ Tabelle 44 / → Abbildung 28). Auffallend ist der überproportionale Anstieg des OR in der Gruppe der mit mehr als 40 kBq U-238 belasteten Wismutbeschäftigten bei nahezu gleicher mittlerer WLM-Belastung und Expositionsdauer (→ Tabelle 45). Der signifikante Trend des OR bleibt bestehen, wenn neben Todesalter und Todesjahr zusätzlich nach WLM

adjustiert wird. Die OR in den verschiedenen Gruppen sind dann etwa auf die Hälfte reduziert (40 kBq Gruppe: OR 3,13; CI 1,84 – 5,33). Dies könnte auf im Staub enthaltene Kanzerogene wie z. B. Arsen oder Quarz hinweisen. Eine detailliertere Analyse ist auf Grund der sehr engen Korrelation zwischen den Belastungsdaten erst nach Vorliegen der Staubmatrix analog zur JEM möglich.

Tabelle 44 Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der Alpha-Kategorie. Referenz: **Wismutbeschäftigte ohne Exposition (Alpha-Kategorie 0)**. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. 95% Konfidenzintervall. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie

LRN Kategorie kBq U-238	Odds Ratio	[95% Conf. Intervall]	
0	1		
<2,5	2,272	1,938	2,663
2,5 - 4	3,135	2,615	3,758
5 - 9	3,229	2,696	3,867
10 - 19	4,171	3,452	5,041
20 - 29	4,883	3,821	6,240
30 - 39	6,273	4,743	8,297
>=40	10,149	6,152	16,744

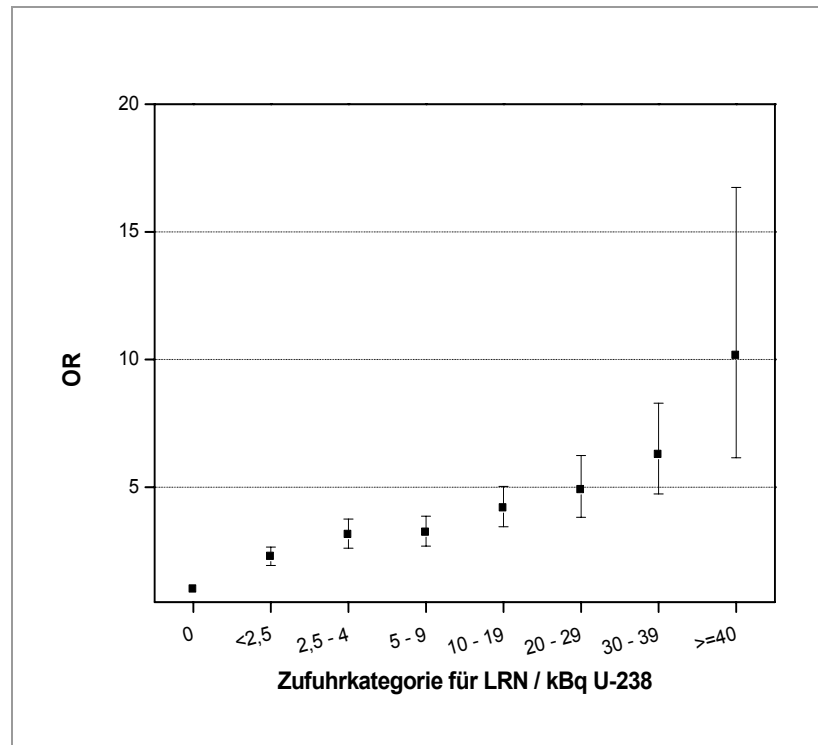


Abbildung 28 Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der Alpha-Kategorie. Referenz: **Wismutbeschäftigte ohne Exposition (Alpha-Kategorie 0)**. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. 95% Konfidenzintervall. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie.

Tabelle 45 Mittelwerte verschiedener Expositionen und Dauer der Exposition in den LRN-Kategorien (nur belastete Wismutbeschäftigte)

LRN-Kategorie (kBq)	N	Anzahl Lungentumoren	% Lungentumoren	LRN (kBq)	Rn + RnFP (WLM)	Dauer Exposition (Jahre)
<2,5	2093	1258	60,1	1,0	250	5,6
2,5 - 4	1136	764	67,3	3,7	667	11,2
5 - 9	1191	810	68,0	7,2	812	13,8
10 - 19	1111	814	73,3	14,2	1023	16,4
20 - 29	522	400	76,6	24,8	1192	18,8
30 - 39	428	346	80,8	35,0	1257	20,8
>=40	153	134	87,6	58,2	1178	20,5
Gesamt	6634	4526	68,2	10,2	712	12,2

II.3.1.5.4.3 Lungentumoren in Abhängigkeit von der Dosisleistung (WL)

Die Tabelle 34 zeigt einen geringfügigen Unterschied der mittleren Dosisleistung bei den exponierten Beschäftigten mit Lungentumor (5,3 WL) gegenüber denen ohne maligne Erkrankung (4,9 WL) bzw. etwas deutlicher bezüglich der Herz-Kreislauf-Erkrankungen ohne Silikose (3,9 WL). Die durchschnittliche Dosisleistung war in den einzelnen Beschäftigungszeiträumen für die exponierten Beschäftigten sehr unterschiedlich (1946-50: 4,3 WL; 1951-55: 7,5 WL; 1956-60: 5,8 WL; 1961-65: 1,4 WL; 1966-70: 0,4 WL; ab 1971: 0,2 WL).

Der signifikante Trend des OR für die Todesursache bösartiger Lungentumor wird auch bei Betrachtung der Dosisleistung deutlich (→ Tabelle 46). Dieser bleibt bestehen, wenn neben Todesalter und Todesjahr zusätzlich nach WLM adjustiert wird (→ Tabelle 48).

Tabelle 46 Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WL-Kategorie. Referenz: Wismutbeschäftigte ohne Exposition. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. 95% Konfidenzintervall. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie

WL	Odds Ratio	[95% Conf. Interval]	
0 (Wismut)	1		
>0 - <1	1,408	1,174	1,689
1 - <5	3,025	2,592	3,531
5 - <10	4,600	3,891	5,437
>=10	5,624	4,464	7,086

Tabelle 47 Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WL-Kategorie. Referenz: Wismutbeschäftigte ohne Exposition. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. 95% Konfidenzintervall. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie, WLM-Kategorie

WL	Odds Ratio	[95% Conf. Interval]	
0	1		
>0 - <1	1,283	1,060	1,553
1 - <5	1,680	1,309	2,157
5 - <10	1,887	1,428	2,492
>=10	2,079	1,501	2,880

Zur Überprüfung, in wie weit das relative Lungenkrebsrisiko bei niedrigen Expositionsraten bei gleicher Dosis gegenüber hohen Expositionsraten erhöht ist, wurde eine stratifizierte Auswertung mit 2 WL-Kategorien (< 5 / \geq 5 WL; Mittelwerte: 2,3 vs. 9,6 WL) vorgenommen. Die Auswertung zeigt, dass in der vorliegenden Studie kein inverser Dosisrateneffekt zu beobachten ist (\rightarrow Tabelle 48, Tabelle 49, Abbildung 29).

Tabelle 48 Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie für die WL-Kategorie < 5 WL. Referenz: Wismutbeschäftigte ohne Exposition. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. 95% Konfidenzintervall. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie

WLM <5 WL	Odds Ratio	[95% Conf. Interval]	
0 (Wismut)	1		
>0 - 49	1,403	1,162	1,694
50 - 99	2,337	1,781	3,065
100 - 199	2,161	1,734	2,694
200 - 399	2,530	2,041	3,136
400 - 599	2,714	2,151	3,423
600 - 799	3,399	2,634	4,387
800 - 999	5,129	3,823	6,882
1000 - 1199	5,025	3,662	6,895
1200 - 1399	6,875	4,636	10,197

Tabelle 49 Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie für die WL-Kategorie ≥ 5 WL. Referenz: Wismutbeschäftigte ohne Exposition. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. 95% Konfidenzintervall. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie

WLM ≥ 5 WL	Odds Ratio	[95% Conf. Interval]	
0 (Wismut)	1		
>0 -199	2,123	1,411	3,196
200 - 399	3,101	2,145	4,481
400 - 599	2,671	1,979	3,605
600 - 799	3,923	2,969	5,185
800 - 999	5,200	3,982	6,790
1000 - 1199	4,871	3,652	6,497
1200 - 1399	5,675	4,168	7,727
1400 - 1599	8,973	6,020	13,375
1600 - 1799	7,783	5,132	11,804
≥ 1800	7,717	5,688	10,470

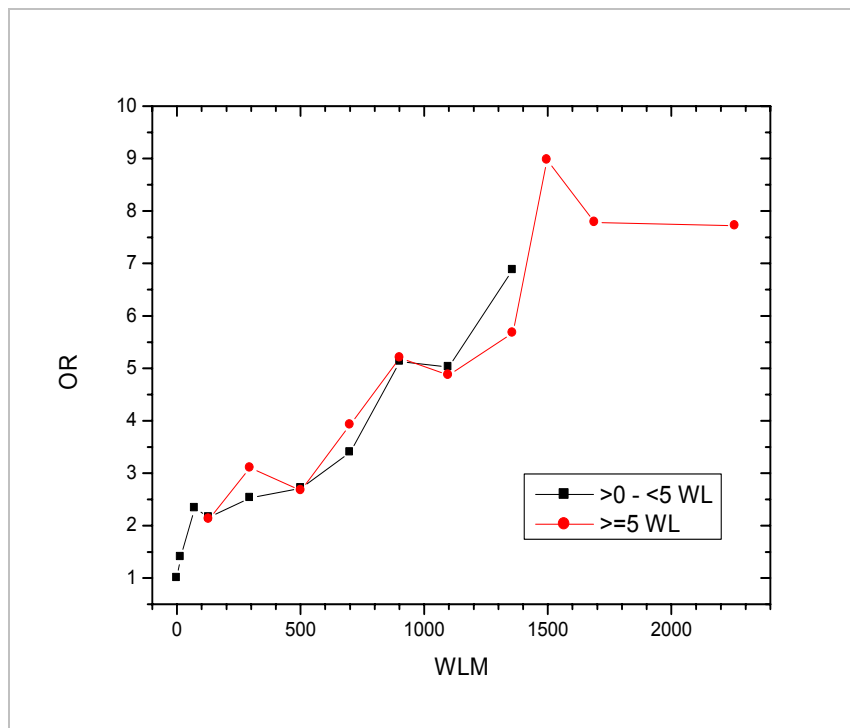


Abbildung 29 Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie für die WL-Kategorien < 5 WL (MW: 2,3 WL) und ≥ 5 WL (MW: 9,8 WL). Referenz: Wismutbeschäftigte ohne Exposition. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie

II.3.1.5.4.4 Lungentumoren in Abhängigkeit von der Arsenzufuhr

Der signifikante Trend des OR für die Todesursache bösartiger Lungentumor besteht nicht allein zur WLM-Kategorie, sondern wird auch bei Betrachtung der Arsenzufuhr deutlich (→ Tabelle 50). Dieser Trend bleibt bestehen, wenn neben Todesalter und Todesjahr zusätzlich nach WLM adjustiert wird (→ Tabelle 51). Gegenüber den nichtexponierten Wismutbeschäftigten, verdreifacht sich das Risiko bei einer Zufuhr von 1000 mg Arsen trioxid. Bei der Auswertung wurden exponierte Wismutbeschäftigte (N = 473) ausgeschlossen, bei denen in der Arbeitsanamnese kein Hinweis auf eine Beschäftigung in einem arsenbelasteten Objekt bestand. Diese Beschäftigten wiesen gegenüber der niedrigsten Arsengruppe eine sehr hohe Belastung mit langlebigen Radionukliden (8,7 kBq U-238) auf und waren vornehmlich in der Aufbereitung (N = 140) oder in Thüringen bzw. Sachsen und Thüringen (N = 302) beschäftigt. Dieser Wert von 8,7 kBq U-238 liegt deutlich über dem der exponierten Wismutbeschäftigten in der niedrigsten Arsenkategorie mit 3,9 kBq U-238 (→ Tabelle 52).

Tabelle 50 Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der Arsenzufuhr (mg). Referenz: Wismutbeschäftigte ohne Exposition (Arsen = 0). Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. 95% Konfidenzintervall. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie

Arsen	Odds Ratio	[95% Conf. Intervall]	
0 (Wismut)	1		
>0 - <50	1,822	1,543	2,151
>=50 - <100	2,928	2,418	3,545
>=100 - <200	3,937	3,264	4,748
>=200 - <500	4,367	3,639	5,240
>=500 - < 1000	5,242	4,179	6,575
>=1000	8,017	6,134	10,479

Tabelle 51 Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der Arsenzufuhr (mg). Referenz: Wismutbeschäftigte ohne Exposition (Arsen 0). Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. 95% Konfidenzintervall. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie, WLM-Kategorie

Arsen	Odds Ratio	[95% Conf. Intervall]	
0 (Wismut)	1		
>0 - <50	1,354	1,099	1,667
>=50 - <100	1,633	1,252	2,130
>=100 - <200	2,045	1,567	2,668
>=200 - <500	2,142	1,637	2,802
>=500 - < 1000	2,410	1,777	3,268
>=1000	3,096	2,180	4,398

Die Basisdaten der Belastung in den Arsenkategorien für die exponierten Wismutbeschäftigten zeigen eine enge Korrelation mit den WLM, jedoch nicht so ausgeprägt zu der Belastung durch langlebige Radionuklide (→ Tabelle 52).

Tabelle 52 Übersicht Basisdaten in den Arsenkategorien der exponierten Wismutbeschäftigten für die zur Auswertung mit logistischer Regression benutzten Fälle (nur Fälle mit positiver Arsenbelastung)

Arsen	WLM > 0									
	N	WLM MW	WL MW	LRN kBq U-238	Arsen- zufuhr mg	Exp.- dauer Jahre	Ende Exp. - Tod Jahre	Beginn Exp. - Tod Jahre	Alter Beginn Exp. Jahre	Alter Tod Jahre
0 (Wismut)	966	-	-	-	-	-	-	-	-	65,4
>0 - <50	1565	239	2,9	3,9	22	9,0	17,8	26,8	36,1	62,9
>=50 - <100	912	620	5,0	6,5	74	11,0	17,5	28,5	34,5	62,9
>=100 - <200	1138	766	5,1	12,6	145	13,0	16,1	29,2	32,8	62,0
>=200 - <500	1329	841	5,2	15,9	316	13,9	15,4	29,4	32,7	62,1
>=500 - < 1000	673	1068	6,8	11,7	714	13,5	16,1	29,6	32,6	62,2
>=1000	544	1787	9,5	14,5	1517	15,9	13,7	29,5	32,3	62,9
Total	7127	750	5,1	10,3	323	12,2	16,4	28,6	33,8	62,8

Auf Grund der starken Korrelation zwischen WLM und Arsenzufuhr ist nicht auszuschließen, dass der für die Auswertung benutzte Modellansatz die beiden Belastungen nicht eindeutig trennen kann, insbesondere unter dem Aspekt einer Wechselwirkung. Aus diesem Grund wurde eine stratifizierte Auswertung mit 3 Arsenzufuhrkategorien ($>0 - 50$ mg, $>50 - 200$ mg, >200 mg) gewählt, wobei jeweils als Referenz die nicht-exponierten Wismutbeschäftigten (WLM = 0, Arsen = 0) gewählt wurden. Auf Grund geringer Fallzahlen wurden in der Arsenkategorie $>0-50$ mg die WLM-Gruppen > 1000 WLM zusammengefasst. In der Arsenkategorie $>50-200$ mg betrifft dies die WLM-Gruppen >1600 WLM. In der Arsenkategorie >200 mg wurden die WLM-Gruppen $>0 - 99$ WLM zusammengefasst. Die Auswertung zeigt im Vergleich der niedrigsten zur höchsten Arsenbelastungsgruppe bei etwa gleicher Steigung ein erhöhtes OR bei gleicher Strahlenbelastung (WLM). Obwohl sich die Konfidenzintervalle der einzelnen WLM-Kategorien überlappen, ist generell ein Einfluss der Arsenbelastung auf die Lungentumorrate nicht auszuschließen.

Eine detaillierte Analyse ist auf Grund der sehr engen Korrelation zwischen den Belastungsdaten erst nach Vorliegen der Staubmatrix analog zur JEM möglich und muss der laufenden epidemiologischen Kohortenstudie vorbehalten bleiben.

Tabelle 53 Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie für die Arsen-Kategorien (>0 – 50 mg, >50 – 200 mg, >200 mg). Referenz: Wismutbeschäftigte ohne Exposition. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie

WLM-Kategorie	Arsenbelastung (Median)		
	>0 – 50 mg (21 mg)	>50 – 200 mg (107 mg)	>200 mg (470 mg)
0 (Wismut)	1	-	-
>0 - 49	1,353 <i>1,087 - 1,685</i>	2,233 <i>1,396 - 3,573</i>	-
50 - 99	1,964 <i>1,396 - 2,762</i>	2,545 <i>1,579 - 4,102</i>	2,996 <i>1,645 - 5,457</i>
100 - 199	1,791 <i>1,369 - 2,343</i>	2,696 <i>1,880 - 3,866</i>	2,813 <i>1,875 - 4,220</i>
200 - 399	2,634 <i>1,964 - 3,531</i>	2,607 <i>1,985 - 3,424</i>	2,922 <i>2,055 - 4,156</i>
400 - 599	1,776 <i>1,246 - 2,530</i>	2,639 <i>2,020 - 3,447</i>	4,247 <i>3,069 - 5,877</i>
600 - 799	2,664 <i>1,663 - 4,268</i>	3,139 <i>2,386 - 4,129</i>	4,814 <i>3,557 - 6,515</i>
800 - 999	3,767 <i>2,162 - 6,564</i>	5,192 <i>3,798 - 7,097</i>	5,539 <i>4,187 - 7,327</i>
1000 - 1199	3,515 <i>1,840 - 6,714</i>	4,083 <i>2,889 - 5,769</i>	5,905 <i>4,416 - 7,897</i>
1200 - 1399		5,972 <i>3,979 - 8,965</i>	5,721 <i>4,013 - 8,157</i>
1400 - 1599		7,858 <i>4,268 - 14,470</i>	9,624 <i>6,158 - 15,039</i>
1600 - 1799		9,878 <i>4,982 - 19,586</i>	7,298 <i>4,661 - 11,425</i>
>=1800			7,993 <i>5,870 - 10,884</i>

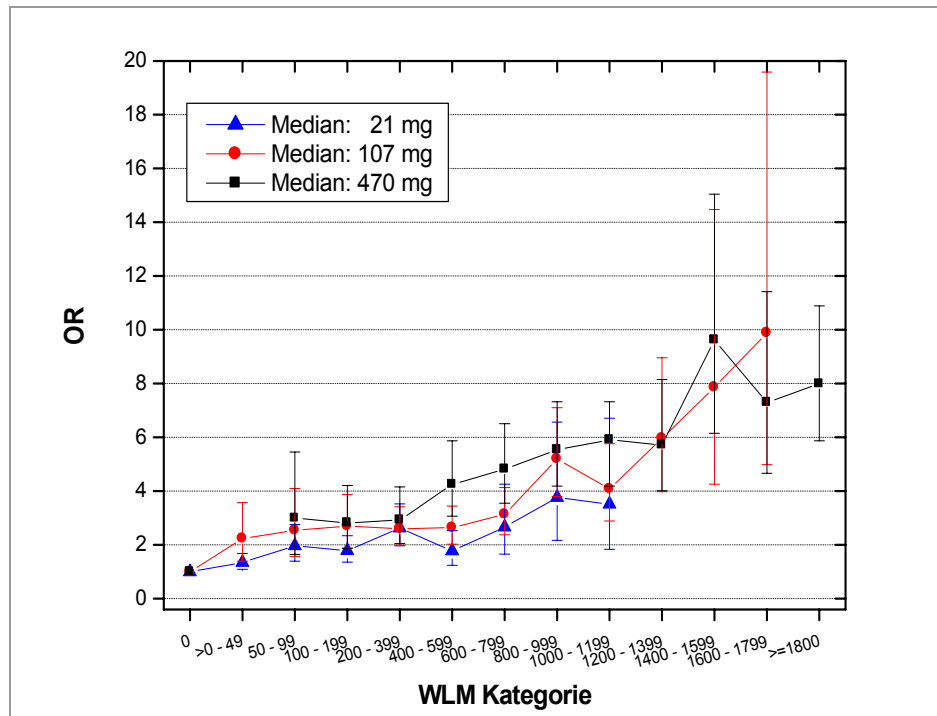


Abbildung 30 Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie für die Arsen-Kategorien (>0 – 50 mg, >50 – 200 mg, >200 mg). Referenz: Wismutbeschäftigte ohne Exposition. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie

II.3.1.5.4.5 Lungentumoren und Silikose

Im Weiteren wurde geprüft, ob sich aus den zur Verfügung stehenden Daten Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Silikose und der Entwicklung eines primären bösartigen Lungentumors ableiten lassen.

Zunächst ist feststellen, dass die mittlere WLM-Belastung bei „Silikotikern“ mit Lungentumor annähernd gleich der WLM-Belastung von „Silikotikern“ ohne Lungentumor ist (1074 vs. 941 WLM). Der relative Anteil der verstorbenen „Silikotiker“ mit Lungentumor ist gegenüber dem der Verstorbenen „Nicht-Silikotiker“ mit Lungentumor erniedrigt (29,5% vs. 38,2%; → Tabelle 54). Dies ist auffallend, da alle Belastungsdaten bei „Silikotikern“ gegenüber „Nicht-Silikotikern“ deutlich erhöht sind (→ Tabelle 55). Sogar die mittlere WLM-Belastung bei „Silikotikern“, die nicht an einem Lungentumor verstorben sind, ist um ein Drittel höher als bei den „Nicht-Silikotikern“ mit Lungentumor (941 vs. 683 WLM).

Tabelle 54 Häufigkeit des Vorliegens von Silikosen und Lungentumoren nach Angaben in den Sektionsdiagnosen bei exponierten Wismutbeschäftigten

Lungentumor	Silikose				Gesamt	
	nein		ja			
	N	%	N	%		
nein	5047	60,1 61,8	3353	39,9 70,5	8400	100 65,0
ja	3120	68,9 38,2	1406	31,1 29,5	4526	100 35,0
Gesamt	8167	63,2 100	4759	36,8 100	12926	

Tabelle 55 Übersicht Basisdaten getrennt nach Vorliegen einer Silikose bei exponierten Wismutbeschäftigten mit der Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor

Lungentumor	N	WLM MW	WL MW	LRN kBq U-238	Arsen- zufuhr mg	Exp.- dauer Jahre	Ende Exp. - Tod Jahre	Beginn Exp. - Tod Jahre	Alter Beginn Exp. Jahre	Alter Tod Jahre
	keine Silikose									
nein	5047	510	3,9	7,6	198	11,2	14,4	25,7	34,5	60,2
ja	3120	683	4,7	10,5	269	12,5	15,5	28,0	33,8	61,8
Total	8167	576	4,2	8,7	225	11,7	14,9	26,6	34,2	60,8
	Silikose									
nein	3353	941	6,3	10,5	474	11,5	18,4	29,8	33,8	63,7
ja	1406	1074	6,6	13,2	522	13,0	17,5	30,4	32,9	63,3
Total	4759	980	6,4	11,3	488	11,9	18,1	30,0	33,5	63,6

Bei Betrachtung des relativen Anteils der Silikosen bei den exponierten Wismutbeschäftigten ist eindeutig eine Abhängigkeit von der WLM-Kategorie festzustellen. Dies ist verständlich, da in der vorliegenden Studie vornehmlich Beschäftigte der „wilden Jahre“ betrachtet werden, und zu diesem Zeitpunkt eine hohe Staubbelastung mit der Strahlenbelastung korreliert ist. Auffällig ist jedoch, dass für alle WLM-Kategorien der Anteil der Lungentumoren bei „Silikotikern“ gegenüber „Nicht-Silikotikern“ deutlich erniedrigt ist (→ Tabelle 56 und Abbildung 33).

Tabelle 56 Häufigkeit des Vorliegens von Silikosen nach Angaben in den Sektionsdiagnosen bei exponierten Wismutbeschäftigten in Abhängigkeit vom Vorliegen primär bösartiger Lungentumoren und von der WLM-Kategorie

WLM Kategorie	Keine Silikose				Silikose				
	Lungen tumor nein	Lungen tumor ja	N	% Lungen tumor	Lungen tumor nein	Lungen tumor ja	N	% Lungen tumor	% Silikose gesamt
>0 - 49	1256	391	1647	23,74	120	36	156	23,08	8,65
50 - 99	300	165	465	35,48	121	28	149	18,79	24,27
100 - 199	520	285	805	35,40	231	64	295	21,69	26,82
200 - 399	656	377	1033	36,50	394	93	487	19,10	32,04
400 - 599	544	343	887	38,67	289	119	408	29,17	31,51
600 - 799	466	365	831	43,92	351	146	497	29,38	37,42
800 - 999	409	372	781	47,63	395	205	600	34,17	43,45
1000 - 1199	344	283	627	45,14	377	185	562	32,92	47,27
1200 - 1399	182	195	377	51,72	331	149	480	31,04	56,01
1400 - 1599	133	114	247	46,15	250	115	365	31,51	59,64
1600 - 1799	83	79	162	48,77	156	90	246	36,59	60,29
>=1800	154	151	305	49,51	338	176	514	34,24	62,76
Gesamt	5047	3120	8167	38,20	3353	1406	4759	29,54	36,82

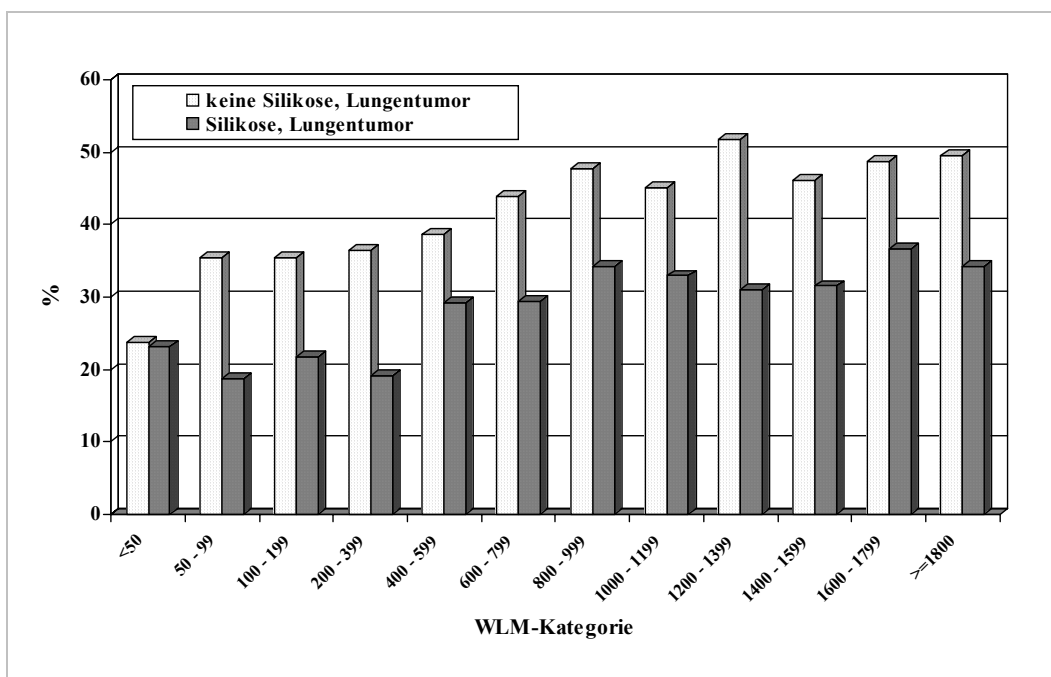


Abbildung 31 Anteil von Lungentumoren für exponierte Wismutbeschäftigte nach WLM-Kategorien in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Silikosen

Aus den verfügbaren Angaben zur Geologie der Bergbaubetriebe der Wismut ist bekannt, dass der Quarzgehalt in den unter Tage Betrieben der Wismut in Thüringen im Vergleich zu den Betrieben in Sachsen zu vernachlässigen ist. Diese Gegebenheit

spiegelt sich auch in der relativen Zahl der Silikosen wider. Von 496 nur in Thüringen tätigen Wismutbeschäftigten mit Strahlenexposition weisen nach Angaben in den Sektionsdiagnosen nur 4% eine Silikose auf. Von den 10.141 nur in Sachsen tätigen exponierten Wismutbeschäftigten wiesen dagegen rund 41% die Diagnose Silikose auf (→ Tabelle 57).

Tabelle 57 Häufigkeit des Vorliegens von Silikosen nach Angaben in den Sektionsdiagnosen in Abhängigkeit vom Ort der Beschäftigung Sachsen und Thüringen bei exponierten Wismutbeschäftigten

	Silikose				Gesamt
	nein		ja		
	N	%	N	%	
Nur Sachsen	6028	59,44	4113	40,56	10141
Nur Thüringen	476	95,97	20	4,03	496
Sachsen und Thüringen	1163	72,65	626	27,35	2289
Gesamt	8167	63,18	4759	36,82	12926

In Tabelle 58 ist die Häufigkeit des Vorliegens eines Lungentumors nach Angaben im Sektionsbericht in Abhängigkeit vom Ort der Beschäftigung Sachsen und Thüringen bei exponierten Wismutbeschäftigten dargestellt. Betrachtet man die Häufigkeit der Sektionsdiagnose „Silikose“ bei Vorliegen eines Lungentumors für die ausschließlich in Sachsen tätigen exponierten Wismutbeschäftigten, so bestätigt sich die zuvor für das Auswertekollektiv 3 (WLM >0) gemachte Beobachtung, dass der Anteil an Lungentumoren bei „Silikotikern“ ebenfalls deutlich erniedrigt ist (28,5% vs. 39,1%) (→ Tabelle 58). Auch die Lungentumorraten in Thüringen ist bei niedrigerer Strahlenbelastung im Vergleich zu der Rate bei Beschäftigten in Sachsen mit Silikose nicht erniedrigt.

Tabelle 58 Häufigkeit des Vorliegens eines Lungentumors nach Angaben in den Sektionsdiagnosen in Abhängigkeit vom Ort der Beschäftigung Sachsen und Thüringen bei exponierten Wismutbeschäftigten

	WLM Mittelwert	Lungentumor				Gesamt
		nein		nein		
		N	%	N	%	
Nur Sachsen		6613	65,2	3528	34,8	10141
mit Silikose	950	2943	71,6	1170	28,5	4113
ohne Silikose	608	3670	60,9	2358	39,1	6028
Nur Thüringen	262	346	69,8	150	30,2	496
Sachsen und Thüringen	732	1441	63,0	848	37,0	848
Gesamt		8400	65,0	4526	35,0	12926

Ein Vergleich der Lungentumorhäufigkeit mit logistischer Regression zwischen nur in Thüringen bzw. nur in Sachsen Beschäftigten zeigt für Verstorbene ohne Silikose nach Adjustierung der Strahlenbelastung, des Todesjahres und des Todesalters keinen Unterschied (OR: 1,18; CI 0,89 – 1,57).

Grundsätzlich zu prüfen ist, ob „Silikotiker“ im Vergleich zu „Nicht-Silikotikern“ signifikant früher versterben, und damit die Manifestation eines Lungentumors nicht möglich ist. Tabelle 59 zeigt, dass bei vergleichbarer WLM-Belastung „Silikotiker“ unabhängig vom Vorliegen eines Lungentumors älter als „Nicht-Silikotiker“ werden. Bei „Silikotikern“ und „Nicht-Silikotikern“ hat der Lungentumor keinen wesentlichen Einfluss auf das mittlere Sterbealter. Mit steigender WLM-Kategorie nimmt das mittlere Sterbealter in den Gruppen ab, ist jedoch auch in der höchsten WLM-Kategorie bei „Silikotikern“ größer als das mittlere Sterbealter der „Nicht-Silikotiker“.

Tabelle 59 Mittleres Alter bei Tod in Jahren bei exponierten Wismutbeschäftigten in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Silikose und eines Lungentumors nach Angaben in den Sektionsdiagnosen

WLM-Kategorie	Alter bei Tod (Jahre)			
	Keine Silikose		Silikose	
	Lungentumor nein	Lungentumor ja	Lungentumor nein	Lungentumor ja
>0 - 49	58,0	63,2	68,4	68,3
50 - 99	59,7	61,0	65,5	64,4
100 - 199	61,1	62,8	65,1	64,4
200 - 399	61,1	63,1	64,2	66,7
400 - 599	61,4	62,4	63,6	64,6
600 - 799	61,1	61,2	64,0	63,3
800 - 999	60,4	60,5	63,6	62,4
1000 - 1199	60,4	60,8	63,3	62,6
1200 - 1399	61,4	61,1	62,7	62,0
1400 - 1599	61,2	61,3	61,8	62,2
1600 - 1799	60,6	61,3	62,7	62,8
>=1800	61,0	61,1	62,7	62,7
Gesamt	60,2	61,8	63,7	63,3

„Silikotiker“ versterben also im Vergleich zu „Nicht-Silikotikern“ nicht früher. Die Möglichkeit zur Manifestation eines primären bösartigen Lungentumors sollte damit in den Gruppen zumindest gleich sein. Voraussetzung ist, dass das Vorliegen einer Silikose die Manifestation eines Lungentumors nicht relevant verzögert.

Als Haupttodesursache sind bei „Silikotikern“ im Vergleich zu „Nicht-Silikotikern“ gehäuft vor allem Herz-Kreislaufferkrankungen registriert. Vergleichsweise erhöht, absolut aber zu vernachlässigen, finden sich auch Infektionen als Todesursache (→ Tabelle 60).

Tabelle 60 Haupttodesursache bei exponierten Wismutbeschäftigten mit Silikose

Hauptdiagnose	Silikose				Gesamt	
	nein	%	ja	%	N	%
I. Infektionen	60	0,73	181	3,80	241	1,86
II. Neubildungen	2684	32,86	1139	23,93	3823	29,58
VII. Kreislauf	2231	27,32	2091	43,94	4322	33,44
VIII. Atmungsorgane	2129	26,07	1059	22,25	3188	24,66
Sonst. Erkrankungen	1063	13,02	289	6,07	1352	10,46
Gesamt	8167	100	4759	100	12926	100

Mit steigender WLM-Kategorie nehmen nicht nur die Lungentumorfälle, sondern auch die Silikosefälle sehr deutlich zu (→ Tabelle 56). Bei der Analyse der Lungentumoren in Abhängigkeit zur WLM-Kategorie mit der logistischen Regression wurden in den vorhergehenden Kapiteln als Fälle alle Lungentumoren (auch mit Silikose) und als Kontroll-Erkrankung alle Herz-Kreislauf-Erkrankungen ohne „Silikotiker“ herangezogen. Im Folgenden werden „Silikotiker“ und „Nicht-Silikotiker“ getrennt betrachtet. Als „Fälle“ werden wiederum alle Lungentumoren und als „Kontrollen“ jetzt aber alle Todesursachen, die wahrscheinlich nicht direkt mit der Strahlenbelastung in Zusammenhang stehen, in die Auswertung aufgenommen. Nicht in die „Kontrolle“ einbezogen werden: Leukämien, Lebertumoren, Hals-/Nasen-/Rachen- und Kehlkopftumoren.

Die Ergebnisse der Auswertung zeigen, dass für beide Gruppen ein signifikanter Zusammenhang zwischen Lungentumor und der WLM-Kategorie besteht. Bezogen auf die Referenz-Kategorie >0 - 49 WLM steigt das OR bei „Nicht-Silikotikern“ bereits in der WLM-Kategorie 50-99 WLM auf 1,7 an und erreicht ab der WLM-Kategorie >1200 WLM ein Plateau zwischen OR = 2,6 und 3,2 (→ Tabelle 61). „Silikotiker“ zeigen erst ab der WLM-Kategorie 400-599 WLM ein OR >1, das erst bei 800-999 WLM signifikant wird, jedoch nicht über 1,8 ansteigt (→ Tabelle 62).

Tabelle 61 Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie für verstorbene exponierte Wismutbeschäftigte ohne Silikose (nach Angabe in den Sektionsdiagnosen). Referenz: Wismutbeschäftigte >0 - 49 WLM. Bezugsgruppe: alle Todesursachen mit Ausnahme von Leukämien, Lebertumoren, Hals-/Nasen-/Rachen-/Kehlkopftumoren. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie

WLM Kategorie	Odds Ratio	[95% Conf. Interval]	
>0 - 49	1		
50 - 99	1,725	1,376	2,163
100 – 199	1,667	1,383	2,010
200 – 399	1,777	1,493	2,113
400 – 599	1,873	1,565	2,242
600 – 799	2,363	1,972	2,833
800 – 999	2,847	2,366	3,426
1000 - 1199	2,477	2,031	3,021
1200 - 1399	3,196	2,520	4,052
1400 - 1599	2,577	1,945	3,413
1600 - 1799	2,911	2,077	4,079
>=1800	3,131	2,415	4,058

Tabelle 62 Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie für verstorbene exponierte Wismutbeschäftigte mit Silikose (nach Angabe in den Sektionsdiagnosen). Referenz: Wismutbeschäftigte >0 - 49 WLM. Bezugsgruppe: alle Todesursachen mit Ausnahme von Leukämien, Lebertumoren, Hals-/Nasen-/Rachen-/Kehlkopftumoren. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie

WLM Kategorie	Odds Ratio	[95% Conf. Interval]	
>0 - 49	1		
50 - 99	0,766	0,438	1,340
100 – 199	0,891	0,558	1,422
200 – 399	0,758	0,489	1,177
400 – 599	1,287	0,834	1,985
600 – 799	1,293	0,846	1,976
800 – 999	1,634	1,081	2,472
1000 - 1199	1,518	1,000	2,304
1200 - 1399	1,454	0,951	2,224
1400 - 1599	1,475	0,951	2,288
1600 - 1799	1,822	1,151	2,884
>=1800	1,623	1,066	2,471

Aus den vorliegenden Daten dieses Kapitels ergeben sich zusammenfassend zunächst keine Hinweise für einen unterschiedlichen Zusammenhang zwischen der WLM-Kategorie und der Lungentumorrate bei „Silikotikern“ und „Nicht-Silikotikern“. Bei der Interpretation des beobachteten geringeren Anstiegs des OR im Vergleich zur Referenzkategorie >0 – 49 WLM ist zu berücksichtigen, dass die Anzahl der Silikotiker mit der WLM-Kategorie stark assoziiert ist und somit auch die als „Kontrollen“ benutzten Erkrankungen wie Herz-Kreislauf- und Atemwegserkrankungen ansteigen.

In wie weit dies auch als Indiz für den Ausschluss eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem Vorliegen einer Silikose und eines primären bösartigen Lungentumors bei Wismutbeschäftigten benutzt werden kann, muss weiter abgeklärt werden. Insbesondere sollte vor einer weitergehenden Interpretation der Daten zusätzlich geprüft werden, ob bei „Silikotikern“ die Diagnose „Silikose“ als Begleitkrankheit im Sektionsprotokoll bei Vorliegen eines „Lungentumors“ weniger häufig erwähnt wurde. Bei der Interpretation dieses Befundes ist zu berücksichtigen, dass sich die Diagnose „Silikose“ auf die Angaben zu den Todesursachen (direkt zum Tode führende Krankheiten, andere wesentliche Krankheiten) in den Sektionsberichten stützt (→ II.3.2.1.4). Die erniedrigte Lungentumorrate bei „Silikotikern“ beruht möglicherweise darauf, dass in der Gruppe Verstorbener ohne Lungentumor ein höherer Anteil „Silikotiker“ seziert wurde (Zuweisungsbias auf Grund der Sektionspflicht bei Vorliegen der Berufskrankheit „Silikose“). Möglicherweise kann die laufende Follow-up des BfS nach Kenntnis der Staub-Exposure-Matrix die korrelierten Effekte (Strahlung und Quarzstaub) besser trennen.

II.3.1.5.4.6 Lungentumoren und Raucherstatus

Bei nicht strahlenexponierten Wismutbeschäftigten haben 6% der Nichtraucher und rund 19% der Raucher Lungentumoren. Bei strahlenexponierten Wismutbeschäftigten haben 18% der Nichtraucher (mittlere WLM 799) und 34% der Raucher (mittlere WLM 890) Lungentumoren (Tabelle 63).

Auf Basis dieser Werte deuten sich synergistische Effekte zwischen der Strahlenbelastung und dem Rauchverhalten an. Auf Grund der geringen Fallzahlen für Nichtraucher und der unbekanntem Grundgesamtheit müssen detailliertere Auswertungen epidemiologischen Studien vorbehalten bleiben.

Tabelle 63 Häufigkeit von Lungentumoren nach Angaben im Sektionsbericht bei Wismutbeschäftigten mit Angaben zum Raucherstatus in Abhängigkeit vom Auswertekollektiv und dem Raucherstatus

Lungentumor		Kollektiv					
		WLM = 0		WLM > 0		gesamt	
		N	%	N	%	N	%
Nieraucher	Nein	47	9,11 94,00	469	90,89 82,43	516	100 83,36
	Ja	3	2,91 6,00	100	97,09 17,57	103	100 16,64
	gesamt	50	8,08 100	569	91,92 100	619	100
Raucher	Nein	138	5,89 80,70	2206	94,11 65,91	2344	100 66,63
	Ja	33	2,81 19,30	1141	97,19 34,09	1174	100 33,37
	gesamt	171	4,86 100	3347	95,14 100	3518	100

II.3.1.5.4.7 Lokalisation der Lungentumoren

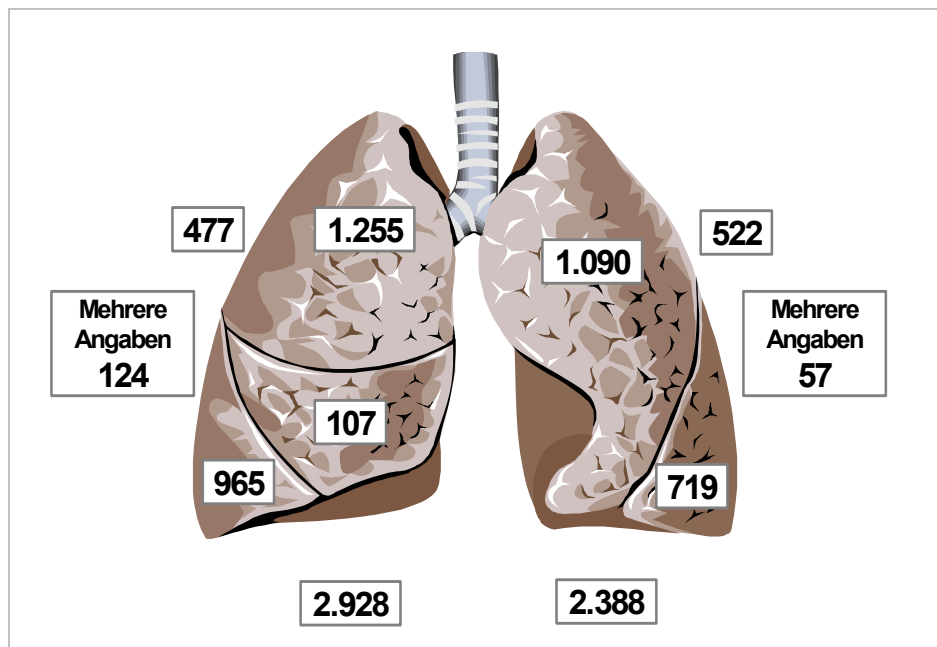


Abbildung 32 Lokalisation der primären bösartigen Lungentumoren auf Basis der Angaben im Sektionsbericht (N = 5.316)

Die Lokalisation der Lungentumoren wurde auf Basis der Angaben im Sektionsbericht ausgewertet. Abbildung 32 zeigt die Verteilung auf die verschiedenen Lungenlappen. Nach den Ausführungen in den Sektionsberichten lagen 2.928 Tumoren im rechten Lungenflügel vor. 1.255 Tumoren waren im Oberlappen, 107 im Mittellappen und 965 im Unterlappen lokalisiert. Für 477 Tumoren fand sich im Sektionsbericht nur die Angabe "rechte Lunge". Für insgesamt 2.388 Tumoren fanden sich in den Sektionsberichten Hinweise auf eine Lokalisation im linken Lungenflügel. 1090 Tumoren waren im linken Oberlappen, 719 im Unterlappen lokalisiert. Für 522 Tumoren fand sich im Sektionsbericht nur die Angabe "linke Lunge". Da im Sektionsbericht vielfach eine Aussage über den primären Ausgangspunkt des Tumors nicht getroffen wurde, ist eine weitere Auswertung unter Berücksichtigung der Lokalisationsangabe "zentral" oder "peripher" in der überwiegenden Zahl der Fälle nicht möglich gewesen. Die Probleme hinsichtlich detaillierter Lokalisationsangaben liegen auch in der Tatsache begründet, dass zum Zeitpunkt der Obduktion in der Regel weit fortgeschrittene Tumorleiden vorliegen, die eine Bestimmung des primären Ausgangspunktes erschweren oder unmöglich machen. Abbildung 33 zeigt das Bild eines ausgedehnten primären bösartigen Lungentumors im Bereich des linken Lungenunterlappens. Eine sichere Bestimmung des primären Ausgangspunktes (z. B. peripher / zentral) ist an derartigen Präparaten nicht möglich.



Abbildung 33 Makroskopisches Bild eines ausgedehnt im Bereich des linken Lungenunterlappens wachsenden primären bösartigen Lungentumors vom histomorphologischen Typ eines Adenokarzinoms. Eine sichere Bestimmung des primären Ausgangspunktes (z. B. peripher / zentral) ist nicht möglich.

II.3.1.5.5 Lebertumoren

Die Häufigkeiten für das Vorliegen eines Lebertumors nach Angabe im Sektionsbericht in Abhängigkeit vom Auswertekollektiv und den WLM-Kategorien ist zusammenfassend in Tabelle 64 dargestellt. Auf Grund der geringen Fallzahl an Lebertumoren bei den Wismutbeschäftigten (N = 141) wurden folgende Grenzen gewählt: WLM-Kategorien ≥ 0 -<50, <250, <500, <1000, ≥ 1000 WLM, Adjustierung nach Todesjahr. <1970, <1980, ≥ 1980 , Adjustierung nach Todesalter: <50, <60, <70, ≥ 70 Jahre. Ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die relative Häufigkeit zeigt sich in den Kollektiven nicht. Die relative Häufigkeit ist sowohl bei den nicht-exponierten als auch bei den exponierten Wismutbeschäftigten geringfügig gegenüber der Kontrolle erhöht. Bei Berücksichtigung der WLM-Kategorien ist keine Dosisabhängigkeit auffällig.

Tabelle 64 Häufigkeit des Vorliegens eines Lebertumors (inkl. Doppeltumoren) nach Angaben im Sektionsbericht in Abhängigkeit vom Kollektiv und den WLM-Kategorien für die exponierten Wismutbeschäftigten

Kollektiv	Lebertumor nein		Lebertumor ja		Total	
	N	%	N	%	N	%
Nicht Wismut	4324	99,22	34	0,78	4358	100
WLM = 0	1964	98,84	23	1,16	1987	100
WLM > 0	12808	99,09	118	0,91	12926	100
Gesamt	19096	99,09	175	0,91	19271	100
WLM-Kategorie						
≥ 0 - <50	3754	99,05	36	0,95	3790	100
≥ 50 - <250	2157	99,04	21	0,96	2178	100
≥ 250 - <500	1708	99,01	17	0,99	1725	100
≥ 500 - <1000	3304	99,07	31	0,93	3335	100
≥ 1000	3849	99,07	36	0,93	3885	100

Zur Klärung eines möglichen Zusammenhanges zwischen der Entwicklung primärer bösartiger Lebertumoren und einer vergleichsweise erhöhten beruflichen Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen im Uranerzbergbau der Wismut wurde analog zur Auswertung der Lungentumoren ein Fall-Kontroll-Ansatz gewählt.

Da der Lebertumor im Gegensatz zum Lungentumor und der Silikose bei Wismutbeschäftigten in der ehemaligen DDR in der Verwaltungspraxis nicht als

Berufskrankheit anerkannt wurde, bestand hier keine Sektionspflicht. Daraus ist zu folgern, dass im Gegensatz zum Lungentumor, der als Berufskrankheit anerkannt war, Verstorbene mit einem Lebertumor und Silikose im Gegensatz zu Verstorbenen mit Lebertumor ohne Silikose häufiger seziert wurden. Die Darstellung der Lebertumorfälle in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie zeigt, dass bei einem mittleren Silikotikeranteil unter den Verstorbenen mit Lebertumor von 23% in der höchsten WLM-Kategorie bei 47% der Verstorbenen mit Lebertumor eine Silikose nach Angabe in den Sektionsdiagnosen vorlag (→ Tabelle 65). Deshalb erfolgte die Auswertung getrennt für „Nicht-Silikotiker“ und „Silikotiker“. Für die Auswertung standen somit 109 bzw. 32 primäre bösartige Lebertumoren zur Verfügung.

Tabelle 65 Häufigkeit der Lebertumoren in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie für „Silikotiker“ und „Nicht-Silikotiker“

WLM-Kategorie	Lebertumoren			
	Silikose nein	Silikose ja	%	gesamt
$\geq 0 - < 50$	36	0	0	36
$\geq 50 - < 250$	17	4	19,0	17
$\geq 250 - < 500$	12	5	29,4	12
$\geq 500 - < 1000$	25	6	19,4	25
≥ 1000	19	17	47,2	19
	109	32	22,7	141

Tabelle 66 und Abbildung 34 zeigen die Ergebnisse der logistischen Regression für „Nicht-Silikotiker“. Als „Fälle“ wurden alle bösartigen Lebertumoren der Wismutbeschäftigten ($WLM=0$ und $WLM>0$) und als „Kontrollen“ wiederum alle Herz-Kreislauf-Erkrankungen ohne Vorliegen eines Lungentumors herangezogen. Als Referenz ($OR = 1$) wurde die WLM-Kategorie $\geq 0 - < 50$ WLM gewählt.

Die Auswertung ergibt keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der WLM-Kategorie und dem Auftreten eines Lebertumors, wie dies bereits in der deskriptiven Darstellung der Daten (→ Tabelle 64) gezeigt wurde.

Tabelle 66 Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lebertumor bei „Nicht-Silikotikern“ in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: Wismutbeschäftigte $\geq 0 - < 50$ WLM. Bezugsgruppe: Todesursache HKL ohne Silikose oder Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie

WLM Kategorie	Odds Ratio	[95% Conf. Interval]	
$\geq 0 - < 50$	1		
$\geq 50 - < 250$	1,036	0,573	1,873
$\geq 250 - < 500$	1,034	0,528	2,024
$\geq 500 - < 1000$	1,293	0,762	2,192
≥ 1000	1,377	0,774	2,449

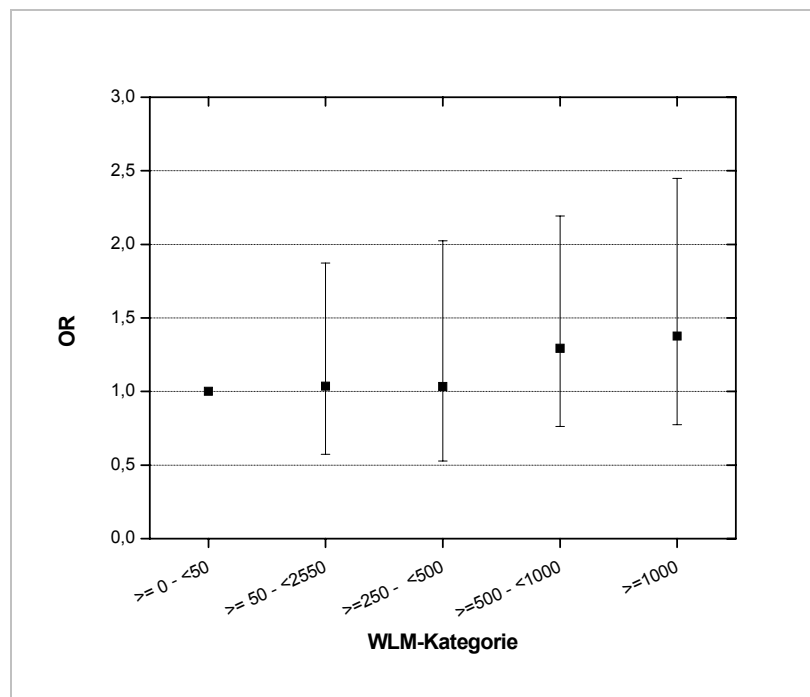


Abbildung 34 Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lebertumor in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: Wismutbeschäftigte $\geq 0 - < 50$ WLM. Bezugsgruppe: Todesursache HKL ohne Silikose oder Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie

Eine Auswertung mittels der logistischen Regression nur für die 32 „Silikotiker“ mit Lebertumor zeigt ebenfalls, dass kein Zusammenhang zwischen der Strahlenbelastung und dem Auftreten eines bösartigen Lebertumors besteht (\rightarrow Tabelle 68).

Tabelle 67 Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lebertumor bei „Silikotikern“ in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: Wismutbeschäftigte ≥ 50 - < 250 WLM. Bezugsgruppe: Todesursache HKL ohne Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie

WLM Kategorie	Odds Ratio	[95% Conf. Interval]	
≥ 50 - < 250	1	1	1
≥ 250 - < 500	1,357	0,357	5,162
≥ 500 - < 1000	0,761	0,211	2,742
≥ 1000	1,288	0,426	3,891

Auch eine Auswertung mittels der logistischen Regression unter Einbeziehung aller Fälle („Silikotiker“ und „Nicht-Silikotiker“), wobei zusätzlich die Silikose adjustiert wurde, zeigt ebenfalls, dass kein Zusammenhang zwischen der Strahlenbelastung und dem Auftreten eines bösartigen Lebertumors besteht (\rightarrow Tabelle 68). Als Kontrollfälle wurden jetzt alle Herz-Kreislauf-Erkrankungen ohne Vorliegen eines Lungentumors gewählt.

Tabelle 68 Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Lebertumor (alle Fälle) in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: Wismutbeschäftigte ≥ 0 - < 50 WLM. Bezugsgruppe: Todesursache HKL ohne Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie, Silikose

WLM Kategorie	Odds Ratio	[95% Conf. Interval]	
≥ 0 - < 50	1		
≥ 50 - < 250	1,052	0,603	1,834
≥ 250 - < 500	1,133	0,623	2,061
≥ 500 - < 1000	1,182	0,714	1,958
≥ 1000	1,449	0,870	2,414

Auch bei einer weiteren Aufteilung der WLM-Kategorie ≥ 1000 WLM entsprechend der Kategorie-Einteilung bei den Lungentumoren zeigt sich kein signifikantes OR. Lediglich die Vertrauensbereiche werden auf Grund der geringen Fallzahlen breiter. Werden als Kontrollfälle alle Herz-Kreislauf-Erkrankungen ohne Vorliegen eines Lungentumors und ohne Silikose gewählt, so dass nicht auf Silikose adjustiert werden kann, jedoch die Lebertumorfälle mit Silikose zusätzlich berücksichtigt, würde sich für die WLM-Kategorie ≥ 1000 WLM ein signifikantes OR von 2,52 (CI 1,55 – 4,10) ergeben.

Nach Jacobi III (Jacobi et al. 1995) soll zum Lebertumorrisiko in nicht unbedeutendem Maß auch die zugeführte Menge an langlebigen Radionukliden (LRN) beitragen. Deshalb wurde die Auswertung auch mit den Zufuhrwerten der LRN durchgeführt. Im Gegensatz zu Lungentumoren, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen der LRN-Kategorie und dem Lungentumorrisiko zeigen, ist dies bei Lebertumoren nicht der Fall (→ Tabelle 69, Abbildung 35, Tabelle 44, Abbildung 28).

Tabelle 69 Darstellung des OR für das Vorliegen eines primären bösartigen Lebertumors in Abhängigkeit von der Alpha-Kategorie. Referenz: nicht-exponierte Wismutbeschäftigte (Kollektiv 2). Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie

LRN Kategorie	Odds Ratio	[95% Conf. Interval]	
0	1		
<2,5	1,002	0,586	1,713
2,5 - 4	1,688	0,951	2,994
5 - 9	1,250	0,679	2,300
>=10	1,101	0,620	1,953

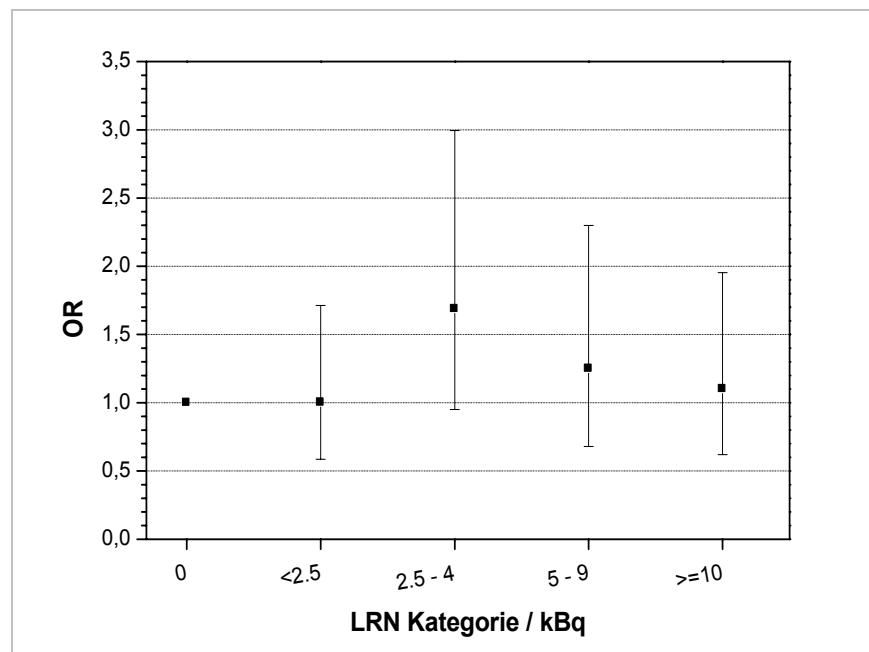


Abbildung 35 Darstellung des OR für das Vorliegen eines primären bösartigen Lebertumors in Abhängigkeit von der Alpha-Kategorie. Referenz: nicht-exponierte Wismutbeschäftigte (Kollektiv 2). Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie

Alle Auswertungen deuten darauf hin, dass kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der Höhe der Strahlenbelastung (WLM bzw. LRN) und dem Auftreten eines Lebertumors bei den Wismutbeschäftigten besteht. Auf Grund der geringen Fallzahl in allen Gruppen muss eine weitere Interpretation den Ergebnissen der laufenden epidemiologischen Kohortenstudie vorbehalten bleiben.

II.3.1.5.6 Tumoren der oberen Atemwege (Rachen, Hals-Nasen-Kehlkopf)

Die Häufigkeiten für das Vorliegen eines Rachen-, Hals-, Nasen- oder Kehlkopftumors nach Angabe im Sektionsbericht in Abhängigkeit vom Auswertekollektiv und den WLM-Kategorien ist zusammenfassend in Tabelle 70 dargestellt. Ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die relative Häufigkeit zeigt sich in den Kollektiven nicht. Auch bei Berücksichtigung der WLM-Kategorien kann ein Unterschied, insbesondere aber auch eine Dosisabhängigkeit, nicht dargestellt werden.

Tabelle 70 Häufigkeit des Vorliegens eines Rachen-, Hals-, Nasen- oder Kehlkopftumors (inkl. Doppeltumoren) nach Angaben im Sektionsbericht in Abhängigkeit vom Kollektiv und den WLM-Kategorien für die exponierten Wismutbeschäftigten

Kollektiv	Rachen-, Hals-, Nasen- und Kehlkopftumoren				Total	
	nein		ja		N	%
	N	%	N	%		
Nicht Wismut	4336	99,50	22	0,50	4358	100,00
WLM 0	1973	99,30	14	0,70	1987	100,00
WLM > 0	12847	99,22	101	0,78	12926	100,00
Gesamt	19134	99,29	137	0,71	19271	100,00
WLM-Kategorie						
>= 0- <50	3760	99,21	30	0,79	3790	
>=50 - <250	2156	98,99	22	1,01	2178	
>=250 - <500	1712	99,25	13	0,75	1725	
>=500 - <1000	3312	99,31	23	0,69	3335	
>=1000	3858	99,31	27	0,69	3885	

Analog zur Auswertung der Lebertumoren wurden die Rachen-, Hals-, Nasen- und Kehlkopftumoren für „Nicht-Silikotiker“ separat ausgewertet. Als „Fälle“ wurden alle bösartigen Rachen-, Hals-, Nasen- und Kehlkopftumoren für die Wismutbeschäftigten und als „Kontrollen“ alle Herz-Kreislauf-Erkrankungen ohne Silikose herangezogen. Bei der gemeinsamen Auswertung aller Fälle wurden als

Kontrollen wiederum alle Herz-Kreislauf-Erkrankungen, auch mit Silikose, gewählt, wobei dann eine Adjustierung der silikotischen Erkrankung erfolgte.

Tabelle 71 und Abbildung 36 zeigen die Ergebnisse der logistischen Regression für „Nicht-Silikotiker“. Als Referenz (OR = 1) wurde die WLM-Kategorie $\geq 0 - < 50$ WLM gewählt. Die Auswertung ergibt keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der WLM-Kategorie und dem Auftreten eines bösartigen Rachen-, Hals-, Nasen- oder Kehlkopftumors, wie dies bereits in der deskriptiven Darstellung der Daten (\rightarrow Tabelle 70) gezeigt wurde.

Auf Grund der geringen Fallzahl in allen Gruppen muss eine weitere Interpretation den Ergebnissen der laufenden epidemiologischen Kohortenstudie vorbehalten bleiben.

Tabelle 71 Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Rachen-, Hals-, Nasen- oder Kehlkopf-Tumor für „Nicht-Silikotiker“ in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: Wismutbeschäftigte $\geq 0 - < 50$ WLM. Bezugsgruppe: Todesursache HKL ohne Silikose oder Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie

WLM Kategorie	Odds Ratio	[95% Conf. Interval]	
$\geq 0 - < 50$	1		
$\geq 50 - < 250$	1,586	0,885	2,843
$\geq 250 - < 500$	0,844	0,379	1,881
$\geq 500 - < 1000$	1,057	0,562	1,986
≥ 1000	1,131	0,564	2,266

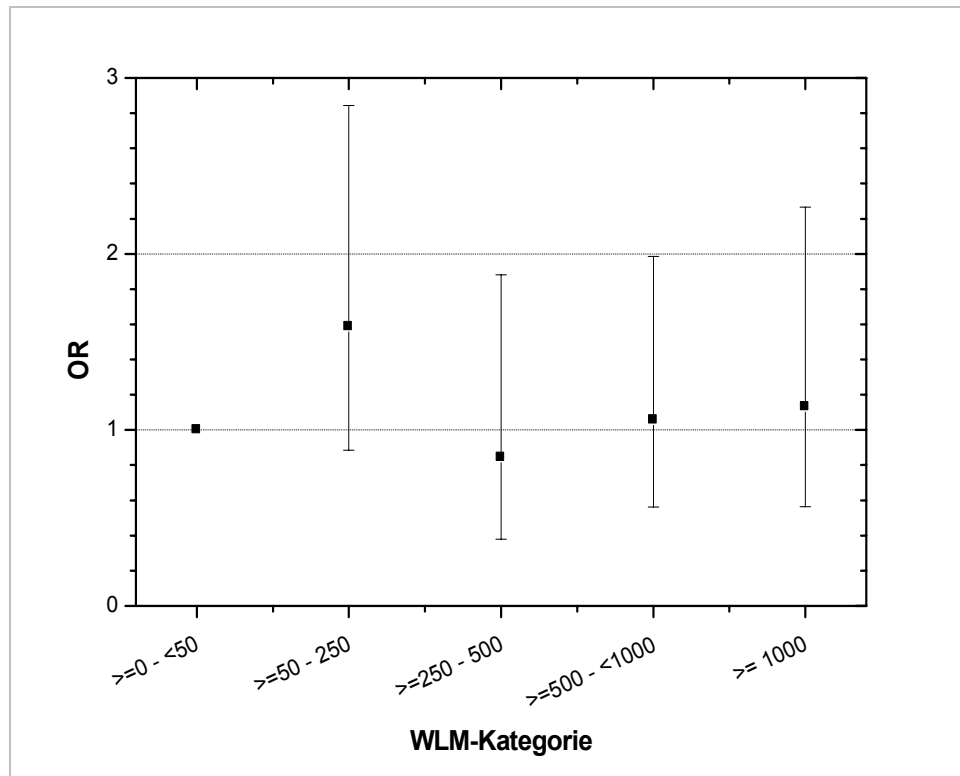


Abbildung 36 Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Rachen-, Hals-, Nasen- oder Kehlkopf-Tumors in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: Nicht-Wismutbeschäftigte. Bezugsgruppe: Todesursache HKL ohne Silikose oder Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie

Eine Auswertung mittels der logistischen Regression unter Einbeziehung der „Silikotiker“, wobei zusätzlich die Silikose adjustiert wurde, zeigt ebenfalls, dass kein Zusammenhang zwischen der Strahlenbelastung und dem Auftreten eines bösartigen Rachen-, Hals-, Nasen- oder Kehlkopftumors darzustellen ist (→ Tabelle 72). Als Kontrollfälle wurden jetzt alle Herz-Kreislauf-Erkrankungen ohne Vorliegen eines Lungentumors gewählt.

Tabelle 72 Darstellung des OR für die Sektionsdiagnose bösartiger Rachen-, Hals-, Nasen- oder Kehlkopftumor (alle Fälle) in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: Wismutbeschäftigte $\geq 0 - < 50$ WLM. Bezugsgruppe: Todesursache HKL ohne Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie, Silikose

WLM Kategorie	Odds Ratio	[95% Conf. Intervall]	
$\geq 0 - < 50$	1		
$\geq 50 - < 250$	1,269	0,718	2,244
$\geq 250 - < 500$	0,992	0,507	1,943
$\geq 500 - < 1000$	1,022	0,577	1,810
≥ 1000	1,192	0,668	2,129

Wie bei den Lebertumoren zeigt sich auch hier bei einer weiteren Aufteilung der WLM-Kategorie ≥ 1000 WLM kein signifikantes OR.

II.3.2. Pathologie

II.3.2.1. Referenzpathologie Lungentumoren

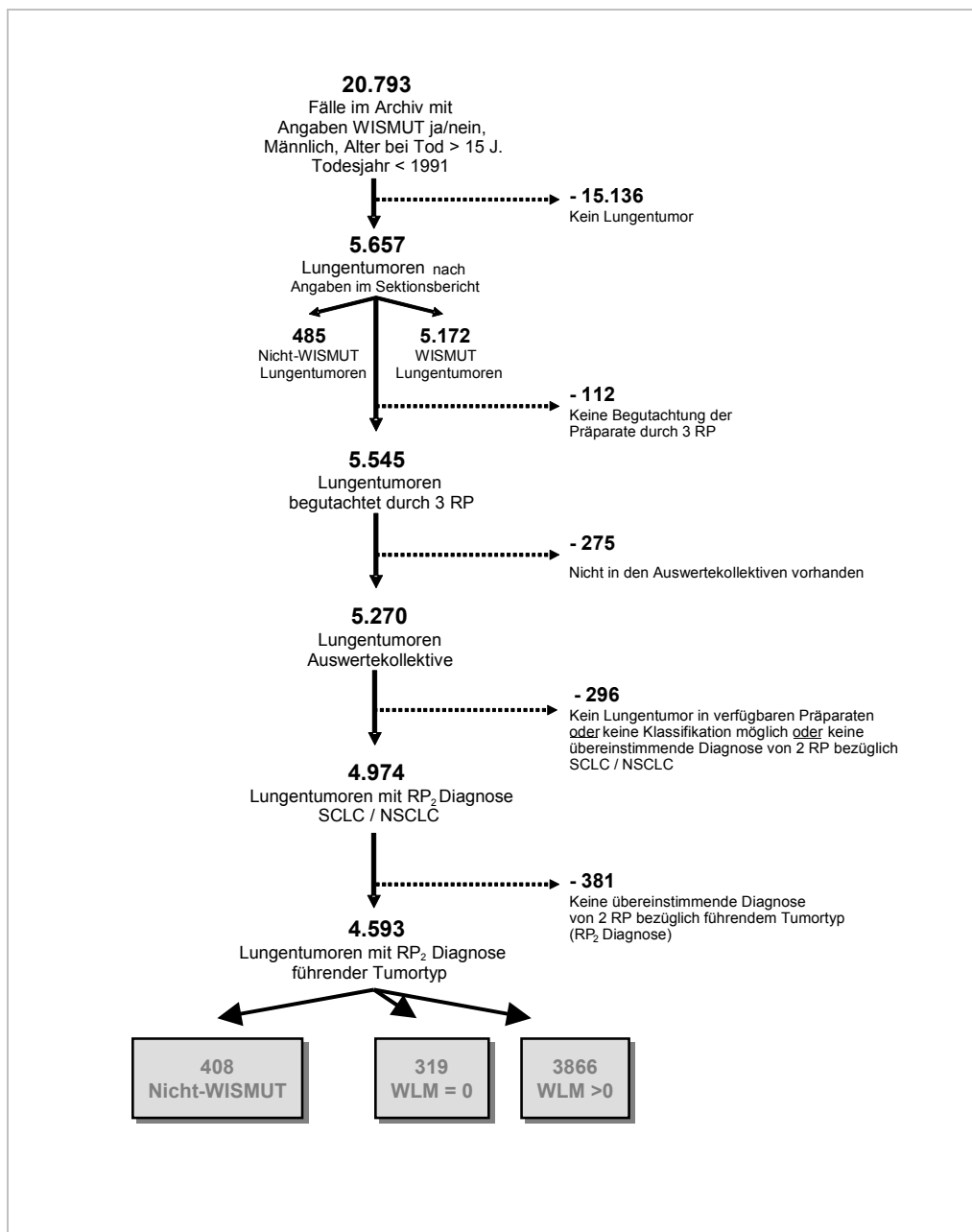


Abbildung 37 Übersicht der Auswertkollektive Referenzpathologie

Für die referenzpathologische Auswertung standen im Archiv insgesamt 20.793 Fälle von Männern mit Angaben zur Wismutbeschäftigung und einem Alter bei Tod > 15 Jahren zur Verfügung. Nach Angaben im Sektionsbericht lagen 5.657 Fälle mit einem primären bösartigen Lungentumor vor (5.172 Wismutbeschäftigte; 485 Nicht-Wismutbeschäftigte). Präparate von insgesamt 5.545 Sektionsfällen konnten durch 3 Referenzpathologen begutachtet werden. Bei 275 Fällen war eine klare Zuordnung zu den Auswertekollektiven (→ Abbildung 37) auf Grund widersprüchlicher Angaben in Bezug auf die Berufsanamnese nicht möglich.

In diesen 5.270 Fällen konnte auf der Basis der im Archiv zur Verfügung stehenden Präparate eine referenzpathologische Zuordnung zu einer Gruppe des führenden Tumortyps erfolgen. Diagnosen wurden als übereinstimmende referenzpathologische Diagnose (RP2 Diagnose) gewertet, wenn mindestens 2 Referenzpathologen unabhängig voneinander den führenden Tumortyp bzw. den führenden Subtyp angaben.

Die Diagnose wurde als RP3 Diagnose gewertet, wenn alle 3 Referenzpathologen den gleichen führenden Tumortyp bzw. den führenden Subtyp angegeben haben.

Die weitergehende Auswertung wurde nach den Parametern kleinzelliges Karzinom / nichtkleinzelliges Karzinom (4.974 Fälle mit RP2-Diagnose) und nach den Parametern kleinzelliges Karzinom / Adenokarzinom / Plattenepithelkarzinom (4.593 Fälle mit RP2-Diagnose) vorgenommen. Adenosquamöse und großzellige Karzinome wurden auf Grund der vergleichsweise nur geringen Fallzahlen bei der differenzierten Auswertung der Subtypen (kleinzelliges Karzinom, Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom) nicht berücksichtigt, bei der Auswertung der führenden Tumortypen (kleinzelliges Karzinom vs. nichtkleinzelliges Karzinom) aber der Gruppe der nichtkleinzelligen Karzinome zugeordnet. Andere seltene primäre bösartige Lungentumoren (z. B. Karzinoidtumoren, Karzinome mit pleomorphen sarkomatoiden Strukturen, pulmonale Blastome) wurden auf Grund der insgesamt nur sehr geringen Fallzahl nicht differenziert ausgewertet.

II.3.2.1.1 WHO / IASLC Klassifikation der Lungentumoren

Während des laufenden Projekts wurde von Seiten der WHO / IASLC eine aktualisierte Klassifikation für Lungentumoren veröffentlicht (Travis et al. 1999). In Bezug auf die referenzpathologische Klassifikation bösartiger Lungentumoren wurde

geprüft, inwieweit der Datenbestand, der auf der Basis der zweiten revidierten WHO-Klassifikation für Lungentumoren erfasst wurde, auf die 1999 veröffentlichte dritte revidierte Version umgesetzt werden kann.

Nach Überprüfung der genutzten Detailtypisierungen mit der neuen WHO-Klassifikation ergab sich, dass alle auf der Basis der 2. WHO-Klassifikation genutzten Typisierungen auch in der 3. WHO-Klassifikation Anwendung finden. Eine Nach- oder Umklassifikation der referenzpathologischen Daten wurde somit für eine Auswertung auf Basis der 3. WHO-Klassifikation nicht notwendig.

II.3.2.1.2 Vergleich Referenzbefunde

Tabelle 73 - Tabelle 80 fassen die wichtigsten referenzpathologischen Daten sowohl im Hinblick auf die Diagnose des führenden Tumortyps (Adenokarzinom, großzelliges Karzinom, kleinzelliges Karzinom, Plattenepithelkarzinom, adenosquamöses Karzinom, sonstiges Karzinom) als auch im Hinblick auf die Differenzierung nach kleinzelligen und nichtkleinzelligen Karzinomen zusammen.

Tabelle 73 gibt zunächst einen zusammenfassenden Überblick der Einzeldiagnosen der drei Referenzpathologen sowie der übereinstimmenden Diagnosen von 2 (RP2) bzw. 3 (RP3) Referenzpathologen in Bezug auf den führenden histomorphologischen Tumortyp. Auffällig ist eine vergleichsweise hohe Zahl diagnostizierter Adenokarzinome des Referenzpathologen 1 bei gleichzeitig im Vergleich zu den anderen Pathologen erniedrigter Zahl diagnostizierter Plattenepithelkarzinome.

Die zusammenfassende Darstellung der Einzeldiagnosen der drei Referenzpathologen sowie der übereinstimmenden Diagnosen von 2 (RP2) bzw. 3 (RP3) Referenzpathologen in Bezug auf die Differenzierung der Diagnosen kleinzelliges Karzinom vs. nichtkleinzelliges Karzinom (→ Tabelle 77) weist in Bezug auf die Referenzbefunde im Vergleich zur Angabe des führenden Tumortyps eine deutlich höhere Diagnoseübereinstimmung auf.

Tabelle 73 Zusammenfassung der Referenzdiagnosen (Pathologie 1 - 3) sowie der RP2- und RP3- Diagnosen in Bezug auf den führenden Tumortyp

Tumortyp	Pathologie 1		Pathologie 2		Pathologie 3		RP2	RP3
	N	%	N	%	N	%	N	N
Adeno Ca	2040	38,71	1187	22,52	1177	22,33	1350	676
Grosszeller	24	0,46	125	2,37	15	0,28	18	3
Kleinzeller	1728	32,79	1869	35,46	1934	36,70	1827	1438
Plattenepithel	929	17,63	1377	26,13	1812	34,38	1416	647
Sonstige	51	0,97	135	2,56	110	2,09	47	14
adenosquam,	293	5,56	153	2,90	45	0,85	41	1
unklar/kein CA	205	3,89	424	8,05	177	3,36	175	102
Keine 2							396	
Keine 3								2389
Gesamt	5270	100,00	5270	100,00	5270	100,00	5270	5270

Tabelle 74 Vergleichende Darstellung der Referenzdiagnosen der Pathologie 1 und Pathologie 2 in Bezug auf den führenden Tumortyp

Pathologie 1	Pathologie 2							Total
	Adeno Ca	Grosszeller	Kleinzeller	Platten-epi. Ca	Sonstige	Adeno-squam.	Unklar / kein CA	
Adeno Ca	953	82	273	457	39	66	170	2040
Grosszeller	5	11	1	6	0	0	1	24
Kleinzeller	116	1	1500	12	41	4	54	1728
Platten-epi. Ca	66	20	50	685	23	46	39	929
Sonstige	8	2	9	9	16	0	7	51
Adeno-squam.	24	3	9	198	14	36	9	293
Unklar / kein CA	15	6	27	10	2	1	144	205
Total	1187	125	1869	1377	135	153	424	5270

Tabelle 75 Vergleichende Darstellung der Referenzdiagnosen der Pathologie 1 und Pathologie 3 in Bezug auf den führenden Tumortyp

Pathologie 1	Pathologie 3							Total
	Adeno Ca	Gross-zeller	Klein-zeller	Platten-epi. Ca	Sonstige	Adeno-squam.	Unklar / kein CA	
Adeno Ca	1014	6	267	645	41	31	36	2040
Gross-zeller	12	5	1	5	1	0	0	24
Klein-zeller	63	1	1608	27	20	0	9	1728
Platten-epi. Ca	31	2	15	839	21	7	14	929
Sonstige	14	0	7	10	16	0	4	51
Adeno-squam.	23	1	4	253	5	4	3	293
Unklar / kein CA	20	0	32	33	6	3	111	205
Total	1177	15	1934	1812	110	45	177	5270

Tabelle 76 Vergleichende Darstellung der Referenzdiagnosen der Pathologie 2 und Pathologie 3 in Bezug auf den führenden Tumortyp

Pathologie 2	Pathologie 3							Total
	Adeno Ca	Gross-zeller	Klein-zeller	Platten-epi. Ca	Sonstige	Adeno-squam.	Unklar / kein CA	
Adeno Ca	735	3	187	202	21	24	15	1187
Gross-zeller	68	8	3	38	6	1	1	125
Klein-zeller	117	1	1595	121	16	2	17	1869
Platten-epi. Ca	115	0	30	1186	16	13	17	1377
Sonstige	15	1	41	32	43	0	3	135
Adeno-squam.	17	0	7	124	2	3	0	153
Unklar / kein CA	110	2	71	109	6	2	124	424
Total	1177	15	1934	1812	110	45	177	5270

Tabelle 77 Zusammenfassung der Referenzdiagnosen (Pathologie 1 - 3) sowie der RP2- und RP3- Diagnosen in Bezug auf die Diagnose kleinzelliges Karzinom vs. nichtkleinzelliges Karzinom

Tumortyp	Pathologie 1		Pathologie 2		Pathologie 3		RP2	RP3
	N	%	N	%	N	%	N	N
Sonstige / Unklar / kein CA	256	4,86	559	10,61	287	5,45	296	1369
Nicht kleinzeller	3286	62,35	2842	53,93	3049	57,86	3147	2463
Kleinzeller	1728	32,79	1869	35,46	1934	36,70	1827	1438
Gesamt	5270	100,00	5270	100,00	5270	100,00	5270	5270

Tabelle 78 Vergleichende Darstellung der Referenzdiagnosen der Pathologie 1 und Pathologie 2 in Bezug auf die Diagnose kleinzelliges Karzinom vs. nichtkleinzelliges Karzinom

Pathologie 1	Pathologie 2			Gesamt
	Unklar / kein CA	Nicht-Kleinzeller	Kleinzeller	
Sonstige / unklar / kein CA	169	51	36	256
Nichtkleinzeller	295	2658	333	3286
Kleinzeller	95	133	1500	1728
Gesamt	559	2842	1869	5270

Tabelle 79 Vergleichende Darstellung der Referenzdiagnosen der Pathologie 1 und Pathologie 3 in Bezug auf die Diagnose kleinzelliges Karzinom vs. nichtkleinzelliges Karzinom

Pathologie 1	Pathologie 3			Gesamt
	Unklar / kein CA	Nicht-Kleinzeller	Kleinzeller	
Sonstige / unklar / kein CA	137	80	39	256
Nichtkleinzeller	121	2878	287	3286
Kleinzeller	29	91	1608	1728
Gesamt	287	3049	1934	5270

Tabelle 80 Vergleichende Darstellung der Referenzdiagnosen der Pathologie 2 und Pathologie 3 in Bezug auf die Diagnose kleinzelliges Karzinom vs. nichtkleinzelliges Karzinom

Pathologie 2	Pathologie 3			Gesamt
	Unklar / kein CA	Nicht-Kleinzeller	Kleinzeller	
Sonstige / unklar / kein CA	176	271	112	559
Nichtkleinzeller	78	2537	227	2842
Kleinzeller	33	241	1595	1869
Gesamt	287	3049	1934	5270

II.3.2.1.3 Auswertung führender Tumortyp

II.3.2.1.3.1 Basisdaten

Eine weitergehende Auswertung der referenzpathologischen Befunde wurde nur unter Berücksichtigung der führenden histomorphologischen Tumortypen (kleinzelliges Karzinom, Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom) vorgenommen, da die übrigen, durch die Referenzpathologen gesicherten primären bösartigen Lungentumoren zahlenmäßig zu vernachlässigen waren (→ Tabelle 73).

Tabelle 81 fasst für die führenden Tumortypen in Abhängigkeit von den untersuchten Kollektiven das Alter bei Tod zusammen. Unabhängig vom betrachteten Kollektiv versterben Patienten mit einem kleinzelligen Karzinom früher als Patienten mit einem nichtkleinzelligen Karzinom. Ebenso versterben Patienten mit einem Adenokarzinom unabhängig vom untersuchten Kollektiv früher als Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom.

Eine varianzanalytische Betrachtung des Sterbealters in Abhängigkeit von Lungentumortyp, Auswertekollektiv und Geburtsjahrgangskategorie zeigt neben des starken Einflusses des Geburtsjahrgangs auf das Sterbealter, dass auch der führende Tumortyp mit $p < 0,001$ bei fehlender Wechselwirkung zu berücksichtigen ist.

Tabelle 81 Zusammenstellung des Alters bei Tod in Abhängigkeit vom führenden histomorphologischen Tumortyp und vom Kollektiv (RP2-Diagnose)

Tumortyp	Nicht Wismut		WLM 0		WLM > 0		
	N	Alter-Tod	N	Alter-Tod	N	Alter-Tod	WLM
Kleinzeller	139	65,0	113	66,1	1575	60,6	841
Adeno Ca	150	66,5	110	66,7	1090	62,3	732
Plattenepi. Ca	119	68,4	96	69,3	1201	63,9	850
Total	408		319		3866		813

Tabelle 82 fasst für das Kollektiv exponierter Wismut-Beschäftigter (Kollektiv 3) relevante Expositionsdaten in Abhängigkeit vom führenden histomorphologischen Tumortyp zusammen. Bei kleinzelligen Karzinomen und Plattenepithelkarzinomen liegt eine annähernd gleich hohe mittlere WLM-Belastung vor (ca. 850 WLM). Verstorbene exponierte Wismutbeschäftigte mit einem Adenokarzinom weisen dagegen nur eine mittlere WLM-Belastung von 732 WLM auf. Die Expositionsdauer unterscheidet sich im Bezug auf die führenden histomorphologischen Tumortypen nur unwesentlich. Die Latenzzeit zwischen Ende der Exposition und dem Tod (→ Abbildung 15) liegt für kleinzellige Karzinome bei 14 Jahren, für nichtkleinzellige Karzinome bei rund 17 Jahren. Unter Berücksichtigung der annähernd gleichen Expositionsdauer unterscheidet sich damit auch die mittlere Zeit zwischen Beginn der Exposition und dem Tod. Für kleinzellige Karzinome wird hier im Mittel eine Zeitspanne von rund 27 Jahren, für nichtkleinzellige Karzinome im Mittel eine Spanne von rund 29 Jahren beobachtet. Das Alter bei Beginn der Wismuttätigkeit und das Alter bei Beginn der Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen unterscheidet sich für die führenden histomorphologischen Tumortypen nur unwesentlich.

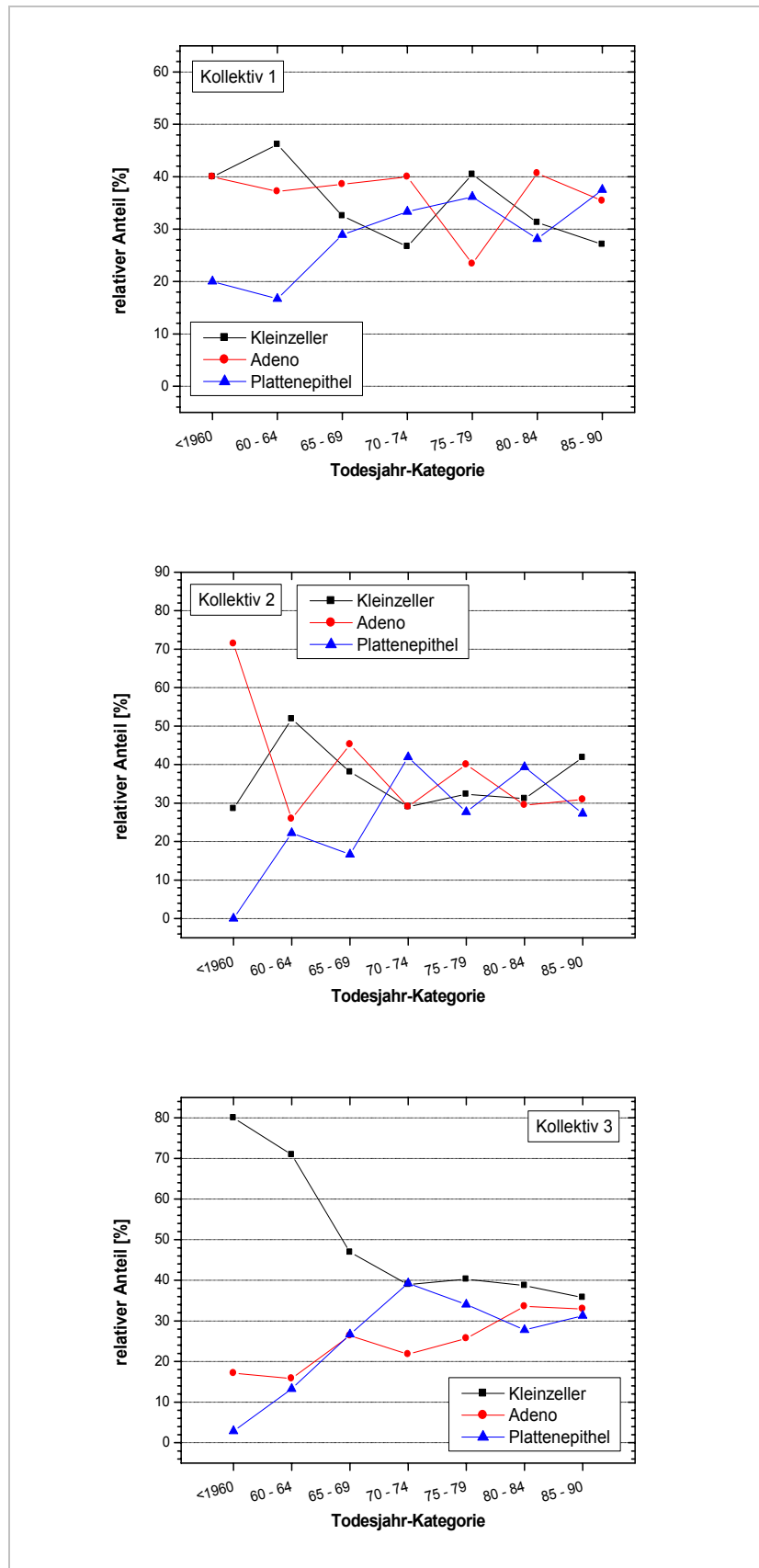


Abbildung 38 Darstellung der relativen Anteile der führenden histomorphologischen Tumortypen zueinander in Abhängigkeit von der Sterbejahr-Kategorie und dem Kollektiv

Tabelle 84 Darstellung der ORs für das Vorliegen der führenden Lungentumortypen im **Kollektiv 1** (nicht Wismutbeschäftigte) in Abhängigkeit vom Sterbejahr. Referenz: <1965. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie

Sterbejahr	Kleinzeller	Adeno Ca.	Plattenepi. Ca.
< 1965	1	1	1
1965 – 1969	0,756 <i>0,452 - 1,264</i>	1,042 <i>0,626 - 1,734</i>	1,675 <i>0,869 - 3,230</i>
1970 – 1974	0,758 <i>0,454 - 1,267</i>	1,296 <i>0,798 - 2,107</i>	2,250 <i>1,209 - 4,189</i>
1975 – 1979	1,322 <i>0,731 - 2,390</i>	0,830 <i>0,405 - 1,699</i>	2,765 <i>1,338 - 5,714</i>
1980 – 1984	1,019 <i>0,486 - 2,135</i>	1,485 <i>0,746 - 2,955</i>	2,288 <i>0,968 - 5,407</i>
1985 - 1990	0,977 <i>0,501 - 1,905</i>	1,426 <i>0,763 - 2,665</i>	3,452 <i>1,685 - 7,073</i>

Tabelle 85 Darstellung der ORs für das Vorliegen der führenden Lungentumortypen im **Kollektiv 2** (nicht exponierte Wismutbeschäftigte) in Abhängigkeit vom Sterbejahr. Referenz: <1965. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie

Sterbejahr	Kleinzeller	Adeno Ca.	Plattenepi. Ca.
< 1965	1	1	1
1965 – 1969	1,020 <i>0,480 - 2,169</i>	1,578 <i>0,723 - 3,444</i>	1,175 <i>0,377 - 3,660</i>
1970 – 1974	0,942 <i>0,453 - 1,961</i>	1,195 <i>0,545 - 2,621</i>	3,213 <i>1,257 - 8,215</i>
1975 – 1979	1,173 <i>0,570 - 2,414</i>	1,813 <i>0,857 - 3,837</i>	2,250 <i>0,844 - 5,994</i>
1980 – 1984	1,145 <i>0,544 - 2,412</i>	1,328 <i>0,595 - 2,962</i>	2,982 <i>1,140 - 7,797</i>
1985 - 1990	1,589 <i>0,763 - 3,310</i>	1,394 <i>0,611 - 3,182</i>	2,107 <i>0,760 - 5,846</i>

Tabelle 86 Darstellung der ORs für das Vorliegen der führenden Lungentumortypen im **Kollektiv 3** (exponierte Wismutbeschäftigte) in Abhängigkeit vom Sterbejahr. Referenz: <1965. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, WLM-Kategorie

Sterbejahr	Kleinzeller	Adeno Ca.	Plattenepi. Ca.
< 1965	1	1	1
1965 – 1969	0,921 <i>0,670 - 1,267</i>	2,321 <i>1,460 - 3,691</i>	3,099 <i>1,837 - 5,227</i>
1970 – 1974	0,898 <i>0,674 - 1,198</i>	2,158 <i>1,397 - 3,333</i>	4,840 <i>2,985 - 7,847</i>
1975 – 1979	1,118 <i>0,847 - 1,476</i>	3,027 <i>1,986 - 4,613</i>	4,796 <i>2,970 - 7,744</i>
1980 – 1984	1,192 <i>0,900 - 1,577</i>	4,316 <i>2,839 - 6,561</i>	4,261 <i>2,624 - 6,920</i>
1985 – 1990	0,942 <i>0,712 - 1,247</i>	3,335 <i>2,198 - 5,059</i>	3,613 <i>2,236 - 5,839</i>

In Tabelle 84 bis Tabelle 86 sind die Detail-Ergebnisse der logistischen Regression für die einzelnen führenden histomorphologischen Tumortypen in Abhängigkeit des Sterbejahres für die einzelnen Kollektive dargestellt. Abbildung 39 fasst die Ergebnisse zusammen. Die Sterbejahre vor 1960 und 1960-64 wurden wegen der geringen Fallzahlen zusammengefasst.

Entgegen der primären Annahme eines erhöhten OR für kleinzellige Karzinome in den frühen Jahren im Vergleich zu Adeno- und Plattenepithelkarzinomen, die man grundsätzlich aus Abbildung 38 ableiten könnte, zeigen die Ergebnisse, dass für kleinzellige Karzinome das OR nicht signifikant von der Sterbejahr-Kategorie abhängt. Auffällig ist aber, dass für Plattenepithelkarzinome und für Adenokarzinome das OR für Verstorbene in den Jahren nach 1965 signifikant erhöht ist. Für das Plattenepithelkarzinom gilt dies auch bei Nicht-Wismutbeschäftigten. Damit resultiert der in Abbildung 38 dargestellte vergleichsweise erhöhte relative Anteil kleinzelliger Karzinome in den frühen Sterbejahren mit hoher Wahrscheinlichkeit aus einer in diesen Jahren erniedrigten Zahl an Plattenepithelkarzinomen.

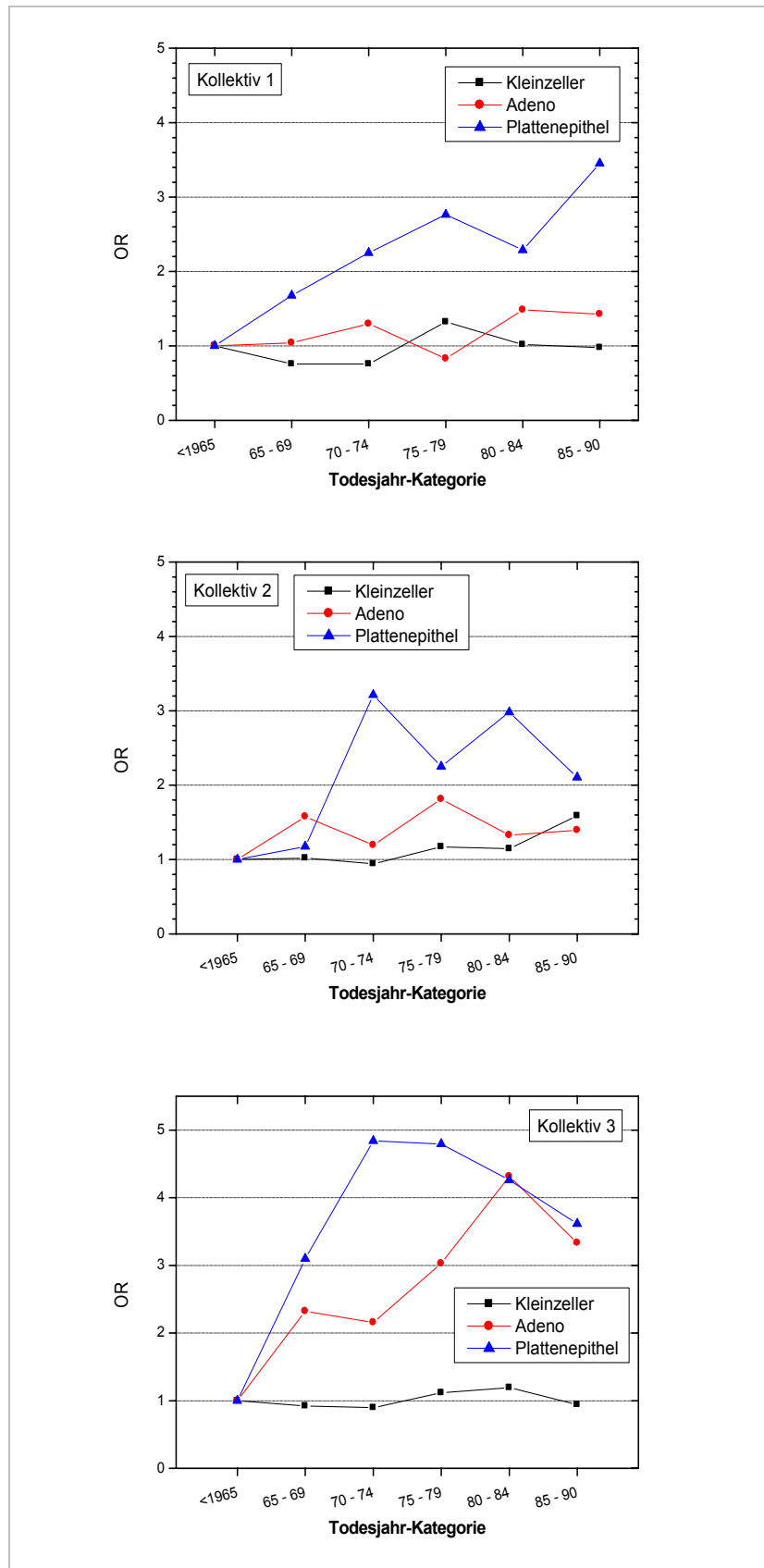


Abbildung 39 Darstellung der ORs für die führenden histomorphologischen Tumortypen in Abhängigkeit von der Sterbejahr-Kategorie und dem Kollektiv. Referenz: Sterbejahr vor 1965

Da die exponierten Wismutbeschäftigten bei Arbeitsaufnahme etwa gleich alt waren (→ Tabelle 16) und 92% die Tätigkeit vor 1955 aufgenommen haben, sollte sich der Verlauf des relativen Anteils der führenden Tumortypen auch unter Bezug auf die Latenzzeit widerspiegeln.

II.3.2.1.3.3 Führender Tumortyp und Latenzzeit Expositionsbeginn - Tod

In Tabelle 87 und Tabelle 88 sind die Verhältnisse der führenden histomorphologischen Tumortypen in Abhängigkeit der Latenzzeit vom Beginn der Exposition bzw. der Arbeitsaufnahme bis zum Tod für die Wismutbeschäftigten dargestellt. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Zeitraum vom Belastungsbeginn bis zum Auftreten des Lungentumors für die führenden histomorphologischen Tumortypen unterschiedlich ist.

Tabelle 87 Übersicht der absoluten Anzahl der führenden histomorphologischen Tumortypen in Abhängigkeit von der Wismutbeginn-Latenzzeit-Kategorie (Kollektiv 2; Wismutbeschäftigte ohne Exposition; WLM = 0). Bezugsgruppe: Herz-Kreislauf-Erkrankungen ohne Silikose

Latenzzeit Wismut- beginn –Tod (Jahre)	Plattenepithel Ca		Adeno Ca		Kleinzeller		Bezugs- gruppe N
	N	%	N	%	N	%	
0-9,9	3	25,00	7	58,33	2	16,67	45
10-14,9	7	17,07	12	29,27	22	53,66	87
15-19,9	12	26,67	18	40,00	15	33,33	109
20-24,9	16	30,19	22	41,51	15	28,30	106
25-29,9	23	32,86	20	28,57	27	38,57	105
30-34,9	21	41,18	14	27,45	16	31,37	79
≥=35	14	29,79	17	36,17	16	34,04	58
Total	96	30,09	110	34,48	113	35,42	589

Tabelle 88 Übersicht der absoluten Anzahl der führenden histomorphologischen Tumortypen in Abhängigkeit von der Expositionsbeginn-Latenzzeit-Kategorie (Kollektiv 3 exponierte Wismutbeschäftigte; WLM > 0). Bezugsgruppe: Herz-Kreislauf-Erkrankungen ohne Silikose

Latenzzeit Expositions- beginn – Tod (Jahre)	Plattenepithel Ca		Adeno Ca		Kleinzeller		Bezugs- gruppe N
	N	%	N	%	N	%	
0-9,9	4	9,76	12	29,27	25	60,98	83
10-14,9	24	12,63	30	15,79	136	71,58	160
15-19,9	85	24,78	88	25,66	170	49,56	226
20-24,9	220	35,43	133	21,42	268	43,16	377
25-29,9	305	34,94	237	27,15	331	37,92	425
30-34,9	265	30,29	294	33,60	316	36,11	407
>=35	298	32,29	296	32,07	329	35,64	430
Total	1201	31,07	1090	28,19	1575	40,74	2108

Mit einem Fall-Kontroll-Ansatz wurde für die drei führenden histomorphologischen Tumortypen überprüft, ob eine Abhängigkeit vom Zeitraum des Beginns der Belastung bis zum Tod besteht. Auf Basis der RP2-Diagnose standen für die Auswertung in den Kollektiven 2 und 3 Verstorbene mit 1.688 kleinzelligen Karzinomen, 1.200 Verstorbene mit einem Adenokarzinom, 1.297 Verstorbene mit einem Plattenepithelkarzinom (→ Tabelle 87 und Tabelle 88) und 2.697 Verstorbene in der Bezugsgruppe (Herz-Kreislauf-Erkrankungen ohne Silikose) zur Verfügung. Für die Wismutbeschäftigten ohne Belastung wurde als Zeitraum der Beginn der Beschäftigung bis zum Tod gewählt.

In der Literatur wird die Latenzzeit zur Manifestation eines soliden Tumors nach einer Strahlenexposition mit 10 bis 15 Jahren angegeben. Aus diesem Grund und auch auf Grund der geringen Zellenbesetzung in der Latenzzeit-Kategorie 0-10 Jahre wurde als Referenzgruppe der Zeitraum 10 - 15 Jahre (OR = 1) nach Beginn der Exposition bzw. Wismutbeginn gewählt. Als „Kontrolle“ wurden Verstorbene ohne Silikose und ohne Lungentumor mit der führenden Todesursache Herz-Kreislauf-Erkrankung herangezogen.

In Tabelle 89 - Tabelle 91 sind die Detail-Ergebnisse der Auswertung für die einzelnen führenden histomorphologischen Tumortypen für das Kollektiv 3 dargestellt. Abbildung 40 fasst die Ergebnisse zusammen. Entgegen der primären

Annahme eines erhöhten OR für kleinzellige Karzinome in den frühen Jahren im Vergleich zu Adeno- und Plattenepithelkarzinomen, die man grundsätzlich aus Abbildung 38 für das Kollektiv 3 ableiten könnte, zeigt die Auswertung, dass für kleinzellige Karzinome das OR adjustiert für die Todesalter-Kategorie und die WLM-Kategorie nicht signifikant von der Latenzzeit-Kategorie abhängt. Auffällig ist aber, dass für Plattenepithelkarzinome und für Adenokarzinome ein deutlicher Anstieg des OR in Abhängigkeit der Latenzzeitkategorie zu beobachten ist. Damit resultiert der in Abbildung 38 dargestellte vergleichsweise erhöhte relative Anteil kleinzelliger Karzinome in den frühen Sterbejahren im Kollektiv 3 mit hoher Wahrscheinlichkeit aus einer in diesen Jahren erniedrigten Zahl an Plattenepithelkarzinomen.

Tabelle 89 Darstellung des OR für das Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms im **Kollektiv 3** (exponierte Wismutbeschäftigte) in Abhängigkeit von der Expositionsbeginn-Latenzzeit-Kategorie (ELK). Referenz: ELK = 10-14,9 Jahre. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, WLM-Kategorie

Expositionsbeginn Latenzzeit	Odds Ratio	[95% Conf. Interval]	
0-9,9	0,510	0,169	1,536
10-14,9	1		
15-19,9	1,435	0,777	2,651
20-24,9	1,950	1,020	3,727
25-29,9	2,964	1,503	5,844
30-34,9	4,038	1,967	8,288
>=35	6,183	2,882	13,266

Tabelle 90 Darstellung des OR für das Vorliegen eines Adenokarzinoms im **Kollektiv 3** (exponierte Wismutbeschäftigte) in Abhängigkeit von der Expositionsbeginn-Latenzzeit-Kategorie (ELK). Referenz: ELK = 10-14,9 Jahre. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, WLM-Kategorie

Expositionsbeginn Latenzzeit	Odds Ratio	[95% Conf. Interval]	
0-9,9	1,025	0,495	2,124
10-14,9	1		
15-19,9	1,419	0,818	2,463
20-24,9	1,336	0,740	2,412
25-29,9	2,045	1,107	3,778
30-34,9	2,550	1,343	4,843
>=35	3,075	1,557	6,075

Tabelle 91 Darstellung des OR für das Vorliegen eines kleinzelligen Karzinoms im **Kollektiv 3** (exponierte Wismutbeschäftigte) in Abhängigkeit von der Expositionsbeginn-Latenzzeit-Kategorie (ELK). Referenz: ELK = 10-14,9 Jahre. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, WLM-Kategorie

Expositionsbeginn Latenzzeit	Odds Ratio	[95% Conf. Interval]	
0-9,9	0,492	0,293	0,827
10-14,9	1		
15-19,9	0,808	0,551	1,184
20-24,9	0,672	0,437	1,033
25-29,9	0,585	0,371	0,922
30-34,9	0,560	0,344	0,911
>=35	0,690	0,407	1,169

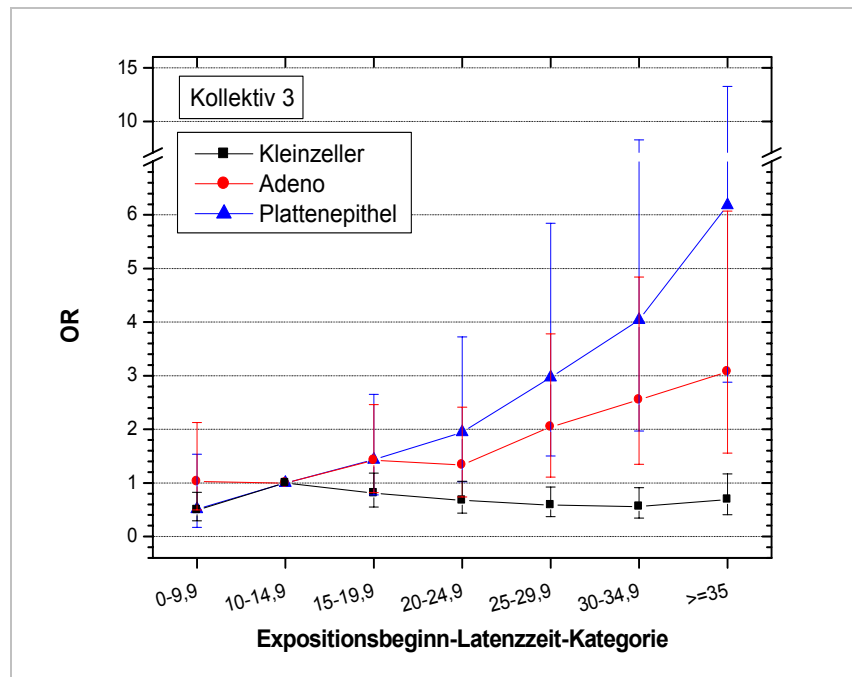


Abbildung 40 Darstellung des OR für das Vorliegen eines bestimmten führenden histomorphologischen Tumortyps im Kollektiv 3 (exponierte Wismutbeschäftigte) in Abhängigkeit von der Expositionsbeginn-Latenzzeit-Kategorie (ELK). Referenz: ELK = 10-14,9 Jahre. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, WLM-Kategorie

Für das Kollektiv 2 kann eine signifikante Korrelation zwischen einem führenden histomorphologischen Tumortyp und der Wismutbeginn-Latenzzeit-Kategorie nicht abgeleitet werden (→ Tabelle 92 - Tabelle 94, → Abbildung 41).

Tabelle 92 Darstellung des OR für das Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms im **Kollektiv 2** (Wismutbeschäftigte ohne Exposition) in Abhängigkeit von der Wismutbeginn-Latenzzeit-Kategorie (WLK). Referenz: WLK = 10-14,9 Jahre. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, WLM-Kategorie

Wismutbeginn Latenzzeit	Odds Ratio	[95% Conf. Interval]	
0-9,9	0,824	0,201	3,370
10-14,9	1		
15-19,9	1,092	0,375	3,184
20-24,9	0,927	0,294	2,920
25-29,9	1,876	0,598	5,881
30-34,9	2,694	0,798	9,095
>=35	3,358	0,852	13,236

Tabelle 93 Darstellung des OR für das Vorliegen eines Adenokarzinoms im **Kollektiv 2** (Wismutbeschäftigte ohne Exposition) in Abhängigkeit von der Wismutbeginn-Latenzzeit-Kategorie (WLK). Referenz: WLK = 10-14,9 Jahre. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, WLM-Kategorie

Wismutbeginn Latenzzeit	Odds Ratio	[95% Conf. Interval]	
0-9,9	1,193	0,436	3,262
10-14,9	1		
15-19,9	1,039	0,439	2,459
20-24,9	1,493	0,575	3,872
25-29,9	1,136	0,408	3,165
30-34,9	1,443	0,473	4,406
>=35	3,869	1,065	14,056

Tabelle 94 Darstellung des OR für das Vorliegen eines kleinzelligen Karzinoms im **Kollektiv 2** (Wismutbeschäftigte ohne Exposition) in Abhängigkeit von der Wismutbeginn-Latenzzeit-Kategorie (WLK). Referenz: WLK = 10-14,9 Jahre. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, WLM-Kategorie

Wismutbeginn Latenzzeit	Odds Ratio	[95% Conf. Interval]	
0-9,9	0,175	0,039	0,781
10-14,9	1		
15-19,9	0,544	0,246	1,201
20-24,9	0,627	0,245	1,603
25-29,9	1,231	0,482	3,143
30-34,9	0,893	0,314	2,537
>=35	1,003	0,317	3,176

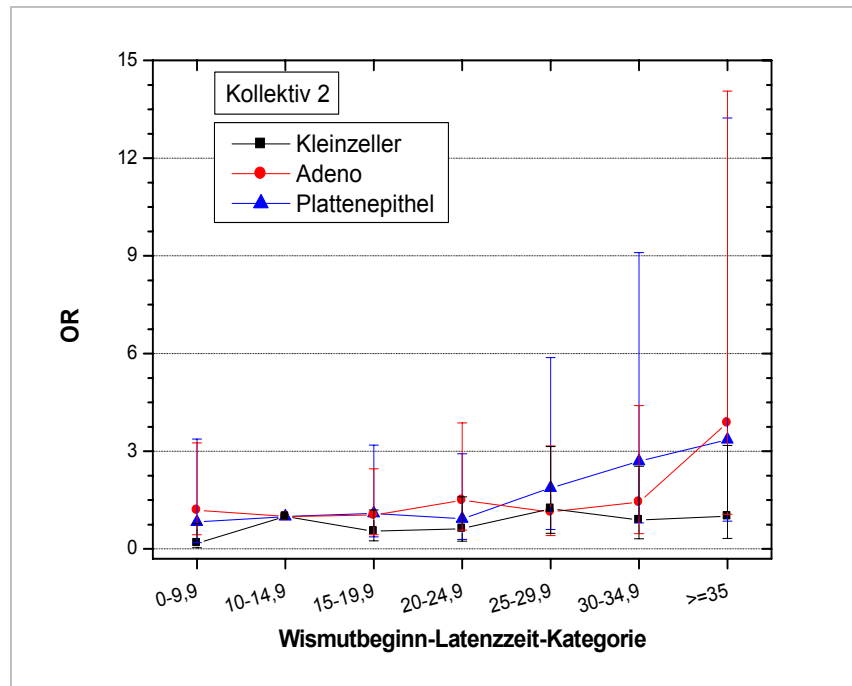


Abbildung 41 Darstellung des OR für das Vorliegen eines bestimmten führenden histomorphologischen Tumortyps im Kollektiv 2 (Wismutbeschäftigte ohne Exposition) in Abhängigkeit von der Wismutbeginn-Latenzzeit-Kategorie (WLK). Referenz: WLK = 10-14,9 Jahre. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, WLM-Kategorie

II.3.2.1.3.4 Führender Tumortyp und Strahlenbelastung

Tabelle 95 fasst die RP2-Diagnosen in Bezug auf den führenden histomorphologischen Tumortyp in Abhängigkeit vom Kollektiv zusammen. Bei annähernd gleichem relativen Anteil an Plattenepithelkarzinomen in den drei Kollektiven zeigt sich ohne Berücksichtigung der WLM-Kategorie ein erniedrigter relativer Anteil an Adenokarzinomen bei gleichzeitig erhöhtem relativen Anteil von kleinzelligen Karzinomen im Kollektiv 3 (exponierte Wismutbeschäftigte).

Tabelle 95 Darstellung der absoluten Zahl und der relativen Anteile der führenden histomorphologischen Tumortypen zueinander in Abhängigkeit vom Kollektiv

Kollektiv	Adeno Ca		Kleinzeller		Plattenepithel		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Nicht Wismut	150	36,76	139	34,07	119	29,17	408	100
WLM =0	110	34,48	113	35,42	96	30,09	319	100
WLM >0	1090	28,19	1575	40,74	1201	31,07	3866	100
Gesamt	1350	29,39	1827	39,78	1416	30,83	4593	100

In Tabelle 96 und Abbildung 42 sind die RP2-Diagnosen im Bezug auf den führenden histomorphologischen Tumortyp in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie sowohl in Bezug auf die absolute Zahl der Tumoren als auch in Bezug auf den relativen Anteil zueinander dargestellt. Bei Betrachtung der relativen Anteile zueinander zeigt sich in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie ein annähernd gleicher Anteil an Plattenepithelkarzinomen. Es bestätigt sich die zuvor getroffene Beobachtung eines abnehmenden relativen Anteils von Adenokarzinomen bei gleichzeitig steigendem Anteil von kleinzelligen Karzinomen in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie.

Tabelle 96 Darstellung der RP₂-Diagnosen für den führenden histomorphologischen Tumortyp in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie bei exponierten Wismutbeschäftigten

WLM-Kategorie	Tumortyp						Total
	Adeno Ca		Kleinzeller		Plattenepithel Ca		
	N	%	N	%	N	%	
>0 - 49	129	35,83	147	40,83	84	23,33	360
50 - 99	63	36,63	65	37,79	44	25,58	172
100 - 199	92	30,98	111	37,37	94	31,65	297
200 - 399	111	29,06	137	35,86	134	35,08	382
400 - 599	117	29,40	161	40,45	120	30,15	398
600 - 799	117	26,59	169	38,41	154	35,00	440
800 - 999	129	26,99	201	42,05	148	30,96	478
1000 - 1199	114	28,50	175	43,75	111	27,75	400
1200 - 1399	76	25,08	137	45,21	90	29,70	303
1400 - 1599	47	23,74	83	41,92	68	34,34	198
1600 - 1799	27	18,75	67	46,53	50	34,72	144
>=1800	68	23,13	122	41,50	104	35,37	294
Gesamt	1090	28,19	1575	40,74	1201	31,07	3866

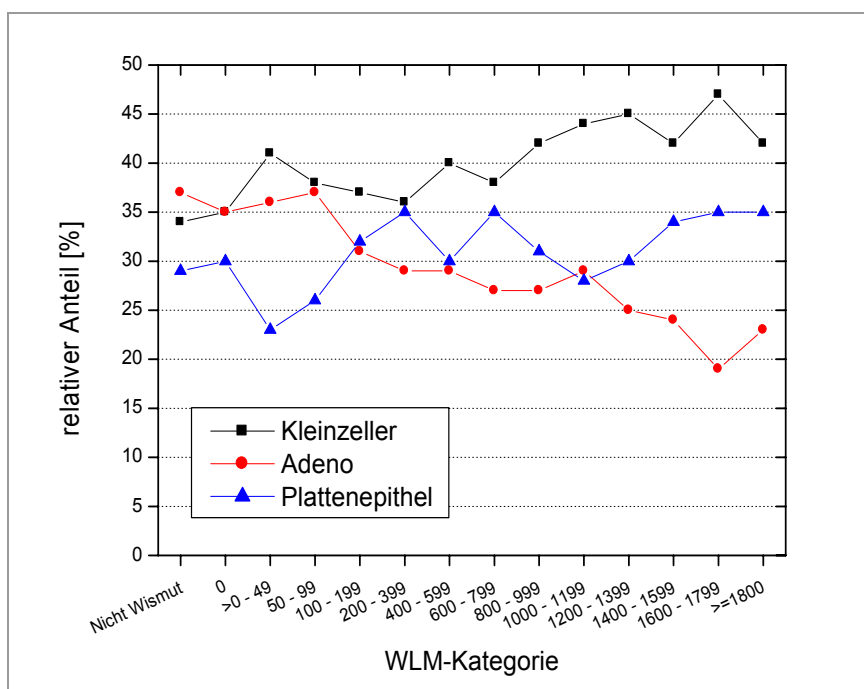


Abbildung 42 Darstellung des relativen Anteils der führenden histomorphologischen Tumortypen zueinander (RP₂-Diagnosen) in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie

In Tabelle 97 bis Tabelle 99 sind die Detail-Ergebnisse des Fall-Kontroll-Ansatzes für die einzelnen führenden histomorphologischen Tumortypen in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie dargestellt. Auf Basis der RP2-Diagnosen standen für die Auswertung 1.827 kleinzellige Karzinome, 1.350 Adenokarzinome und 1.416 Plattenepithelkarzinome zur Verfügung. Als Bezugsgruppe wurden Verstorbene mit der Todesursache Herz-Kreislauf-Erkrankung ohne Vorliegen einer Silikose gewählt (→ Tabelle 30).

Für alle drei führenden histomorphologischen Tumortypen zeigt sich ein signifikanter Anstieg des OR mit steigender WLM-Kategorie.

Abbildung 43 fasst die Ergebnisse des Fall-Kontroll-Ansatzes zusammen. Für kleinzellige Karzinome und Plattenepithelkarzinome zeigt sich im Vergleich zu Adenokarzinomen ein höheres OR, bei allerdings teilweise auch großer Streuung.

Tabelle 97 Darstellung des OR für das Vorliegen eines kleinzelligen Karzinoms in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: Wismutbeschäftigte ohne Strahlenbelastung. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie

WLM	Odds Ratio	[95% Conf. Interval]	
nicht Wismut	0,665	0,508	0,872
0	1		
>0 - 49	1,550	1,177	2,042
50 - 99	2,554	1,774	3,676
100 - 199	2,314	1,706	3,137
200 - 399	2,554	1,911	3,414
400 - 599	3,149	2,367	4,188
600 - 799	3,991	2,993	5,321
800 - 999	5,854	4,384	7,818
1000 - 1199	6,031	4,457	8,161
1200 - 1399	7,739	5,510	10,868
1400 - 1599	10,199	6,635	15,677
1600 - 1799	10,438	6,534	16,675
>=1800	9,544	6,631	13,737

Tabelle 98 Darstellung des OR für das Vorliegen eines Adenokarzinoms in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: Wismutbeschäftigte ohne Strahlenbelastung. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie

WLM	Odds Ratio	[95% Conf. Interval]	
nicht Wismut	0,819	0,625	1,072
0	1		
>0 - 49	1,348	1,014	1,793
50 - 99	2,500	1,727	3,618
100 - 199	1,907	1,387	2,623
200 - 399	2,023	1,491	2,744
400 - 599	2,198	1,622	2,977
600 - 799	2,695	1,979	3,670
800 - 999	3,633	2,661	4,959
1000 - 1199	3,779	2,728	5,235
1200 - 1399	4,144	2,847	6,034
1400 - 1599	5,669	3,534	9,093
1600 - 1799	3,949	2,259	6,901
>=1800	5,351	3,582	7,994

Tabelle 99 Darstellung des OR für das Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: Wismutbeschäftigte ohne Strahlenbelastung. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie.

WLM	Odds Ratio	[95% Conf. Interval]	
nicht Wismut	0,729	0,544	0,977
0	1		
>0 - 49	1,100	0,798	1,516
50 - 99	2,139	1,417	3,231
100 - 199	2,358	1,701	3,269
200 - 399	3,003	2,215	4,072
400 - 599	2,794	2,046	3,816
600 - 799	4,458	3,282	6,055
800 - 999	5,166	3,772	7,075
1000 - 1199	4,816	3,439	6,742
1200 - 1399	6,386	4,396	9,277
1400 - 1599	9,741	6,196	15,313
1600 - 1799	10,023	6,051	16,601
>=1800	9,819	6,673	14,448

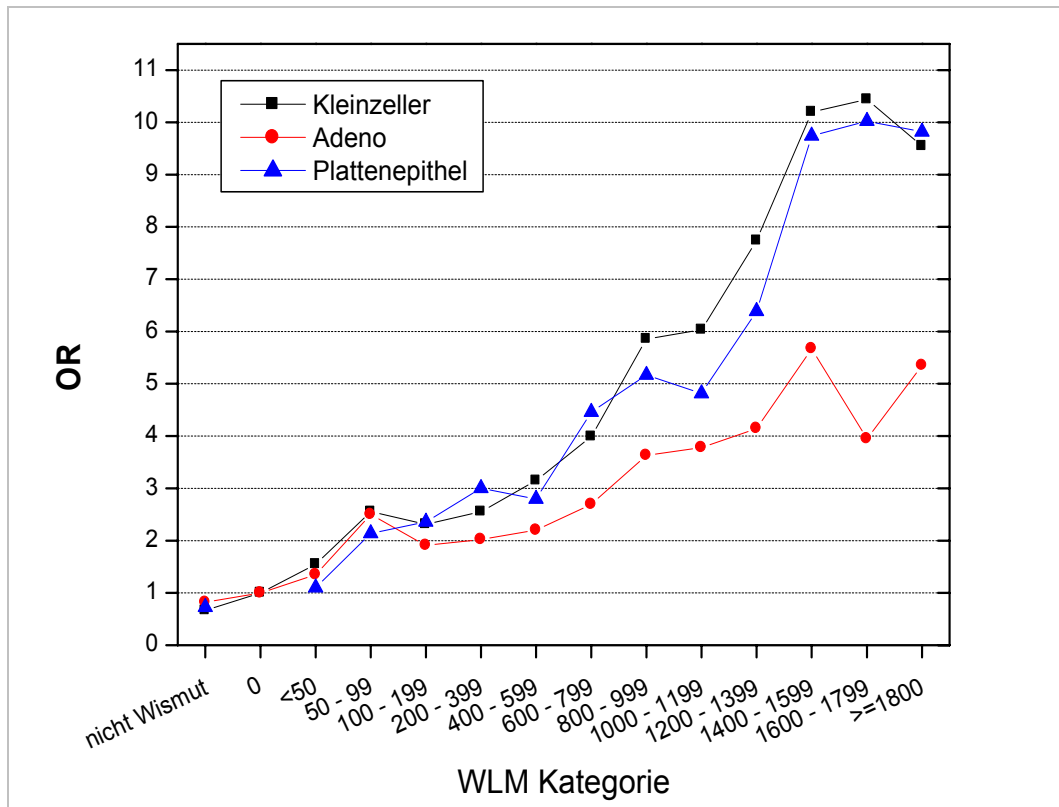


Abbildung 43 Zusammenfassende Darstellung der ORs für das Vorliegen kleinzelliger Karzinome, Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Referenz: Wismutbeschäftigte ohne Strahlenbelastung. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose, kein Lungentumor. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie

II.3.2.1.3.5 Führender Tumortyp und Silikose

Unter Bezug auf die in Kapitel II.3.1.5.3.1 dargestellten Befunde zum möglichen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Silikose und einem primären bösartigen Lungentumor wurde auch der mögliche Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Silikose und einem führenden histomorphologischen Tumortyp geprüft. In Analogie zur Tabelle 56 sind in Tabelle 100 bis Tabelle 102 in Abhängigkeit vom führenden histomorphologischen Tumortyp und dem Untersuchungskollektiv bzw. der WLM-Kategorie die absoluten Zahlen und die relativen Anteile der Verstorbenen in den einzelnen Gruppen dargestellt. Als Bezugsgröße wurden alle Todesursachen mit Ausnahme der jeweils anderen histomorphologischen Tumortypen, der Lebertumoren, der Leukämien und der Hals-/Nasen-/Rachen-/Kehlkopftumoren herangezogen. Bei Betrachtung der führenden histomorphologischen Tumortypen zeigt

sich bei den exponierten Wismutbeschäftigten (WLM >0), dass der für alle Lungentumoren beobachtete Trend einer reduzierten Tumorrates bei „Silikotikern“ besonders bei kleinzelligen Lungentumoren und bei Adenokarzinomen zu beobachten ist.

Tabelle 100 Darstellung der absoluten Anzahl und der relativen Anteile für Adenokarzinom und alle anderen Todesursachen mit Ausnahme der malignen Erkrankungen: andere Lungentumoren, Lebertumoren, Leukämien und Hals-/Nasen-/Rachen-/Kehlkopftumoren in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Silikose und der WLM-Kategorie

WLM-Kategorie	Keine Silikose				Silikose			
	Adeno Ca		Andere Todesurs.		Adeno Ca		Andere Todesurs.	
Nicht Wismut	134	3,97 13,35	3238	96,03 34,11	16	3,11 4,62	499	96,89 13,14
0	105	6,61 10,46	1484	93,39 15,63	5	10,42 1,45	43	89,58 1,13
WLM > 0	765	13,82 76,20	4770	86,18 50,25	325	9,08 93,93	3255	90,92 85,73
Gesamt	1004	9,57 100,00	9492	90,43 100,00	346	8,35 100,00	3797	91,65 100,00
WLM-Kategorie								
>0 - 49	115	8,79 15,03	1193	91,21 25,01	14	10,77 4,31	116	89,23 3,56
50 - 99	54	16,36 7,06	276	83,64 5,79	9	7,20 2,77	116	92,80 3,56
100 - 199	73	12,90 9,54	493	87,10 10,34	19	7,82 5,85	224	92,18 6,88
200 - 399	91	12,93 11,90	613	87,07 12,85	20	4,96 6,15	383	95,04 11,77
400 - 599	89	14,57 11,63	522	85,43 10,94	28	9,03 8,62	282	90,97 8,66
600 - 799	86	16,10 11,24	448	83,90 9,39	31	8,31 9,54	342	91,69 10,51
800 - 999	81	17,49 10,59	382	82,51 8,01	48	11,11 14,77	384	88,89 11,80
1000 - 1199	65	16,67 8,50	325	83,33 6,81	49	11,86 15,08	364	88,14 11,18
1200 - 1399	46	21,10 6,01	172	78,90 3,61	30	8,57 9,23	320	91,43 9,83
1400 - 1599	26	17,11 3,40	126	82,89 2,64	21	7,98 6,46	242	92,02 7,43
1600 - 1799	13	14,44 1,70	77	85,56 1,61	14	8,33 4,31	154	91,67 4,73
>=1800	26	15,38 3,40	143	84,62 3,00	42	11,35 12,92	328	88,65 10,08
Gesamt	765	13,82 100,00	4770	86,18 100,00	325	9,08 100,00	3255	90,92 100,00

Tabelle 101 Darstellung der absoluten Anzahl und der relativen Anteile für Kleinzellige Karzinome und alle anderen Todesursachen mit Ausnahme der malignen Erkrankungen: andere Lungentumoren, Lebertumoren, Leukämien und Hals-/Nasen-/Rachen-/Kehlkopftumoren in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Silikose und der WLM-Kategorie

WLM-Kategorie	Keine Silikose				Silikose			
	Kleinzeller		Andere Todesurs.		Kleinzeller		Andere Todesurs.	
Nicht Wismut	131	3,89 9,33	3238	96,11 34,11	8	1,58 1,89	499	98,42 13,14
0	110	6,90 7,83	1484	93,10 15,63	3	6,52 0,71	43	93,48 1,13
WLM > 0	1163	19,60 82,83	4770	80,40 50,25	412	11,24 97,40	3255	88,76 85,73
Gesamt	1404	12,89 100,00	9492	87,11 100,00	423	10,02 100,00	3797	89,98 100,00
WLM-Kategorie								
>0 - 49	138	10,37 11,87	1193	89,63 25,01	9	7,20 2,18	116	92,80 3,56
50 - 99	57	17,12 4,90	276	82,88 5,79	8	6,45 1,94	116	93,55 3,56
100 - 199	94	16,01 8,08	493	83,99 10,34	17	7,05 4,13	224	92,95 6,88
200 - 399	114	15,68 9,80	613	84,32 12,85	23	5,67 5,58	383	94,33 11,77
400 - 599	132	20,18 11,35	522	79,82 10,94	29	9,32 7,04	282	90,68 8,66
600 - 799	131	22,63 11,26	448	77,37 9,39	38	10,00 9,22	342	90,00 10,51
800 - 999	148	27,92 12,73	382	72,08 8,01	53	12,13 12,86	384	87,87 11,80
1000 - 1199	120	26,97 10,32	325	73,03 6,81	55	13,13 13,35	364	86,87 11,18
1200 - 1399	84	32,81 7,22	172	67,19 3,61	53	14,21 12,86	320	85,79 9,83
1400 - 1599	41	24,55 3,53	126	75,45 2,64	42	14,79 10,19	242	85,21 7,43
1600 - 1799	36	31,86 3,10	77	68,14 1,61	31	16,76 7,52	154	83,24 4,73
>=1800	68	32,23 5,85	143	67,77 3,00	54	14,14 13,11	328	85,86 10,08
Gesamt	1163	19,60 100,00	4770	80,40 100,00	412	11,24 100,00	3255	88,76 100,00

Tabelle 102 Darstellung der absoluten Anzahl und der relativen Anteile für Plattenepithelkarzinome und alle anderen Todesursachen mit Ausnahme der malignen Erkrankungen: andere Lungentumoren, Lebertumoren, Leukämien und Hals-/Nasen-/Rachen-/Kehlkopftumoren in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Silikose und der WLM-Kategorie

WLM-Kategorie	Keine Silikose				Silikose			
	Plattenepithel Ca		Andere Todesurs.		Plattenepithel Ca		Andere Todesurs.	
Nicht Wismut	100	<i>3,00</i> <i>10,58</i>	3238	<i>97,00</i> <i>34,11</i>	19	<i>3,67</i> <i>4,03</i>	499	<i>96,33</i> <i>13,14</i>
0	92	<i>5,84</i> <i>9,74</i>	1484	<i>94,16</i> <i>15,63</i>	4	<i>8,51</i> <i>0,85</i>	43	<i>91,49</i> <i>1,13</i>
WLM > 0	753	<i>13,63</i> <i>79,68</i>	4770	<i>86,37</i> <i>50,25</i>	448	<i>12,10</i> <i>95,12</i>	3255	<i>87,90</i> <i>85,73</i>
Gesamt	945	<i>9,05</i> <i>100,00</i>	9492	<i>90,95</i> <i>100,00</i>	471	<i>11,04</i> <i>100,00</i>	3797	<i>88,96</i> <i>100,00</i>
WLM-Kategorie								
>0 - 49	74	<i>5,84</i> <i>9,83</i>	1193	<i>94,16</i> <i>25,01</i>	10	<i>7,94</i> <i>2,23</i>	116	<i>92,06</i> <i>3,56</i>
50 - 99	39	<i>12,38</i> <i>5,18</i>	276	<i>87,62</i> <i>5,79</i>	5	<i>4,13</i> <i>1,12</i>	116	<i>95,87</i> <i>3,56</i>
100 - 199	77	<i>13,51</i> <i>10,23</i>	493	<i>86,49</i> <i>10,34</i>	17	<i>7,05</i> <i>3,79</i>	224	<i>92,95</i> <i>6,88</i>
200 - 399	102	<i>14,27</i> <i>13,55</i>	613	<i>85,73</i> <i>12,85</i>	32	<i>7,71</i> <i>7,14</i>	383	<i>92,29</i> <i>11,77</i>
400 - 599	76	<i>12,71</i> <i>10,09</i>	522	<i>87,29</i> <i>10,94</i>	44	<i>13,50</i> <i>9,82</i>	282	<i>86,50</i> <i>8,66</i>
600 - 799	98	<i>17,95</i> <i>13,01</i>	448	<i>82,05</i> <i>9,39</i>	56	<i>14,07</i> <i>12,50</i>	342	<i>85,93</i> <i>10,51</i>
800 - 999	85	<i>18,20</i> <i>11,29</i>	382	<i>81,80</i> <i>8,01</i>	63	<i>14,09</i> <i>14,06</i>	384	<i>85,91</i> <i>11,80</i>
1000 - 1199	58	<i>15,14</i> <i>7,70</i>	325	<i>84,86</i> <i>6,81</i>	53	<i>12,71</i> <i>11,83</i>	364	<i>87,29</i> <i>11,18</i>
1200 - 1399	45	<i>20,74</i> <i>5,98</i>	172	<i>79,26</i> <i>3,61</i>	45	<i>12,33</i> <i>10,04</i>	320	<i>87,67</i> <i>9,83</i>
1400 - 1599	32	<i>20,25</i> <i>4,25</i>	126	<i>79,75</i> <i>2,64</i>	36	<i>12,95</i> <i>8,04</i>	242	<i>87,05</i> <i>7,43</i>
1600 - 1799	21	<i>21,43</i> <i>2,79</i>	77	<i>78,57</i> <i>1,61</i>	29	<i>15,85</i> <i>6,47</i>	154	<i>84,15</i> <i>4,73</i>
>=1800	46	<i>24,34</i> <i>6,11</i>	143	<i>75,66</i> <i>3,00</i>	58	<i>15,03</i> <i>12,95</i>	328	<i>84,97</i> <i>10,08</i>
Gesamt	753	<i>13,63</i> <i>100,00</i>	4770	<i>86,37</i> <i>100,00</i>	448	<i>12,10</i> <i>100,00</i>	3255	<i>87,90</i> <i>100,00</i>

Tabelle 103 Darstellung der wichtigsten Parameter im Kollektiv 3 (exponierte Wismutbeschäftigte) in Abhängigkeit vom führenden histomorphologischen Tumortyp und vom Vorliegen einer Silikose nach Angabe in den Sektionsdiagnosen

Lungentumortyp	N	%	WLM MW	WL MW	LRN kBq U-238	Arsen- zufuhr mg	Exp.- dauer Jahre	Ende Exp. - Tod Jahre	Beginn Exp. - Tod Jahre	Alter Beginn Exp. Jahre	Alter Tod Jahre
keine Silikose											
Adeno Ca.	765	28,5	610	4,4	9,7	244	11,8	17,2	29,0	33,1	62,1
Kleinzeller	1163	43,4	737	4,8	11,3	281	13,2	13,4	26,6	33,3	60,0
Plattenepi. Ca.	753	28,1	711	4,9	10,1	296	12,2	16,4	28,7	35,1	63,8
Total	2681		694	4,7	10,5	275	12,5	15,4	27,9	33,8	61,7
Silikose											
Adeno Ca.	325	27,4	1017	6,5	13,1	492	12,7	18,8	31,6	31,2	62,7
Kleinzeller	412	34,8	1133	6,8	14,1	520	13,5	15,6	29,1	33,2	62,3
Plattenepi. Ca.	448	37,8	1083	6,6	13,0	563	12,8	17,9	30,7	33,4	64,1
Total	1185		1082	6,7	13,4	528	13,0	17,4	30,4	32,7	63,1

In Analogie zu den in Kapitel II.3.1.5.3.1 erhobenen Befunden ergeben sich damit auch bei detaillierter Betrachtung der einzelnen führenden histomorphologischen Tumortypen keine Hinweise dafür, dass bei Verstorbenen mit einer Silikose, der hier untersuchten Kollektive im Vergleich zu „Nicht-Silikotikern“ vermehrt bösartige Lungentumoren vorliegen. Auch die mittlere WLM-Belastung, die Dosisleistung (WL), die Belastung durch langlebige Radionuklide und Arsen sind bei „Silikotikern“ für alle führenden histomorphologischen Tumortypen deutlich erhöht, während die Expositionsdauer und das Alter bei Beginn der Exposition vergleichbar sind (→ Tabelle 103). Der verminderte Anteil an kleinzelligen Karzinomen bei „Silikotikern“ im Vergleich zu „Nicht-Silikotikern“ beruht auf einem erhöhten Anteil an Plattenepithelkarzinomen. Dieser Tumortyp ist insbesondere bei langen Latenzzeiten gegenüber den kleinzelligen Karzinomen deutlich erhöht (→ Abbildung 40).

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass sich die für die Diagnose „Silikose“ auf die Angaben zu den Todesursachen (direkt zum Tode führende Krankheiten, andere wesentliche Krankheiten) in den Sektionsberichten stützt (→ II.3.2.1.4).

II.3.2.1.3.6 Rauchen und führender Tumortyp

Die vorliegenden Daten zum Rauchverhalten in den Kollektiven 2 und 3 (→ II.2.2.4) wurden auch in Bezug auf die referenzpathologischen Befunde zum führenden Tumortyp ausgewertet. Tabelle 104 fasst die referenzpathologischen Befunde bei 91 Nie-Rauchern und 990 Rauchern zusammen. Der relative Anteil kleinzelliger Karzinome und Plattenepithelkarzinome erweist sich bei Rauchern gegenüber dem relativen Anteil bei Nie-Rauchern geringfügig erhöht, der entsprechende Anteil der Adenokarzinome bei Rauchern gegenüber dem bei Nie-Rauchern erniedrigt.

Tabelle 104 Tumortypen und Rauchverhalten

	Kleinzeller		Adeno Ca.		Plattenepi. Ca.		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Nieraucher	32	35,16	31	34,07	28	30,77	91	100
Raucher	391	39,49	269	27,17	330	33,33	990	100
Total	423	39,13	300	27,75	358	33,12	1081	

II.3.2.1.4 Referenzpathologie Silikose

Neben der referenzpathologischen Begutachtung der Tumortypen wurde durch die Referenzpathologen auch das Vorliegen / Nichtvorliegen einer Silikose in den zur Untersuchung gelangten Schnittpräparaten bewertet. Das Vorliegen einer Silikose wurde dann positiv angegeben, wenn sich in einem der zur Untersuchung gelangten Schnittpräparate im Lungengewebe mindestens ein typisches silikotisches Granulom darstellte. Im Rahmen einer Pilotstudie wurde zunächst versucht, die silikotischen Veränderungen in ihrem Ausmaß zu quantifizieren. Da die zur Verfügung stehende Anzahl der Schnittpräparate zu einzelnen Fällen stark variierte und aus Sicht der Pathologie eine Quantifizierung der silikotischen Veränderungen allein auf der Basis von Schnittpräparaten, also ohne die Möglichkeit der Begutachtung der Lungen in toto und ohne die Möglichkeit der vergleichenden Begutachtung radiologischer Aufnahmen, nicht möglich ist, wurde im Weiteren auf den Versuch der Quantifizierung der Silikose im Rahmen der referenzpathologischen Begutachtung verzichtet. Das Vorliegen typischer silikotischer Granulome in Lymphknoten ohne

gleichzeitiges Vorliegen entsprechender Veränderungen im Lungengewebe wurde nicht als Silikose gewertet, aber gesondert in der Datenbank registriert.

Ein Fall wurde in Bezug auf das Vorliegen einer Silikose in der Referenzpathologie als positiv gewertet, wenn mindestens zwei der begutachtenden Pathologen das Vorliegen einer Silikose angaben.

Tabelle 105 stellt die Diagnose „Silikose“ der Referenzpathologie der Diagnose „Silikose“ nach Angabe in den Sektionsdiagnosen gegenüber. Auffällig ist eine hohe Zahl an referenzpathologisch gesicherten Silikosen (N = 1044), die im Sektionsbericht als Todesursache (direkt zum Tode führende Krankheit, vorangegangene Ursachen, andere wesentliche Krankheiten oder Krankheitszustände) nicht angegeben waren.

Tabelle 105 Gegenüberstellung der Diagnose „Silikose“ in der Referenzpathologie und als Angabe zur Todesursache (direkt zum Tode führende Krankheit / andere wesentliche Krankheiten) im Sektionsbericht. Nur Fälle mit Hinweisen für das Vorliegen eines „Lungentumors“ (Erläuterung siehe Text).

Silikose Sektions- bericht	Silikose Referenzpathologie				Total	
	ja		nein			
	N	%	N	%	N	%
nein	1044	27,32 43,18	2778	72,68 97,41	3822	100 72,52
ja	1374	94,89 56,82	74	5,11 2,59	1448	100 27,48
Total	2418	45,88 100	2852	54,12 100	5270	

In rund 27 % der bei der Referenzpathologie begutachteten Fälle wurden zusätzlich silikotischen Lungenveränderungen nachgewiesen. Diese finden sich vornehmlich bei Wismutbeschäftigten in höheren WLM-Kategorien (> 600-799 WLM; → Tabelle 106). Eine Aussage über die Qualität dieser Silikosen ist allein auf Basis der vorliegenden Präparate nicht möglich. Bei der Interpretation dieses Befundes – insbesondere vor dem Hintergrund der Prüfung des möglichen Zusammenhanges zwischen dem Vorliegen einer Silikose und eines bösartigen Lungentumors – ist zu berücksichtigen, dass von den Referenzpathologen nur Fälle mit Hinweisen für das Vorliegen eines bösartigen Lungentumors begutachtet wurden, sich also bei der zusätzlichen Berücksichtigung der referenzpathologisch nachgewiesenen Silikosen

nur der Anteil der Silikotiker in der Gruppe der Verstorbenen mit einem Lungentumor erhöht. Grundsätzlich wäre daher zu prüfen, ob auch bei Verstorbenen ohne Hinweise für das Vorliegen eines bösartigen Lungentumors durch ergänzende referenzpathologische Untersuchungen zusätzliche Silikosen nachgewiesen werden können, die als Sektionsdiagnose nicht erfasst waren. Da entsprechende referenzpathologische Untersuchungen primär nicht Gegenstand des Forschungsvorhabens waren, wurde die Prüfung zunächst nur auf Basis der vorliegenden Sektionsprotokolle vorgenommen. Herangezogen wurden hierfür 100 Sektionsprotokolle von Verstorbenen mit Hinweisen für das Vorliegen eines bösartigen Lebertumors und 100 Verstorbene ohne Hinweise für das Vorliegen eines bösartigen Tumors. In rund 26 % der informativen Fälle (Männer; Deskription der makroskopischen und mikroskopischen Lungenbefunde) mit einem Lebertumor fanden sich auch in dieser Gruppe im Sektionsbericht in der makroskopischen bzw. mikroskopischen Deskription der Lungenbefunde Hinweise für das Vorliegen einer Silikose, die nicht als Todesursache (direkt zum Tode führende Krankheit, andere wesentliche Krankheiten) angegeben war. Bei Verstorbenen ohne Hinweise für das Vorliegen eines bösartigen Tumors fanden sich in rund 19 % der informativen Fälle in der makroskopischen bzw. mikroskopischen Deskription des Sektionsberichts Hinweise für das Vorliegen einer Silikose, die nicht als Todesursachen angegeben war. Nach der Deskription in den Sektionsberichten lagen hier in der Regel als geringgradig einzuschätzenden silikotischen Lungenveränderungen vor. Zur Abschätzung der Qualität der aus der makroskopischen bzw. mikroskopischen Deskription des Sektionsberichts gefolgerten Diagnose wurden ergänzend auch 100 Sektionsberichte von Verstorbenen mit einem bösartigen Lungentumor ohne parallele Begutachtung der verfügbaren Präparate ausgewertet. Hier fanden sich in rund 24 % der informativen Fälle in der makroskopischen bzw. mikroskopischen Deskription des Sektionsberichts Hinweise für das Vorliegen einer Silikose, die nicht als Todesursachen angegeben war. Dies bedeutet, dass die in rund 27 % der bei der Referenzpathologie zusätzlich gefundenen silikotischen Lungenveränderungen wahrscheinlich auch im histologischen Befund des Sektionsprotokolls vermerkt waren.

Tabelle 106 Häufigkeit der zusätzlich gefundenen Diagnose „Silikose“ in der Referenzpathologie in Abhängigkeit der WLM-Kategorie. Nur Fälle mit Hinweisen für das Vorliegen eines „Lungentumors“ (Erläuterung siehe Text)

	Silikose Referenzpathologie				Total
	ja		nein		
	N	%	N	%	N
nicht Wismut	51	12,09	371	87,91	422
0	36	9,89	328	90,11	364
>0 - 49	61	15,60	330	84,40	391
50 - 99	37	22,42	128	77,58	165
100 - 199	53	18,60	232	81,40	285
200 - 399	98	25,99	279	74,01	377
400 - 599	89	25,95	254	74,05	343
600 - 799	123	33,70	242	66,30	365
800 - 999	132	35,48	240	64,52	372
1000 - 1199	111	39,22	172	60,78	283
1200 - 1399	94	48,21	101	51,79	195
1400 - 1599	55	48,25	59	51,75	114
1600 - 1799	36	45,57	43	54,43	79
>=1800	68	45,03	83	54,97	151
Gesamt	1044	26,73	2862	73,27	3906

II.3.2.2. Referenzpathologie der Lebertumoren

Von den insgesamt 243 Fällen mit einem primären Lebertumor nach Angabe im Sektionsprotokoll (aus N = 26.817) (→ Abbildung 16) waren 175 Fälle (72%) Bestandteil der Auswertekollektive. Auf Basis der im Archiv vorhandenen Schnittpräparate konnten 171 Fälle (98%) nachklassifiziert werden. In 167 der 171 Fälle (98%) konnte ein Tumor in der Leber sicher nachgewiesen werden. In 3 Fällen war der Nachweis nicht möglich, da von dem Fall keine Leberpräparate zur Verfügung standen. In einem Fall standen Leberpräparate, hier allerdings ohne Anteile eines bösartigen Tumors zur Verfügung (chronischer Leberabzess). In 165 der 167 Fälle (99%) konnte in den Präparaten nach histomorphologischen Kriterien ein primärer Lebertumor gesichert werden. In einem Fall lag mit an Sicherheit grenzender Wahr-

scheinlichkeit die Metastase eines primären bösartigen Lungentumors vor, in einem weiteren Fall zeigte sich das Bild eines extrahepatischen Gallengangskarzinoms.

Bei den gesicherten primären bösartigen Lebertumoren handelt es sich ganz überwiegend (88%) um hepatozelluläre Karzinome. Zu einem geringen Anteil (10%) wurde die Diagnose „cholangiozelluläres Karzinom“ gestellt. Tabelle 107 fasst die referenzpathologischen Befunde zusammen.

Tabelle 107 Histomorphologische Befunde bei der Nachklassifizierung gesicherter primärer bösartiger Lebertumoren in den Kollektiven 1 – 3

Tumorhistologie	N	Prozent
Adenom	1	0,61
Angiosarkom	1	0,61
Cholangiozelluläres Karzinom	16	9,70
Hepatozelluläres Karzinom	145	87,88
sonstige	1	0,61
unklar	1	0,61
Total	165	100,00

In 133 Fällen (81%) konnte in den verfügbaren Schnittpräparaten aus dem Bereich der Leber neben der Diagnose eines primären bösartigen Lebertumors auch die Diagnose einer Leberzirrhose gestellt werden (→ Tabelle 108). In drei Fällen (2%) zeigte sich das Bild einer Leberfibrose (→ Tabelle 109). In 59 Fällen (36%) lag das Bild einer Leberzellverfettung vor (→ Tabelle 110). In sechs Fällen (4%) zeigte sich histomorphologisch das Bild einer aktiven Hepatitis (→ Tabelle 111).

Tabelle 108 Übersicht der Häufigkeit von Leberzirrhosen bei Verstorbenen mit gesichertem primären bösartigen Lebertumor in den Kollektiven 1 – 3

Leberzirrhose	N	Prozent
Ja	133	80,61
Nein	22	13,33
Unklar	10	6,06
Total	165	100,00

Tabelle 109 Häufigkeit von Leberfibrosen bei Verstorbenen mit gesichertem primären bösartigen Lebertumor in den Kollektiven 1 – 3

Leberfibrose	N	Prozent
Ja	3	1,83
Nein	151	92,07
Unklar	10	6,10
Total	165	100,00

Tabelle 110 Häufigkeit von Leberzellverfettungen bei Verstorbenen mit einem primären bösartigen Lebertumor in den Kollektiven 1 – 3

Leberzellverfettung	N	Prozent
Ja	59	35,76
Nein	89	53,94
Unklar	17	10,30
Total	165	100,00

Tabelle 111 Häufigkeit einer Hepatitis bei Verstorbenen mit einem primären bösartigen Lebertumor in den Kollektiven 1 – 3

Hepatitis	N	Prozent
Ja	6	3,68
Nein	104	63,80
Unklar	53	32,52
Total	163	100,00

Histologischer Typ und Strahlenbelastung

Signifikante Unterschiede im Bezug auf die Tumorphistologie ergaben sich bei Vergleich der referenzpathologischen Befunde in den auswärtigen Kollektiven nicht (→ Tabelle 112). In allen drei Kollektiven dominierte als referenzpathologischer Befund das histomorphologische Bild eines hepatozellulären Karzinoms. Daneben fanden sich in allen Kollektiven in vergleichbarer reaktiver Häufigkeit als zweithäufigster Tumortyp cholangiozelluläre Karzinome. Der Zusammenhang zwischen den im

Sektionsprotokoll erwähnten Lebertumoren und Strahlung ist in Kapitel II.3.1.5.5 - Lebertumoren - abgehandelt.

Tabelle 112 Übersicht der referenzpathologischen Tumorhistologiebefunde in Abhängigkeit von den Auswertekollektiven

Tumorhistologie	Kollektiv						
	Kontrolle		WLM=0		WLM>0		Total
	N	%	N	%	N	%	N
Adenom	0	0	0	0	1	0,90	1
Angiosarkom	0	0	0	0	1	0,90	1
Cholangiozelluläres Karzinom	3	9,38	2	9,09	11	9,91	16
Hepatozelluläres Karzinom	29	90,63	20	90,91	96	86,49	145
sonstige	0	0	0	0	1	0,90	1
unklar	0	0	0	0	1	0,90	1
Total	32	100	22	100	111	100	165

Ätiologie der Lebertumoren

Auf Basis der verfügbaren Schnittpräparate aus dem Bereich der Leber mit Anteilen von tumorfreiem Lebergewebe wurde durch die Referenzpathologen der Versuch unternommen, aufgrund der histomorphologischen Veränderungen (Leberzirrhose, Leberfibrose, Leberzellverfettung, Hepatitis) eine Aussage über die mögliche Ätiologie des primären bösartigen Tumors zu treffen. Das Ergebnis der Begutachtung ist in Abhängigkeit von den Auswertekollektiven in der Tabelle 113 zusammengefasst. Bei Betrachtung aller Kollektive wurde in rund 42% der Fälle der Verdacht auf das Vorliegen eines Alkohol-toxisch bedingten Lebertumorleidens geäußert. Ohne Kenntnis der Zuordnung des einzelnen Falles zum jeweiligen Auswertekollektiv wurde der Verdacht häufiger bei Wismutbeschäftigten als bei Kontrollen geäußert.

Tabelle 113 Mögliche Ätiologie des primären bösartigen Lebertumors auf Basis der referenzpathologischen Begutachtung der verfügbaren Leberpräparate in Abhängigkeit von den Auswertekollektiven

Ätiologie	Kollektiv						Total	
	Kontrolle		WLM=0		WLM>0			
	N	%	N	%	N	%	N	%
alkoholtoxisch	10	<i>14,49</i> <i>31,25</i>	11	<i>15,94</i> <i>50,00</i>	48	<i>69,57</i> <i>43,24</i>	69	<i>100,00</i> <i>41,82</i>
cholangitisch/biliär	3	<i>75,00</i> <i>9,38</i>	0	<i>0,00</i> <i>0,00</i>	1	<i>25,00</i> <i>0,90</i>	4	<i>100,00</i> <i>2,42</i>
posthepatitisch	2	<i>20,00</i> <i>6,25</i>	1	<i>10,00</i> <i>4,55</i>	7	<i>70,00</i> <i>6,31</i>	10	<i>100,00</i> <i>6,06</i>
ohne Angabe	8	<i>40,00</i> <i>25,00</i>	2	<i>10,00</i> <i>9,09</i>	10	<i>50,00</i> <i>9,01</i>	20	<i>100,00</i> <i>12,12</i>
Pigmentzirrhose	1	<i>14,29</i> <i>3,13</i>	0	<i>0,00</i> <i>0,00</i>	6	<i>85,71</i> <i>5,41</i>	7	<i>100,00</i> <i>4,24</i>
Sonstiges ^{a)}	1	<i>25,00</i> <i>3,13</i>	0	<i>0,00</i> <i>0,00</i>	3	<i>75,00</i> <i>2,70</i>	4	<i>100,00</i> <i>2,42</i>
unklar	7	<i>13,73</i> <i>21,88</i>	8	<i>15,69</i> <i>36,36</i>	36	<i>70,59</i> <i>32,43</i>	51	<i>100,00</i> <i>30,91</i>
Total	32	<i>19,39</i> <i>100,00</i>	22	<i>13,33</i> <i>100,00</i>	111	<i>67,27</i> <i>100,00</i>	165	<i>100</i> <i>100</i>

^{a)} Sonstiges: biliär, möglicherweise biliär, postnekrotisch

II.3.2.3. Energiedispersive Röntgenmikroanalyse

Untersucht wurden jeweils 10 Gewebeproben aus dem Bereich der Lungen und der Lymphknoten von unter Tage Wismutbeschäftigten. Korrespondierend analysiert wurde von jedem Fall jeweils eine Probe mit Kennzeichnung „ROL“ (rechter Lungenoberlappen) und „re“ (Lymphknoten zentral rechts). Eine weitergehende Lokalisationsangabe, z. B. differenziert nach peripher oder zentral war nicht möglich, da sich die Untersuchungen auf im Archiv verfügbares, in Paraffin eingebettetes und nur grob gekennzeichnetes Untersuchungsgut stützten. Im Rasterelektronenmikroskop (REM) analysiert wurden Areale, an denen sich bereits nach lichtmikroskopischen Kriterien an den in Spiegelbildtechnik angefertigten Präparaten Hinweise für eine vermehrte Deposition von Mischstäuben ergaben. Fälle mit tumordurchsetzten Proben wurden von den Untersuchungen ausgeschlossen und durch Fälle mit tumorfreien Proben in den entsprechenden Präparaten (ROL, re) ersetzt. In den Gewebeproben aus dem Bereich des rechten Lungenoberlappen wurden bevorzugt perivasal gelegene Areale mit vermehrter Deposition von Mischstäuben untersucht

(Abbildung 44). Analysiert wurde hier vornehmlich der Speicherinhalt von Makrophagen, daneben aber auch im Lungeninterstitium extrazellulär frei liegende Fremdstoffpartikel. Die analysierten Lymphknoten wiesen durchgehend – auch im Vergleich zum analysierten Lungengewebe – eine deutlich vermehrte Deposition von Mischstäuben auf (Abbildung 45). Soweit möglich wurde darauf verzichtet Areale mit ausgedehnteren hyalinschwieligen Mischstaubgranulomen zu analysieren.

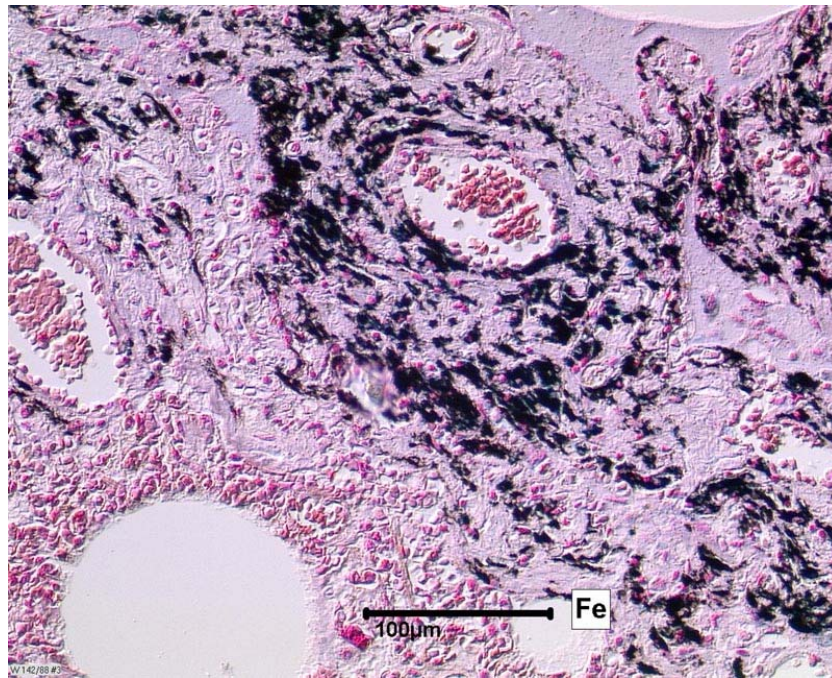


Abbildung 44 Beispielhafte Darstellung eines für die EDX ausgewählten Areals in einer Gewebeprobe aus dem Bereich des rechten Lungenoberlappens. Lichtmikroskopisch kann perivascular eine deutlich vermehrte Deposition von Fremdstoffpartikeln dargestellt werden.

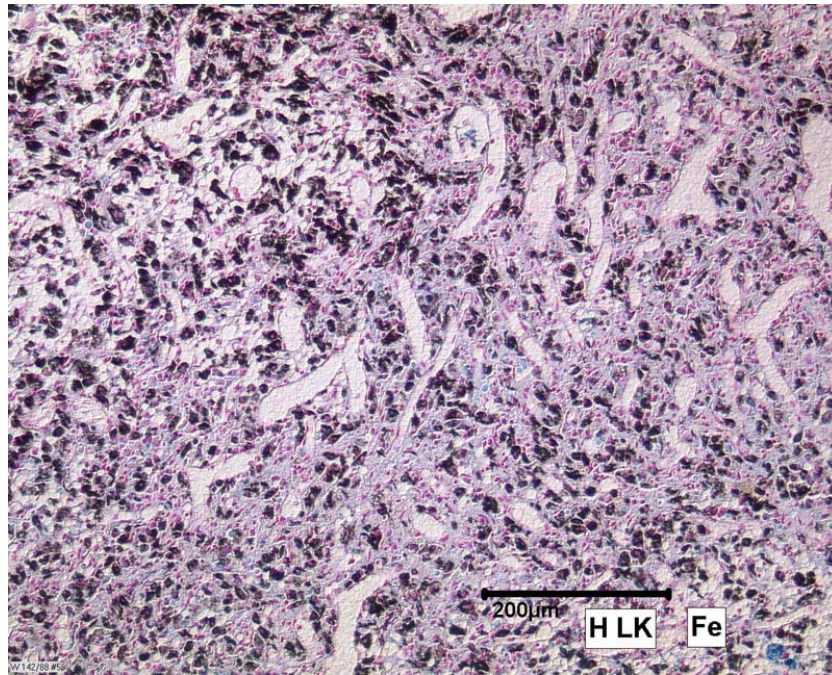


Abbildung 45 Beispielhafte Darstellung eines für die EDX ausgewählten Areals in einer Gewebeprobe aus einem rechts zentral gelegenen Lymphknoten. Lichtmikroskopisch stellt sich eine vergleichsweise deutlich erhöhte Deposition von Fremdstoffpartikeln dar.

In den zur Untersuchung gelangten Proben konnte mit der EDX vornehmlich die Elemente Silizium (Si), Aluminium (Al), Kalium (K), Schwefel (S), Eisen (Fe), Calcium (Ca), Natrium (Na), Phosphor (P), Titan (Ti), Magnesium (Mg), Chrom (Cr), Kupfer (Cu), Zink (Zn) und Nickel (Ni) nachgewiesen werden.

Typische EDX-Spektren der untersuchten Proben sind beispielhaft in Abbildung 46 dargestellt. Semiquantitativ stand in den zur Untersuchung gelangten Proben der Nachweis von Silizium-haltigen Fremdstoffpartikeln im Vordergrund. Der in verschiedenen Proben zu führende qualitative Nachweis von Eisen stand insgesamt und auch bei der Einzelfallbetrachtung quantitativ dem Nachweis von Silizium deutlich nach.

Der in einzelnen Proben oder im Einzelfall zu führende qualitative Nachweis von Titan, Chrom, Kupfer, Zink und Nickel ist semiquantitativ als insgesamt sehr gering einzuschätzen.

Ein qualitativer Nachweis von Uran oder Arsen konnte in den untersuchten Proben nicht geführt werden.

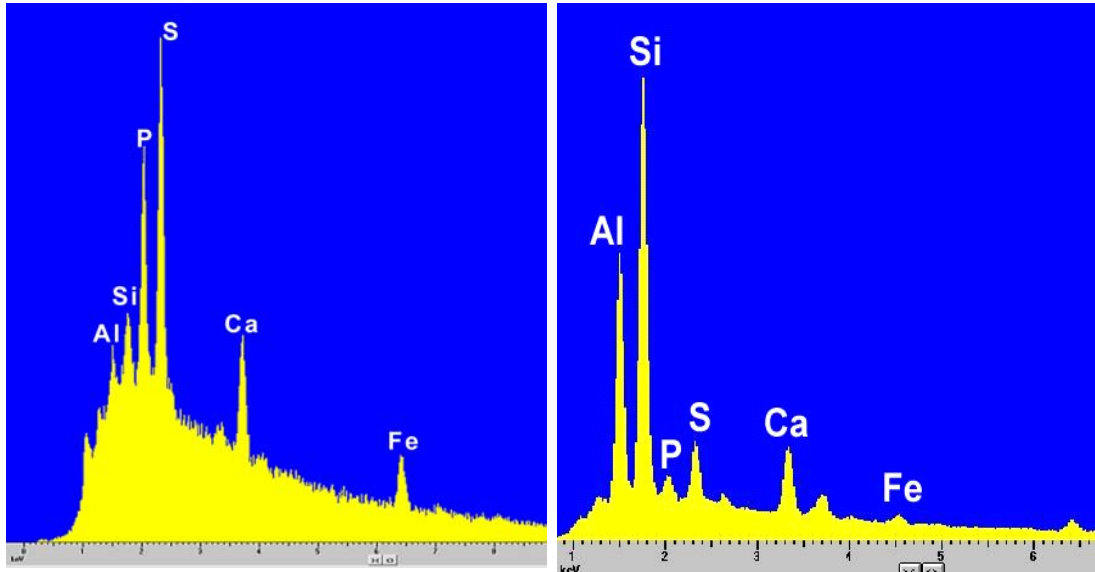


Abbildung 46 Beispielhafte Darstellung eines typischen EDX-Spektrums bei der Analyse von Gewebeproben ehemaliger Wismutbeschäftigter. Nachweis von Aluminium, Silizium, Phosphor, Schwefel, Calcium und Eisen.

Nennenswerte Unterschiede in der qualitativen Darstellung von Elementen in den Gewebeproben aus den Lungen und den Lymphknoten ließen sich nicht aufzeigen. Auch zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede in der qualitativen Zusammensetzung der in Makrophagen und im Interstitium liegenden Fremdstoffpartikel. Auffällig war hier allerdings ein vornehmlich wiederholt in Makrophagen zu führender qualitativer Nachweis von Schwefel, der in diesem Ausmaß in den im Interstitium analysierten Fremdstoffpartikeln nicht geführt werden konnte.

II.3.2.4. Immunhistochemische Untersuchungen

Die immunhistochemischen Untersuchungen zur Expression von Onko- und Tumorsuppressorgenen konnten nur unter Berücksichtigung der 1996/97 verfügbaren Basisangaben zur Arbeitsanamnese (Wismutbeschäftigung JA / NEIN) durchgeführt werden. Grundsätzlich erwies sich dabei das vorliegende, in Paraffin eingebettete Untersuchungsgut aus den Jahren 1986 bis 1990 als geeignet für die Durchführung immunhistochemischer Untersuchungen. Insgesamt wurden 85 Archivproben aufgearbeitet. Als interne Kontrolle für die Qualität des für die Untersuchungen herangezogenen Materials wurde parallel die Expression der Proliferationsassoziierten Antigene MIB1 und PCNA immunhistochemisch analysiert. Unterstellt wurde dabei, dass bei entsprechend geeigneter Fixierung der Proben die Darstellung dieser

Funktionsproteine in proliferierenden, nach phänotypischen Kriterien nicht nekrotischen Tumorzellen möglich sein sollte. Bei den Untersuchungen zeigte sich, dass ein Teil der Proben (28/85; ca. 30%) für immunhistochemische Analysen nur als eingeschränkt geeignet bewertet werden konnte, da die Darstellung Proliferations-assoziiierter Antigene im Tumor nicht überzeugend möglich war. Alle für die Untersuchungen ausgewählten Antigene (erbB1, erbb2, ras, jun, fos, myc, p53, rb) konnten aber grundsätzlich in variabler Qualität und Quantität an Proben bösartiger Lungentumoren aus dem Archiv dargestellt werden.

Im Rahmen der Auswertung der immunhistochemischen Untersuchungen haben sich unter Berücksichtigung der vorliegenden Basisangaben zur Arbeitsanamnese (Wismutbeschäftigter JA/NEIN) keine Hinweise für das Vorliegen eines hypothetisch zur Diskussion stehenden charakteristischen Expressionsmusters für die untersuchten Onko- (erbB1, erbb2, ras, jun, fos, myc) und Tumorsuppressorgene (p53, rb) ergeben. Weitere Untersuchungen zur Expression Tumor-assoziiierter Antigene an definierten Subgruppen (z. B. Kleinzellige Karzinome bei hoher und niedriger WLM-Belastung etc.) waren im Rahmen des Gesamtprojekts vorgesehen, konnten aber auf Grund der verzögerten Bereitstellung wissenschaftlich belastbarer Daten zur Arbeitsanamnese nicht mehr durchgeführt werden.

Abbildung 47 zeigt beispielhaft die Expression verschiedener Tumor-assoziiierter Antigene in Plattenepithelkarzinomen.

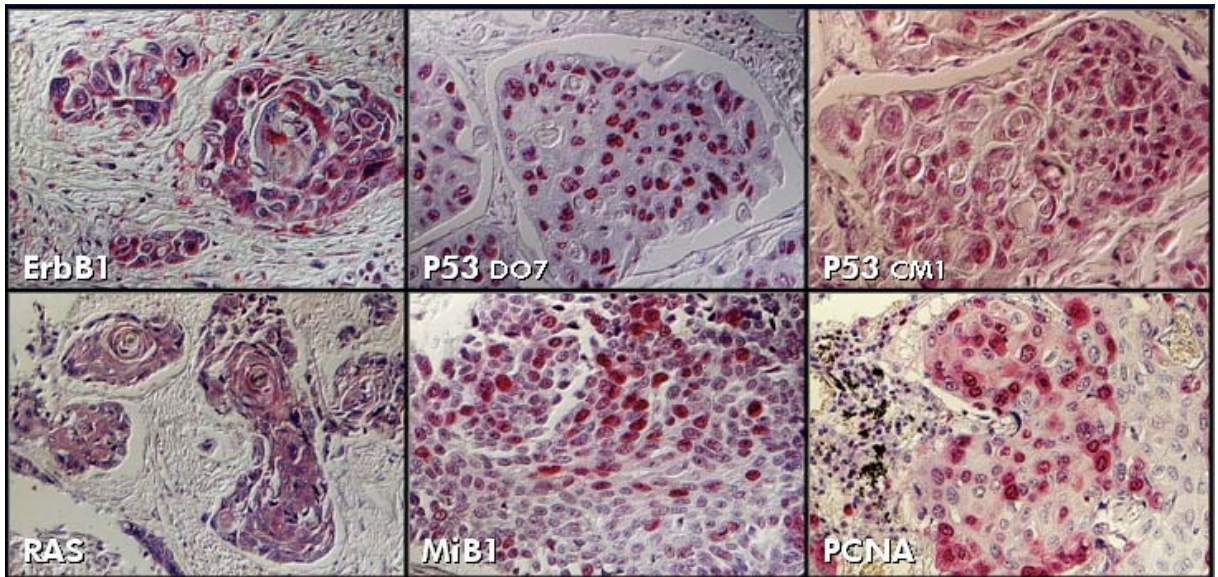


Abbildung 47 Immunhistochemische Darstellung der Expression Tumor-assoziiierter Antigene (ErbB1, p53, ras) in verschiedenen primären Plattenepithelkarzinomen der Lunge von Wismutbeschäftigten. Korrespondierend zur Darstellung Tumor-assoziiierter Antigene Nachweis der Expression von Proliferations-assoziierten Antigenen (MIB1, PCNA)

II.3.2.5. p53 Tumorsuppressorgen

Von den insgesamt 300 für die Untersuchungen ausgewählten Fällen enthielten 121 Proben (40,3%) nach lichtmikroskopischen Kriterien ausreichend geeignetes Material für die DNA-Extraktion (mindestens 30% nicht nekrotisches Tumormaterial in einem Areal von ca. 16 mm² auf der Schnittfläche).

Nach DNA-Extraktion war eine erfolgreiche Amplifikation von Exon 7 des p53 Gens unter Einsatz der PCR an 79 der 121 Fälle (65,3%) möglich. Die Verteilung der führenden histomorphologischen Tumortypen in dieser Gruppe zeigt Tabelle 114. Die mittlere WLM-Belastung der untersuchten Fälle lag bei 933 WLM (Min. 6 WLM; Max. 2532 WLM; Median 908 WLM).

Mit Hilfe der eingesetzten molekulargenetischen Verfahren war es möglich in 7 der 79 Tumoren (8,9%) Mutationen im Exon 7 des p53 Gens nachzuweisen. Nur 3 der 79 Mutationen (3,8%) betrafen das Exon 249 des p53 Gens. In einem Fall (1,3%) lag bei einem kleinzelligen Karzinom eine G → T in Base 3 des Codons vor (AGG → AGT; Arg → Ser). In nur 2 von 79 Fällen (2,5%) war die von Taylor et al. 1994 beschriebene G → T Mutation in Base 2 des Codons nachzuweisen (AGG → ATG; Arg → Met). In ersten Fall lag eine hemizygot, im zweiten Fall eine heterozygote

Mutation vor. Histomorphologisch handelte es sich bei beiden Fällen um Plattenepithelkarzinome.

Die vier Fälle in denen außerhalb des Codons 249 Mutationen nachgewiesen wurden sind in Tabelle 115 zusammengefasst.

Abbildung 48 gibt ein Beispiel für die im Rahmen der Mutationsanalysen erhobenen Primärdaten.

Tabelle 114 Zusammenfassende Darstellung der erhobenen molekulargenetischen Befunde zu Mutationen im Exon 7 des p53 Tumorsuppressorgens

Führender Tumortyp	N	Exon 7 Mutation	Codon 249 Mutation	Codon 249 Mutation AGG → ATG
Adenokarzinom	15	0	0	0
Kleinzelliges Karzinom	21	3 (14%)	1 (5%)	0
Plattenepithelkarzinom	38	3 (8%)	2 (5%)	2 (5%)
Großzelliges Karzinom	0	0	0	0
Sonstiges Karzinom	5	1 (20%)	0	0
Summe	79	7 (9%)	3 (4%)	2 (3%)

Tabelle 115 Charakterisierung von Fällen mit Mutationen im Exon 7 des p53 Tumorsuppressorgens außerhalb von Codon 249

Führender Tumor- typ	Mutation			Amino- säure- tausch
	Codon	Basentausch		
Adenosquamöses Karzinom	248	C → T	CGG → TGG	Arg → Trp
Plattenepithelkarzinom	244	G → T	GGC → TGC	Gly → Cys
Kleinzelliges Karzinom	236	A → G	TAC → TGC	Tyr → Cys
Kleinzelliges Karzinom	245	G → T	GGC → GTC	Gly → Val

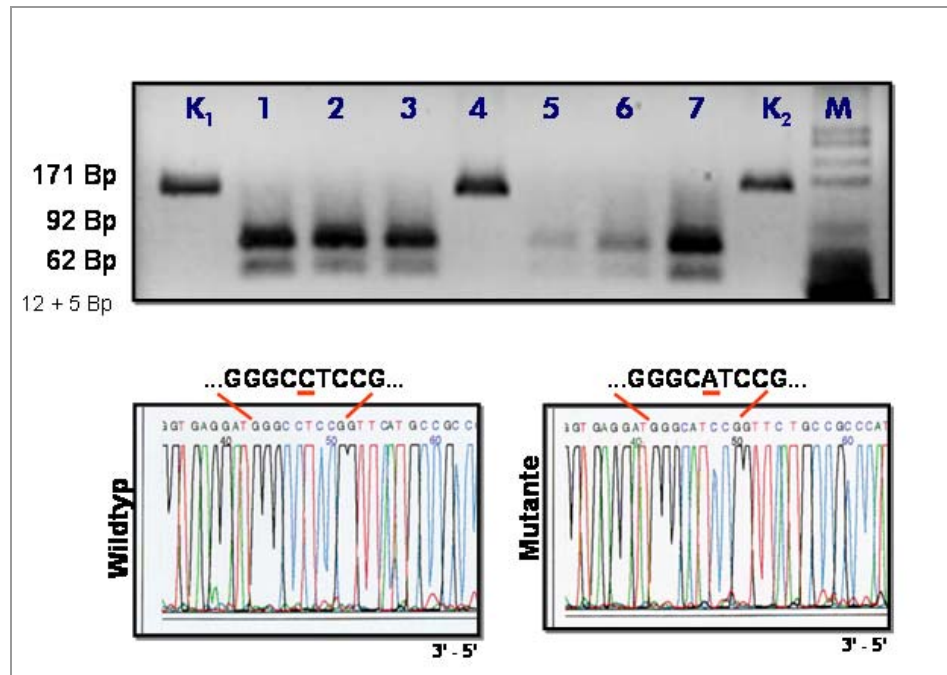


Abbildung 48 Beispielhafte Darstellung der im Rahmen der Mutationsanalysen erhobenen Primärdaten. *Oben*: Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus- (RFLP) Analyse. Restriktion der amplifizierte DNA mit dem Enzym *Hae*III. Beim Vorliegen einer Mutation im Codon 249 keine erkennbare Restriktion der DNA (Spur 4). Erkennbare Restriktion in verschiedene kleinere Fragmente bei Vorliegen von Wildtyp DNA im Codon 249. *Unten*: Sequenzanalyse der DNA in Spur 3 (links – Wildtyp) und 4 (rechts – Mutante). C → A Mutation auf dem 3'-5' Strang, entsprechend einer G → T Mutation auf dem gegenläufigen 5'-3' Strang.

II.3.2.6. Schadstoffanalyse zur Frage einer erhöhten Asbestfeinstaubbelastung

Im Rahmen der Untersuchungen wurden Präparate von nahezu vollständig asserierten Lungen ehemaliger Beschäftigter des Uranerzbergbaus der Wismut, die vorwiegend im ZPI Stollberg obduziert wurden, aufgearbeitet. Da im Rahmen der Untersuchungen Lungen-Feuchtmaterial von Verstorbenen mit Lungentumoren vornehmlich aus den Jahren 1989 - 1992 zur Verfügung stand, wurde im Rahmen eines vom HVBG geförderten Vorhabens das Kollektiv unter Einbeziehung Paraffin-eingebetteter Gewebeproben aus den Jahren 1986 bis 1989 ausgedehnt. Zu diesem Zweck wurden tumorfreie Lungengewebsproben aus den vorhandenen Paraffinblöcken ausgelöst und staubanalytisch aufgearbeitet.

Die Befunde zeigen zusammenfassend, dass

- bei ehemaligen Wismutbeschäftigten keine generelle vergleichsweise erhöhte Asbestfeinstaubexposition bestand; vergleichbar dem Ruhrbergbau, bei bestimmten Tätigkeiten eine vergleichsweise erhöhte berufliche Asbestfeinstaubexposition diskutiert werden muss;
- eine nachgewiesene erhöhte Belastung der Lungen mit Asbestfeinstäuben auch auf Tätigkeiten vor oder nach dem Wismutbeschäftigungszeitraum zurückgeführt werden kann;
- einer Asbestfeinstaubexposition im Vergleich zur Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen für die Entstehung bösartiger Lungentumoren wahrscheinlich nur eine untergeordnete Bedeutung zukommt;
- die im ZPI Stollberg formulierte Diagnose "Mesotheliom" in einer Vielzahl der Fälle nicht bestätigt werden kann;
- eine vergleichsweise erhöhte Zahl bösartiger Mesotheliome nicht belegt werden kann.

Kollektiv Wismutbeschäftigte

Die an Gewebeproben von verstorbenen ehemaligen Wismutbeschäftigten erhobenen staubanalytischen Befunde wiesen in 15 von 140 Fällen (11%) auf eine vergleichsweise erhöhte chronische Belastung der Lungen gegenüber faserförmigen Stäuben hin. In 13 Fällen (9%) von Verstorbenen aus dem Kollektiv der Wismutbeschäftigten wiesen die Staubanalysen dabei auf eine vergleichsweise erhöhte chronische Belastung der Lungen gegenüber Asbestfeinstäuben hin (> 23 Asbestkörper / g Lungengewebe) (\rightarrow Tabelle 116). Bei drei dieser Fälle konnte durch die im Rahmen der Obduktion erhobenen Befunde sowie durch die ergänzenden referenzpathologischen Untersuchungen ein primärer bösartiger Lungentumor gesichert werden. Bei zwei Fällen lag ein primärer bösartiger Tumor der Lungen-Rippenfellregion im Sinne eines Pleuramesothelioms vor. In acht Fällen ergaben sich keine Hinweise auf einen bösartigen pulmonalen oder extrapulmonalen Tumor.

Nur in einzelnen Fällen korrelierten die staubanalytischen Befunde mit dem lichtmikroskopischen Nachweis typischer Asbestkörper im Lungengewebe. Asbest-assoziierte Veränderungen unter dem Bild einer Asbestose auch nur vom Schweregrad einer Minimalasbestose nach den Helsinki-Kriterien konnten nur in einem Fall belegt

werden (Finish Institute of Occupational Health 1997). Bei staubanalytischem Nachweis von bis zu 65.500 Asbestkörpern pro Gramm Lungengewebe konnte bei pathologisch-anatomischer Sicherung eines Pleuramesothelioms lichtmikroskopisch im tumorfreien Lungengewebe eine Minimalasbestose dokumentiert werden. Parallel zu der dokumentierten vergleichsweise deutlich erhöhten Asbestfeinstaubbelastung ergaben die Berechnungen der Bergbau-Berufsgenossenschaft eine kumulative Strahlenbelastung von 1.820 WLM. Aufgrund der ermittelten Angaben zur beruflichen Vorgeschichte – der Verstorbene war vor seiner Tätigkeit bei der Wismut ca. 14 Jahre als Isolierer tätig und hierbei vergleichsweise erhöht gegenüber Asbestfeinstäuben exponiert – muss unterstellt werden, dass die dokumentierte Asbestbelastung der Lungen im Wesentlichen nicht Folge der Tätigkeit bei der Wismut war.

In verschiedenen Fällen konnte ein Nachweis typischer hyaliner Pleuraplaques geführt werden. Derartige Veränderungen der Lungen-Rippenfellregion sind nach den Erfahrungen im Deutschen Mesotheliomregister in rund 70% der Fälle mit einer vergleichsweise erhöhten, meist beruflich bedingten Asbestfeinstaubexposition zu korrelieren. Andere kausale Faktoren für die Entstehung derartiger, grundsätzlich zunächst unspezifischer Veränderungen, stellen chronische Reizungen der Pleura als Folge unspezifischer oder spezifischer Entzündungen oder als Folge bösartiger Tumoren dar. Da im Rahmen der Untersuchungen Angaben zum klinischen Krankheitsbild, z. B. mit Hinweisen für eine Tuberkulose als Ursache für die Entstehung der Plaques, nicht zur Verfügung standen und zudem eine detaillierte Lokalisationsangabe in Bezug auf die Lage der Plaques zum Tumorgeschehen fehlte, ist hier ein sicherer Rückschluss auf eine Asbest-assoziierte Genese der Plaques nicht möglich.

Kollektiv Wismutbeschäftigte mit Mesotheliomen

Nach den vorliegenden Sektionsprotokollen aus den Jahren 1957 bis 1989 waren im ehemaligen Archiv des Instituts für Pathologie in Stollberg 94 primäre bösartige Tumoren der serösen Häute (Mesotheliome) erfasst. Nach Angaben in den Sektionsprotokollen soll davon in 77 Fällen (82%) ein Pleuramesotheliom vorgelegen haben. 50 dieser Fälle (65%) betreffen Wismutbeschäftigte, 27 Fälle (35%) Nicht-Wismutbeschäftigte. Die im Archiv verfügbaren Objektträger von 89 Fällen (95%) wurden pathologisch-anatomisch nach lichtmikroskopischen Kriterien begutachtet. An noch vorhandenen Gewebeproben in Paraffinblöcken von Verstorbenen aus den Jahren

1986 und später wurden außerdem ergänzende histochemische und immunhistochemische Untersuchungen durchgeführt. Auf Grund einer Fixations-bedingten Demaskierung der für die immunhistochemischen Untersuchungen relevanten Antigene und teilweise auch auf Grund stärkergradiger autolytischer Veränderungen der für die ergänzenden Untersuchungen herangezogenen Präparate waren die dabei erhobenen Befunde in einigen Fällen nicht informativ. In diesen Fällen musste sich die pathologisch-anatomische Begutachtung allein auf cytologische und histomorphologische Kriterien stützen. Die Diagnose „Mesotheliom“ konnte auf Grund der erhobenen histomorphologischen, histochemischen und immunhistochemischen Befunde nur in 48 Fällen (54%) bestätigt werden (Mesotheliom A oder B gemäß dem C.E.C. Mesothelioma Panel (Wiethege 2001)). In 46% der Fälle konnte nach den hier erhobenen pathologisch-anatomischen Befunden die Diagnose eines Mesothelioms nicht bestätigt werden. Nach den lichtmikroskopischen Befunden handelte es sich in diesen Fällen um Absiedlungen primär anderenorts lokalisierter Tumoren mit adenoider oder kleinzelliger Differenzierung. Eine abschließende Aussage über die primäre Lokalisation dieser Tumoren ist allein nach den hier lichtmikroskopisch erhobenen Befunden problematisch. Es muss aber diskutiert werden, dass es sich bei einer Vielzahl dieser Fälle um Absiedlungen primärer bösartiger Lungentumoren im Bereich der Pleura handelte.

Im Rahmen der referenzpathologischen Begutachtung bösartiger primärer Lungentumoren (→ II.3.2.1) konnten dagegen in einzelnen Fällen auf Grund der erhobenen histomorphologischen Befunde Pleuramesotheliome dokumentiert werden, die nach den vorliegenden Sektionsberichten primär als periphere bösartige Lungentumoren diagnostiziert waren.

Staubanalytische Untersuchungen an diesem Kollektiv konnten nur in einzelnen Fällen der gesicherten Mesotheliome eine vergleichsweise erhöhte chronische Asbestfeinstaubbelastung der Lungen belegen (→ Tabelle 116). Die staubanalytischen Befunde korrelierten hier mit dem lichtmikroskopischen Nachweis typischer Asbestkörper im Lungengewebe, teilweise unter dem Bild einer Minimalasbestose.

Kollektiv Nicht-Wismutbeschäftigte

Im Kollektiv Nicht-Wismutbeschäftigter wurden Gewebeproben von Patienten und Verstorbenen untersucht, bei denen

- (a) auf der Basis der verfügbaren Daten im Archiv des DKFZ in Heidelberg keine Wismutzugehörigkeit bestand, die jedoch im Institut für Pathologie in Stollberg seziert wurden oder
- (b) bei denen nach den im Deutschen Mesotheliomregister verfügbaren Daten keine Wismutzugehörigkeit bestand, die aber auf dem Gebiet der ehemaligen DDR in der Umgebung der Wismut wohnten bzw. arbeiteten.

Hinweise auf eine vergleichsweise erhöhte chronische Asbestbelastung waren an diesen Proben sowohl nach den licht- und elektronenmikroskopischen als auch nach den staubanalytischen Befunden nicht abzuleiten.

Asbest-Exposition

Die ZeBWis-Tätigkeitsschlüssel für Fälle mit positiven staubanalytischen Hinweisen für eine vergleichsweise erhöhte chronische Asbestfeinstaubbelastung der Lungen (→ Tabelle 118) ließen sich teilweise Berufsgruppen zuordnen, bei denen unter Berücksichtigung der Staubmatrix eine erhöhte berufliche Asbestfeinstaubexposition als Folge der Wismuttätigkeit diskutiert bzw. angenommen werden muss.

Bei Fällen mit positiven staubanalytischen Hinweisen für eine vergleichsweise erhöhte chronische Asbestfeinstaubbelastung der Lungen und auf Grund der ZeBWis-Tätigkeitsschlüssel negativen Hinweisen auf eine entsprechende Exposition aus der Staubmatrix konnten in verschiedenen Fällen durch gezielte Ermittlungen der ZeBWis unter Einschaltung der Bergbau-Berufsgenossenschaft Beschäftigungsverhältnisse vor der Wismut-Tätigkeit geklärt werden. Aus den dabei ermittelten Tätigkeitsbeschreibungen (→ Tabelle 117) ließen sich in zahlreichen Fällen mit positiven staubanalytischen Befunde zwanglos vergleichsweise erhöhte berufliche Asbestfeinstaubexpositionen bei Tätigkeiten außerhalb der Wismut ableiten.

In Tabelle 118 sind die ZeBWis-Tätigkeitsschlüssel der Wismutbeschäftigten mit positiven staubanalytischen Befunden für eine erhöhte Asbestfeinstaubbelastung der Lungen zusammengestellt. Aufgrund der ermittelten Angaben zur beruflichen Vorgeschichte vor der Wismutbeschäftigung mit einer möglichen, wahrscheinlichen oder gesicherten erhöhten beruflichen Asbestfeinstaubbelastung ist ein Rückschluss von

der Tätigkeitsbeschreibung auf eine erhöhte berufliche Asbestfeinstaubbelastung bei der Wismutbeschäftigung nicht möglich. Dies gilt auch für Personen mit fehlenden Hinweisen für eine erhöhte Asbestfeinstaubbelastung außerhalb der Wismut, da hier entweder Angaben über die berufliche Tätigkeit vor oder nach der Wismut nicht vorlagen.

Strahlen-Exposition

Nach den Ermittlungen der ZeBWis konnte bei rund 55% der informativen Fälle (6/11) mit positiven staubanalytischen Hinweisen für eine vergleichsweise erhöhte chronische Asbestfeinstaubbelastung der Lungen bei Vorliegen oder Nicht-Vorliegen eines bösartigen Tumors (Lungentumor oder Mesotheliom) auch eine vergleichsweise deutlich erhöhte Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen eruiert werden (> 200 WLM). Unter Berücksichtigung des so genannten Jacobi I Gutachtens zur Verursachungs-Wahrscheinlichkeit von Lungenkrebs durch die berufliche Strahlenexposition von Uran-Bergarbeitern der Wismut AG muss bei diesen Fällen eine Verursachungswahrscheinlichkeit von mindestens 50% für die Entstehung eines primären bösartigen Lungentumors als Folge der beruflichen Strahlenexposition unterstellt werden (Jacobi et al. 1992a). Unter Berücksichtigung der gültigen Berufskrankheitenverordnung (BKV) wären diese Fälle als Berufskrankheit nach Ziffer 2402 der BK-Liste zu bewerten. Fälle bösartiger Mesotheliome mit positiven staubanalytischen Befunden und vergleichsweise erhöhter Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen wären zunächst als Berufskrankheit nach Ziffer 4105 der BK-Liste zu werten. Grundsätzlich ist in Fällen, mit einer gegebenen Exposition gegenüber verschiedenen gesicherten Kanzerogenen, die Frage einer synkanzerogenen Wirkung berechtigt. Die hier erhobenen Befunde lassen aber auf Grund der nur geringen Fallzahlen eine weitere Bewertung möglicher, in Diskussion stehender synergistischer Wirkungen unter kausalpathogenetischen oder epidemiologischen Gesichtspunkten nicht zu.

Tabelle 116 Zusammenstellung der Tätigkeiten vor der Wismutbeschäftigungszeit und Einschätzung einer möglichen vergleichsweise erhöhten beruflichen Asbestfeinstaubexposition bei Wismutbeschäftigten mit positiven lungenstaubanalytischen Befunden.

Studien-Nr.	Asbestkörper	Wismut (Zeitraum)	Tumor	WLM	Tätigkeiten
28795	10-12 (16-40 NI)	(unklar)	3	Keine ZeBWis Daten	Keine ZeBWis Daten
28929	70-100	Ja	6	Keine Anamnese	
26390	25-50	Ja (1948-1967)	2	944	10000 10100 11000 12000 16550 21150 [3]
24739	36-83	Ja (1958-1964)	6	4	40000 40220 41260 60000 60010 69510 99970
24819	33	Ja (1950-1952)	6	2	24064 43370
19558	40.400-65.600	Ja (1950-1973)	M	1795	10000 11000 13050 22200 24061 60000 [1] 67150
26831	17-33	Ja (1950-1964)	6	66	21051 71811
26910	38-45	Ja (1949-1983)	6	969	10000 40050 40201 40451 40730 41500 [2] 42100 60010
26125	35-44	Ja (1947-1953)	6	0	60000
26176	20 (30 NI)	Ja (1947-1984)	6	364	10000 12100 21150 33700 34500 71410 [2] 74290
27294	<13-25	Ja (1951-1982)	M	3	10002 40250 57050 [2] 62500 66401 68050 [4]
27381	25 (13 NI)	Ja (1949-1955)	6	534	0 10201 [2]
27252	<14-25	Ja (1955)	6	29	10201

Erläuterungen:

AZ Archiv = Zeichen des Archiv des Instituts für Pathologie in Stollberg

Asbestkörper = Asbestkörper pro Gramm bzw. ccm Lungengewebe (NI = Fasern mit nicht identifizierbarer Zentralfaser; eine sichere Charakterisierung der nachgewiesenen Zentralfasern war nicht möglich)

Wismut = Wismutbeschäftigung Ja/Nein; Zeitraum der Beschäftigung

Tumor = Tumorklassifikation auf der Basis der im Archiv verfügbaren Präparate: 1 = kleinzelliges Karzinom; 2 = Plattenepithelkarzinom; 3 = Adenokarzinom; M = Mesotheliom; 6 = kein Tumor

WLM = Ergebnis der vorläufigen WLM-Berechnung der ZeBWis

Tätigkeit = ZeBWis Tätigkeitsschlüssel

[1] Erhöhte berufliche Asbestfeinstaubexposition außerhalb der Wismut gesichert

[2] Erhöhte berufliche Asbestfeinstaubexposition außerhalb der Wismut wahrscheinlich

[3] Erhöhte berufliche Asbestfeinstaubexposition außerhalb der Wismut möglich

[4] Erhöhte berufliche Asbestfeinstaubexposition bei der Wismut gesichert als 6250 und 1120

Tabelle 117 Zusammenstellung der Tätigkeiten vor der Wismutbeschäftigungszeit und Einschätzung einer möglichen vergleichsweise erhöhten beruflichen Asbestfeinstaubexposition bei Wismutbeschäftigten mit positiven lungenstaubanalytischen Befunden für eine erhöhte Asbestfeinstaubbelastung der Lungen

Tätigkeit	Einschätzung der Asbestfeinstaubexposition
Bauarbeiter	Möglich
Dachdecker	Wahrscheinlich
Klempner	Wahrscheinlich
Isolierer	Gesichert
Schmied	Wahrscheinlich
Kesselwärter	Wahrscheinlich
Zimmermann	Möglich
Demontearbeiter	Möglich
Schlosser	Wahrscheinlich

Tabelle 118 Zusammenstellung der ZeBWis-Tätigkeitsschlüssel von Wismutbeschäftigten mit einer staubanalytisch nachgewiesenen vergleichsweise erhöhten Asbestfeinstaubbelastung der Lungen

ZeBWis-Tätigkeitsschlüssel	Tätigkeit	
1000, 1010, 1020	Hauer, Erzhauser, Lehrhauser	[1] [2] [3]
1100	Fördermann	[1] [2] [3]
1120	Baggerfahrer	[4]
1200	Bohrarbeiter	[3]
1305	Schießmeister	[1]
1450	Fördermaschinist	
1655	Assanisator (Kübelwart)	[3]
2115, 2220	Zimmerling, Hilfszimmerling	[2] [3], [1]
2400	Schlosser (mech. elektr. Dienst)	[1]
3370	Hilfssteiger	[2]
3450	Steiger für verschiedene Aufgaben	[2]
4000	Zechenarbeiter	
4005	Anlagenfahrer Erzsartierung	[3]
4020	Bandmaschinist, Bandwart, Bandbedienung	[3]
4022	Bandwart Erzreservelager	
4045	Erzverlader	[3]
4070	Geophysiker RKS, Radiometrist	[3]
4126	Verpackungsmaschinist Endzeche	
4150	Linienreiniger	[3]
4210	Reparaturschlosser	[3]
5045	Mechaniker (über Tage)	
5300	Schlosser (über Tage)	
5705	Betriebshandwerker	[2]
5940	Bohrgehilfe	[2]
6000	Transportarbeiter	[1]
6001	Transportarbeiter Aufbereitung	[3]
6250	Planierdraufenfahrer	[2] [4]
6685	Fördermaschinist (über Tage)	
6715	Bohrkronenschleifer	[1]
6805	Baumaschinist	[2]
6845	Hilfsarbeiter Baustelle	
6951	Laborant-Aufbereitung	
7141	Steiger (Leitung / Verwaltung)	[2]
7181	Mitarbeiter Gesundheitswesen	
7429	Student	[2]
9997	Arbeiter	

[1] Erhöhte berufliche Asbestfeinstaubexposition außerhalb der Wismut gesichert;

[2] Erhöhte berufliche Asbestfeinstaubexposition außerhalb der Wismut wahrscheinlich;

[3] Erhöhte berufliche Asbestfeinstaubexposition außerhalb der Wismut möglich;

[4] Erhöhte berufliche Asbestfeinstaubexposition bei der Wismut gesichert.

II.3.3. Schadstoffanalytik

II.3.3.1. Analyse von Bohrstaubproben aus Schlema/Alberoda

Das Institut für Strahlenschutz der BG der Feinmechanik und Elektrotechnik und der BG der Chemischen Industrie haben in der Lagerstätte Schlema-Alberoda in einem erzführenden Gang, Versuchsort UG 110, im Nebengestein und Ganggestein Versuchsarbeiten zur Nachstellung der typischen Arbeitsbedingungen, insbesondere der Luftstaubbelastung durchgeführt (Bauer et al. 1995). Aus diesen Untersuchungen wurde Bohrstaub von je zwei Lokalisationen im Gang und Nebengestein (G1, G2, NG1 und NG2) für eine Untersuchung der Schwermetallkonzentration zur Verfügung gestellt.

Die Proben wurden im Reaktor TRIGA Mark II des DKFZ bestrahlt und der Gehalt an Uran, Arsen, Eisen, Scandium, Antimon, Zink, Kobalt und Chrom mit Neutronen Aktivierungsanalyse bestimmt: Tabelle 119.

Tabelle 119 Schwermetallkonzentrationen von Gesteinsstaub bestimmt mit Neutronen-Aktivierungsanalyse

Element	Uranhaltiges Gestein		Nebengestein	
	G1 (mg/g)	G2 (mg/g)	NG1 (mg/g)	NG2 (mg/g)
Uran	302	28,9	-	-
Arsen	10,2	2,85	0,08	0,13
Eisen	51,2	92,9	15,8	75,2
Scandium	0,01	0,02	0,04	0,03
Antimon	1,3	0,22	0,009	0,004
Zink	0,92	0,75	0,79	0,69
Kobalt	0,30	0,14	0,08	0,06
Chrom	0,58	0,28	0,07	0,29

Die Messergebnisse zeigen im Ganggestein im Vergleich zum Nebengestein eindeutig höhere Konzentrationen für die Elemente Uran, Arsen, Antimon, Kobalt und Chrom. Die gleiche Tendenz bei kleineren Konzentrationen zeigen die Ergebnisse der berufsgenossenschaftlichen Untersuchungen für die Zusammensetzung des Staubs aus den Luftstaubsammlungen: Für Staubsammlung bei Arbeiten im Gangmaterial wurden Werte gefunden von ca. 2,5 mg/g bis 30 mg/g Uran, ca. 0,05 mg/g

bis 0,57 mg/g Arsen und ca. 0,05 mg/g bis 0,18 mg/g Kobalt, bei Arbeiten im Nebengestein war Uran nicht nachweisbar, für Arsen lagen die Werte unter 0,025 mg/g und für Kobalt von ca. 0,035 mg/g bis 0,052 mg/g (Bauer et al. 1995).

II.3.3.1.1 Variabilität der Schadstoffdeposition einer Lunge

Zur Ermittlung der Variabilität der Urankonzentration, bedingt sowohl durch Messungenauigkeit als auch durch die Variabilität der Schadstoffdeposition im untersuchten Organ, wurden einer ganzen Lunge eines hochbelasteten Bergmannes an vier repräsentativen Lokalisationen im Alveolarbereich Proben entnommen. Es wurden aus dem Ober- und Unterlappen beider Seiten ein 10 x 2 x 2 cm messendes Gewebestück gewonnen und in fünf Würfel gleicher Größe unterteilt. Die vier äußeren Würfel wurden halbiert und die Hälften separat wie Blockmaterial analysiert; d.h. direkt getrocknet, aufgeschlossen und mittels NAA auf ihren Urangehalt vermessen. Vom mittleren Würfel wurden zwei gegenüber liegende Seiten in Paraffin eingebettet und mit dem Mikrotom jeweils fünf Schnitte von 10 µm Dicke hergestellt. Diese wurden äquivalent zur Schnittmaterial-Analyse prozessiert und einer Bestimmung des Urangehalts unterzogen wurden. Die Ergebnisse finden sich in Abbildung 49 und Abbildung 50 schematisch dargestellt.

Die Standardabweichung für einen Satz von fünf Schnitten beträgt bis zu 35%, die der Mittelwerte zweier Sätze von Schnitten bis zu rund 50%. Dies lässt auf stärkere Depositionsschwankungen schon im Bereich eines Blockes schließen.

Betrachtet man die Messwert-Schwankung zwischen den Sätzen von fünf Blöcken, so findet sich eine Standardabweichung von maximal nur rund 25%. Dies deutet darauf hin, dass sich innerhalb eines Blockes die räumlichen Depositionsschwankungen zum Teil wieder mitteln; ein Block stellt ein Volumen dar, welches größer ist, als das Verteilungsmuster der lokalen Depositionsschwankungen. Blockmaterial ist geeignet, eine repräsentative Schadstoffanalyse durchzuführen.

Mit 60% Standardabweichung ist die Schwankung zwischen den vier in den verschiedenen Lungenlappen gewählten Lokalisationen am höchsten. Dies ist bedingt durch die makroskopisch unterschiedlichen Depositionsmuster. So ist u.a. bekannt, dass die oberen Lungenlappen gegenüber den unteren generell eine höhere Staubakkumulation aufweisen, wie die Messungen auch für diesen Bergarbeiter-Fall

bestätigen. Es werden bei den vorliegenden schadstoffanalytischen Untersuchungen an Lungen so möglich immer zwei Lokalisationen der oberen Lungenlappen herangezogen.

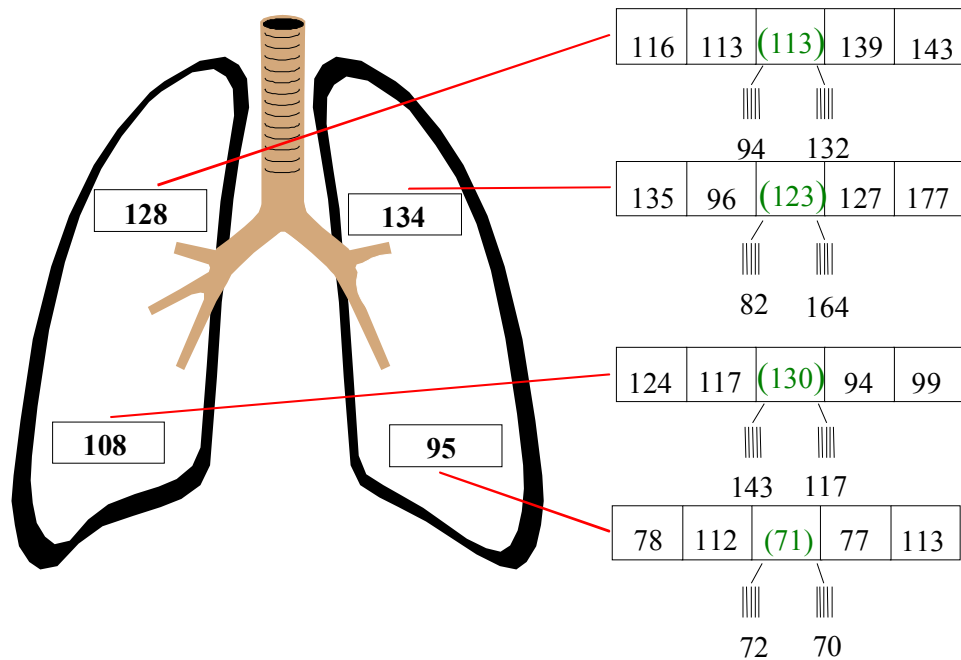


Abbildung 49 Schadstoffverteilungs- und -analysenmuster für Uran in einer Lunge in ng/g_{Tr}

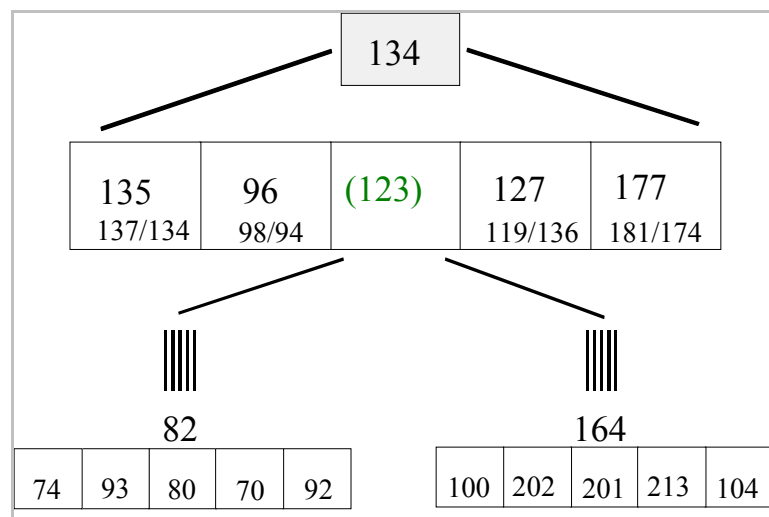


Abbildung 50 Schadstoffverteilungsmuster für Uran in einer Lungenprobe in ng/g_{Tr}

Ergänzend sind in Abbildung 51 und Abbildung 52 für einen Fall das Depositionsmuster für Uran und Arsen in verschiedenen Kompartimenten einer Lunge dargestellt. Bronchiale Bereiche weisen dabei geringe Schadstoffgehalte auf. Gegenüber dem Lungengewebe (Alveolarregionen) weisen die die Ableitungsgebiete im Bereich

der Pleura und den Lymphknoten recht hohe Konzentrationen auf. In Tumorgewebe (Kreis) findet sich erwartungsgemäß keine nennenswerte Konzentration, insbesondere von Arsen. Da das Tumorgewebe verdrängend wächst, werden auch die Schadstoffe der betreffenden Region in benachbarte Bereiche verschoben und unter Umständen am Tumorrand „akkumuliert“.

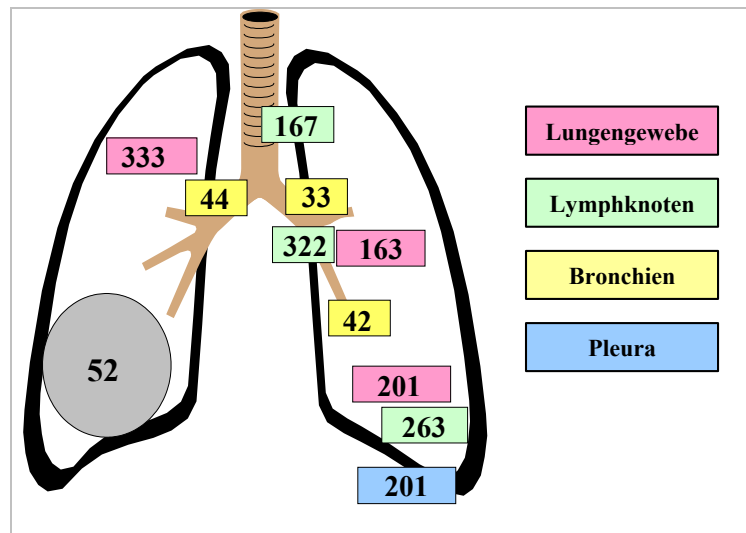


Abbildung 51 Schadstoffverteilungs- und -analysenmuster für Uran (ng/g_{Trockenmasse}) in verschiedenen Lungenbereichen und im Tumorgewebe (grau)

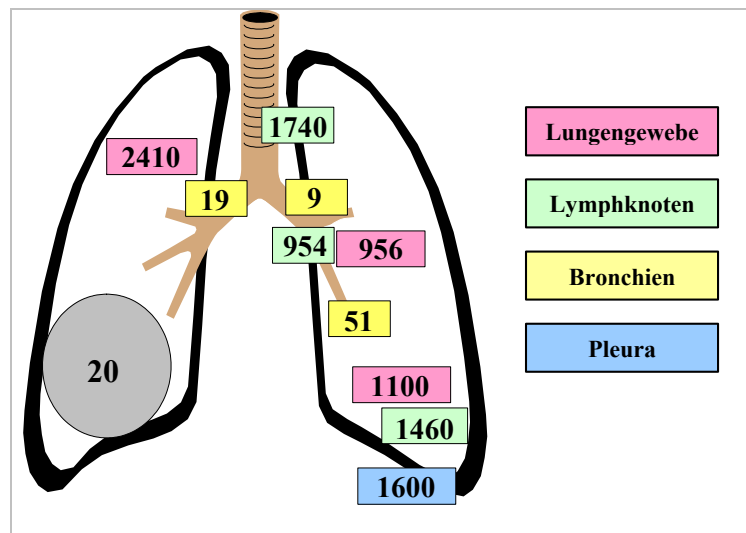


Abbildung 52 Schadstoffverteilungs- und -analysenmuster für Arsen (ng/g_{Trockenmasse}) in verschiedenen Lungenbereichen und im Tumorgewebe (grau)

II.3.3.1.2 Ergebnisse der NAA-Schadstoff-Messungen im Lungengewebe exponierter Wismutbeschäftigter

Im Zentral-pathologischen Archiv Wismut befanden sich 154 Behälter mit in Formalin eingelegten Lungen, davon konnten von 75 bei der Wismut beschäftigten Männern eine Arbeitsanamnese erhoben werden, wobei ein Fall keine Belastung aufwies und ein weiterer Fall nicht unter Tage, sondern in der Aufbereitung beschäftigt war. Von den 73 Fällen sind 84% nach 1990, also nicht im Rahmen des vorliegenden Projektes, seziiert worden. Für diese 73 Fälle lag der Expositionsbeginn von 63 Fällen vor 1955. Alle Fälle haben eine Latenzzeit seit Beginn der Exposition von mehr als 15 Jahren, wobei der Expositionsbeginn für 66 Fälle mehr als 35 Jahre zurückliegt.

An diesen 73 Lungen wurden schadstoffanalytische Untersuchungen durchgeführt. Die Proben wurden von einem Pathologen aus verschiedenen Bereichen der Lunge (siehe auch Kapitel II.3.3.1.1 Variabilität der Schadstoffdeposition einer Lunge) bzw. zentral nahe des Hauptbronchus entnommen. Entsprechend der in Kapitel II.2.5.1 (NAA) beschriebenen Methode wurden die Proben zur Analyse mittels Neutronen-Aktivierungsanalyse und Gamma-Spektroskopie vorbereitet.

Hierbei sollten folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Sind im Lungengewebe Unterschiede bezüglich der Schadstoffkonzentration an Uran und Arsen in Abhängigkeit der zugeführten Aktivität (kBq U-238) festzustellen, obwohl der Beginn der höchsten Exposition über 35 Jahre zurückliegt.
- Ist im tumorfreien Gewebe von Verstorbenen mit Lungentumor ein erhöhter Schadstoffgehalt gegenüber Verstorbenen ohne Lungentumor festzustellen?

Auf Grund des sehr weit zurückliegenden Zeitpunktes hoher Zufuhren und der schnellen biologischen Clearance-Rate (→ Abbildung 57) wurde in der Datenanalyse der Faktor Latenzzeit nicht mehr berücksichtigt. Zudem sind die Zellenbesetzungen für weitergehende faktorielle Analysen zu gering.

In den Arbeitsanamnesen waren keine Angaben über die Staubbelastung der exponierten Wismutbeschäftigten enthalten, so dass es nicht möglich war, die Konzentration an den untersuchten Elementen im Lungengewebe in Abhängigkeit der Staubbelastung auszuwerten. Die Auswertung der Elementkonzentrationen im

Lungengewebe wurde deshalb in Abhängigkeit der Zufuhr an langlebigen Radionukliden durchgeführt. Diese Angabe steht sicherlich mit der Staubbelastung in direktem Zusammenhang.

Die 73 Fälle wurden in drei Klassen mit den Grenzen $>0 - <5$, $\geq 5 - <20$ und ≥ 20 kBq U-238 aufgeteilt. In Tabelle 120 sind die wichtigsten Angaben der 73 Fälle für die Expositionsgruppen und in Tabelle 121 die Ergebnisse der NAA-Schadstoffmessungen für die aus den ganzen Lungen entnommenen Gewebeproben dargestellt.

Tabelle 120 Kennzahlen der Belastungswerte und Dauer der Exposition für die 73 untersuchten Fälle

LRN-Kategorie (kBq U-238)	Fallzahl		Mittelwert und Standardfehler		
	gesamt	Lungen- tumor	LRN kBq <i>SE*</i>	WLM <i>SE*</i>	Expositions- dauer <i>SE*</i>
$>0 - <5$	27	13	2,2 <i>0,3</i>	359 <i>60</i>	10,0 <i>1,8</i>
$\geq 5 - <20$	28	12	11,4 <i>2,0</i>	964 <i>113</i>	19,9 <i>2,0</i>
≥ 20	18	9	31,9 <i>2,0</i>	1162 <i>121</i>	20,2 <i>1,9</i>
Total	73	34	13,1 <i>1,5</i>	789 <i>69</i>	16,3 <i>1,3</i>

**SE Standardfehler*

Für Uran und Arsen sind die Konzentration im Lungengewebe der Gruppe ≥ 20 kBq U-238 gegenüber der Gruppe $>0 - <5$ kBq U-238 nahezu verdoppelt. Für Zink und Selen, im Körper physiologisch kontrollierte Elemente, zeigt sich die zu erwartende Konstanz über die Belastungsklassen mit einer im Vergleich zu den anderen Elementen deutlich geringeren Variabilität. Auffallend ist besonders die hohe Streuung für die Mittelwerte der Messungen in den Belastungsgruppen, die sicherlich auf der lang zurückliegenden Exposition, der Inhomogenitäten innerhalb der Lunge (\rightarrow Abbildung 49), der biologischen unterschiedlichen Clearance-Rate und einer möglichen Fehlklassifikation bei der Gruppeneinteilung (z. B. muss die LRN-Belastung nicht unbedingt die Arsenbelastung widerspiegeln) beruht.

Tabelle 121 Mittelwerte und Standardfehler des Mittelwerts (*kursiv*) für die Konzentrationen im Lungengewebe aller 73 mit NAA untersuchten Fälle

LRN	As	Co	Cr	Rb	Sb	Sc	Se	Th	U	Zn
kBq	ng/g _{tr}	ng/g _{tr}	µg/g _{tr}	µg/g _{tr}	ng/g _{tr}	ng/g _{tr}	µg/g _{tr}	ng/g _{tr}	ng/g _{tr}	µg/g _{tr}
>0 - <5	87 <i>11,5</i>	94 <i>8,6</i>	3,6 <i>0,4</i>	1,9 <i>0,3</i>	287 <i>58,4</i>	71 <i>13,6</i>	0,54 <i>0,04</i>	76 <i>19,1</i>	46 <i>4,8</i>	85 <i>7,3</i>
>=5 - <10	76 <i>12,4</i>	88 <i>10,3</i>	3,1 <i>0,6</i>	3,1 <i>0,8</i>	138 <i>17,9</i>	124 <i>36,9</i>	0,64 <i>0,03</i>	111 <i>35,0</i>	71 <i>10,1</i>	76 <i>8,9</i>
>=20	156 <i>33,3</i>	119 <i>14,7</i>	4,5 <i>0,9</i>	3,6 <i>0,7</i>	186 <i>27,6</i>	140 <i>29,6</i>	0,56 <i>0,05</i>	121 <i>25,0</i>	89 <i>13,3</i>	87 <i>9,5</i>
Total	100 <i>10,9</i>	98 <i>6,4</i>	3,6 <i>0,4</i>	2,8 <i>0,4</i>	203 <i>24,2</i>	109 <i>17,0</i>	0,58 <i>0,02</i>	101 <i>16,4</i>	66 <i>5,7</i>	82 <i>4,9</i>

Auch nach Aufteilung auf die Fälle mit und ohne Lungentumor bleibt der Trend mit etwa gleicher Variabilität erhalten. Lediglich für Arsen deutet sich eine erhöhte Konzentration im tumorfreien Lungengewebe (123 ng/g_{tr}) bei Vorliegen eines Lungentumors gegenüber nicht an einem Lungentumor verstorbenen Wismutbeschäftigten (80 ng/g_{tr}) an. Die entsprechenden Werte für Uran zeigen mit 67 bzw. 66 ng/g_{tr} keinerlei Unterschied. Die Urankonzentrationen im Lungengewebe sind vielmehr um einen Faktor 100 geringer als nach den ICRP-Modellen erwartet (→ Abbildung 56).

Für die varianzanalytische Auswertung wurden die Messwerte logarithmiert, um die große Streubreite der Daten zu reduzieren und so die Voraussetzung für die Varianzanalyse (normalverteilte, stetige Daten) in Ansätzen zu erfüllen. Wie oben erwähnt, wurden die Faktoren Zufuhr und Lungentumor sowie deren Wechselwirkung für die zu untersuchenden Elemente getestet. Lediglich für Uran lässt sich eine zufuhrabhängige Änderung der Konzentration im Lungengewebe mit $p=0,007$ bestätigen. Das angedeutete Verhalten der Arsenkonzentration im Lungengewebe in Abhängigkeit von der Zufuhr und dem Vorliegen eines Lungentumors lässt sich nur mit den nicht-logarithmierten Werten varianzanalytisch bestätigen.

II.4. Diskussion

II.4.1. Archiv

Das übernommene histologische Material von rund 29.000 Sektionsfällen des Instituts für Pathologie in Stollberg befand sich in einem relativ guten Zustand. Die Präparate decken den Zeitraum von 1957 bis 1990 komplett ab. Für die Jahrgänge 1991 und 1992 liegen nur vergleichsweise wenige Fälle vor. Das Material umfasst ca. 400.000 histologische Schnittpräparate unterschiedlichster Organe (Glasträger) für den gesamten Zeitraum. Die Qualität dieser Schnittpräparate hängt im Wesentlichen von der angewandten Färbetechnik ab. Es zeigt sich, dass die mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitte bis zum Jahr 1957 zurück nahezu uneingeschränkt brauchbar sind, während andere Färbungen wie van Gieson, PAS und Fettfärbung z. T. stark ausgebleicht sind. Falls bei bestimmten Fragestellungen diese Färbungen doch erforderlich sind, bestehen Möglichkeiten einer Nachfärbung für die Jahrgänge ab 1986, da in Paraffin eingebettetes Gewebe vor 1986 aus Platzgründen vom Institut für Pathologie in Stollberg vernichtet wurde und deshalb im Archiv nicht mehr vorhanden ist. Dieses Paraffinmaterial umfasst ca. 60.000 Blöcke für die Jahrgänge 1986 bis 1992. Dieses Material ist uneingeschränkt brauchbar für histomorphologische Untersuchungen und eingeschränkt brauchbar für molekulargenetische Analysen. Aus wissenschaftlicher Sicht bedeutet dies, dass expositionsnahe Nachuntersuchungen nicht mehr möglich sind, da das Maximum der Exposition für die ab 1986 verstorbenen Wismutbeschäftigten in der Regel mehr als 30 Jahre zurückliegt. Insgesamt konnten 154 vollständige Lungenpräparate asserviert und Sektionsfällen zugeordnet werden. Die Mehrzahl stammte aus den Jahrgängen 1991 und 1992, während vom Jahrgang 1990 nur noch 7 Fälle und aus älteren Jahrgängen insgesamt nur 8 Präparate vorhanden waren. Auch dieses Material ist uneingeschränkt brauchbar für histomorphologische Untersuchungen und eingeschränkt brauchbar für molekulargenetische Analysen.

Die zu dem histologischen Material gehörenden Sektionsprotokolle umfassen den gleichen Zeitraum und sind uneingeschränkt lesbar. Das Deckblatt der Protokolle enthält in codierter Form die Todesursachen der Sektion und der Leichenschau ab dem Jahrgang 1970 nach ICD 8 und ab dem Jahrgang 1979 nach ICD 9. Für die Jahrgänge 1957 bis 1969 einschließlich liegt nur Klartext vor und ist im Rahmen des

Projektes nach ICD 9 codiert worden. Eine Doppelerfassung aller codierten Todesursachen in der Studiendatenbank und eine anschließende Klartextvalidierung an einer Stichprobe (→ Kapitel II.3.1.4) gewährleistete eine Auswertung mit geringer Fehlerrate.

Für eine Auswertung waren 26.531 Obduktionsfälle geeignet, die zwischen 1957 und 1990 verstorben und beim Tod älter als 15 Jahre waren. Im Archiv konnten 16.369 Männer und 1.114 Frauen als Wismutbeschäftigte identifiziert werden. Bei den übrigen Fällen handelt es sich um obduzierte Verstorbene entweder der "Normalbevölkerung" der Region oder um im Kohlebergbau Beschäftigte (laut Sektionsprotokoll) bzw. um nicht identifizierte Wismutbeschäftigte. Für die Auswertung wurden aus dem Sektionsarchiv nur die Männer (Alter bei Tod >15 Jahre) berücksichtigt und unter Heranziehung der Arbeitsanamnesen folgende Untergruppen gebildet (→ Abbildung 18):

- 4.358 Nicht-Wismutbeschäftigte (Kollektiv 1)
- 1.987 nicht exponierte Wismutbeschäftigte (WLM = 0; Kollektiv 2)
- 12.926 exponierte Uranbergarbeiter der SAG/SDAG Wismut (WLM > 0; Kollektiv 3)

Das erste Follow-up der Kohortenstudie des BfS fand unter den Verstorbenen 53%, die in verschiedenen Pathologien seziert wurden. Hiervon wurden 42% im Institut für Pathologie in Stollberg obduziert. Beim Vergleich der Todesursachen fällt auf, dass die Lungentumorrate in der Pathologie Stollberg etwa doppelt so hoch ist wie in den anderen Pathologien und in Stollberg auch deutlich mehr „Silikotiker“ obduziert wurden. Dagegen ist die Häufigkeit der Herz-Kreislauf-Todesursache in der vorliegenden Studie (22,7%) gegenüber den anderen Pathologien (25,9%) bei den Wismutbeschäftigten nur geringfügig erniedrigt (→ Tabelle 25). Auch die Aufteilung der Herz-Kreislauf-Todesursache auf die WLM-Kategorien zeigt eine gute Übereinstimmung mit der BfS-Studie, so dass es gerechtfertigt scheint, diese Erkrankung bei der Fall-Kontroll-Auswertung (OR Analyse) als „Kontrollerkrankung“ zu verwenden.

II.4.2. Lungenerkrankungen

II.4.2.1. Lungentumoren

II.4.2.1.1 Lungentumoren & Strahlenbelastung

Die wohl umfassendste Übersicht zur Frage nach dem Risiko für die Realisation bösartiger Lungentumoren als Folge der Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen im Rahmen der Arbeiten im Uranbergbau stellt die zusammenfassende Arbeit von *Lubin et al. 1994* mit Auswertung von 11 Bergarbeiterstudien dar. Gepoolt liegen dieser Untersuchung Daten von 67.746 männlichen Bergarbeitern zu Grunde. Im Gesamtkollektiv finden sich insgesamt 2.736 bösartige Lungentumoren, 2.620 (96%) davon unter den 60.570 Radon-exponierten Uranerzbergarbeitern, 116 (4%) in der 7.176 Personen umfassenden Kontrollgruppe.

Das zusätzliche relative Risiko (ERR) für die Realisation eines primärer bösartiger Lungentumoren in den ausgewerteten Studien korreliert linear mit der kumulierten Exposition gegenüber Radonfolgeprodukten, abgeschätzt aus WLM Werten (ERR/WLM = 0,49%). Das relative Risiko für die Entwicklung bösartiger Lungentumoren wird mit 1,49 je kumulierte 100 WLM angegeben. Der Wert für den relativen Anstieg des ERR pro WLM nimmt mit erreichtem Alter (ERR/WLM 1,19% für <50 Jahre, 0,06% für >75 Jahre), dem Zeitfenster nach Exposition (ERR/WLM 1,00% für 5 -14 Jahre, 0,3% für >35 Jahre) und der Zeit nach Ende der Exposition gegenüber Radonfolgeprodukten (ERR/WLM 0,60% für <5 Jahre, 0,19% für >30 Jahre) ab. Der ERR/WLM Wert ist nicht korreliert zum Alter der ersten Exposition. Für lange Expositionszeiten bei niedrigen Dosisraten wird ein besonders erhöhtes relatives Risiko beobachtet (*inverse dose rate effect*).

In einer Untergruppe von 2.798 Nie-Rauchern aus 6 der 11 Kohorten wurden 64 Lungenkarzinome dokumentiert. Das relative Risiko für die Gruppe der Nie-Raucher >1600 WLM beträgt gegenüber der Gruppe <80 WLM 23,8 (95% CI 6,6 - 86,2). Für die Gruppe der Nie-Raucher gegenüber den Rauchern findet sich ein dreifach höheres relatives Risiko für Lungenkrebs bei sonst absolut niedrigerem Risiko.

An zwei Kohorten wurde ein erhöhtes Risiko für die Entstehung primärer bösartiger Lungentumoren als Folge einer Arsen-Exposition während der Tätigkeit im Uranerzbergbau belegt.

Von *Jacobi et al. 1992a* wurde ein Modell zur Berechnung der Verursachungswahrscheinlichkeit von Lungenkrebs bei Radon-exponierten Arbeitern der Wismut AG vorgeschlagen. Es basiert auf Messdaten der Wismut aus den Jahren 1955 bis 1980 und einer Abschätzung für die Jahre 1946 bis 1954 für die Radon- und Radon-Folgeproduktexposition. Das Risiko für die Realisation primärer bösartiger Lungentumoren für Uranbergarbeiter wurde auf der Basis von Literaturdaten für andere Radon-exponierte Bergarbeiter abgeleitet. In die Expositions-Risiko-Beziehung geht als Variable das Alter bei Exposition ein. Rauchen wird als multiplikativer Einflussfaktor bewertet, bleibt im Modell jedoch undifferenziert, was zu einer Unterschätzung des zusätzlichen relativen Risikos für Nicht-Raucher führen kann. Weitere mögliche Confounder, wie Silikose, bleiben mangels belastbarer wissenschaftlicher Daten unberücksichtigt.

Als gewichteter Risikoeffizient wurde für Uranbergarbeiter ein Wert von $0,017 \text{ WLM}^{-1}$ angesetzt und daraus ein Risikoeffizient von $0,030 \text{ WLM}^{-1}$ als Referenzwert für die Alterskohorte von 30 bis 35 Jahren bestimmt. Ein Berechnungsverfahren für die Verursachungswahrscheinlichkeit für Radon-bedingten Lungenkrebs wird abgeleitet und in verschiedenen Darstellungen veranschaulicht. Unter anderem wird das zusätzliche relative Lungenkrebsrisiko in Prozent pro kumulierte WLM in einem fünfjährigen Expositionszeitraum und Alter bei Diagnose angegeben: ein Maximum wird etwa 10 Jahre nach dem Expositionszeitraum erreicht. Das zusätzliche relative Lungenkrebsrisiko beträgt z.B. für ein Alter bei Exposition von 30-34 Jahren und ein Alter bei Diagnose von 60 Jahren 1,0% je kumuliertem WLM und maximal 3,0% bei 42,5 Jahren.

Von *Brüske-Hohlfeld et al.* wurden 2004 der Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben *Lungenkrebsrisiko bei Beschäftigten Im Uranbergbau – Fall-Kontroll-Studie bei ehemaligen Beschäftigten der „Wismut“* vorgelegt (Brüske-Hohlfeld et al. 2004). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigen ein statistisch signifikant erhöhtes Lungenkrebsrisiko erst für eine kumulative Exposition über 800 WLM. Bei Anwendung eines linearen Risikomodells ergibt sich aus den Untersuchungen ein signifikanter Anstieg des relativen Erkrankungsrisikos um 0,07 pro 100 WLM ohne Adjustierung und um 0,10 pro 100 WLM mit Adjustierung für Rauchen und Asbestexposition. Das relative Risiko nimmt ab mit wachsendem Alter der Probanden und mit längerer Zeit seit Exposition, jedoch nicht so konsistent wie in der zusammenfassenden Auswertung der weltweit durchgeführten Kohortenstudien

(National Research Council (USA) - BEIR VI Committee 1999). Auch ein inverser Expositionsrateneffekt konnte von den Autoren nicht dargestellt werden. Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Radonexposition und dem führenden histomorphologischen Lungentumortyp zeigt sich in den Untersuchungen nicht. Eine Auswertung unter Berücksichtigung des Silikosestatus wurde nicht vorgenommen. Eine angestrebte Berücksichtigung der zusätzlichen Arsenexposition bei der Berechnung des Lungenkrebsrisikos war nicht erfolgreich. Ursächlich diskutiert hierfür werden möglich Fehlklassifikationen der Probanden bezüglich der Exposition gegenüber Arsen auf Basis nach Bauer 2000 (Bauer 2000) abgeschätzten Belastungsdaten. Auch insgesamt interpretieren Brüske-Hohlfeld et al. die von ihnen erhobenen Befunde zurückhaltend und verweisen abschließend vor einer weitergehenden Bewertung der Befunde auf die Ergebnisse der laufenden Kohortenstudie des BfS. Eine hohe Teilnahmebereitschaft speziell der höher exponierten Kontrollpersonen hat nach Auffassung der Autoren zu einer systematischen Überschätzung der Exposition der Kontrollen geführt und damit den Risikoschätzer nach unten verzerrt. So wird der Mittelwert der kumulativen Exposition der der Kontrollen der Studie mit 420 WLM angegeben wohingegen der Mittelwert der Gesamtpopulation der ZeBWis nur bei 332 WLM liegt. Nach mathematischer Korrektur dieses Expositionsunterschieds wird der Risikoschätzer mit 0,17 pro 100 WLM ohne und 0,24 pro 100 WLM mit vorgenannter Adjustierung angegeben.

Im Rahmen der eigenen Untersuchungen konnte bei der Auswertung der Sektionsdiagnosen unter Berücksichtigung der arbeitsanamnestischen Daten zunächst unabhängig von der gewählten Basis – Nicht-Wismutbeschäftigte, Wismutbeschäftigte ohne Exposition oder exponierte Wismutbeschäftigte < 50 WLM – eine signifikante Abhängigkeit zwischen der WLM-Kategorie und der Todesursache bösartiger Lungentumor dargestellt werden. In Abhängigkeit von der gewählten Referenz-Kategorie steigt das OR in den hohen Belastungsgruppen auf 6 (Referenz: Wismutbeschäftigte > 50 WLM) bis 11 (Referenz: Nicht-Wismutbeschäftigte). Das OR steigt über die betrachteten WLM-Kategorien (0 WLM bis 1600 WLM) weitgehend linear an. Erst in der Kategorie >1600 WLM deutete sich ein Plateau an. Die signifikante Abhängigkeit für die Todesursache bösartiger Lungentumor besteht nicht allein zur WLM-Kategorie, sondern zeigt sich auch bei Betrachtung der Dosis-Kategorien für die langlebigen Radionuklide (Alpha-Kategorien) (→ Abbildung 25

bis Abbildung 28). Der überproportionale Anstieg des OR in der Gruppe der mit mehr als 40 Bq U-238 belasteten Wismutbeschäftigten bei nahezu gleicher mittlerer WLM-Belastung und Expositionsdauer (→ Tabelle 45) könnte auf im Staub enthaltene zusätzliche Kanzerogene wie z. B. Arsen oder Quarz hinweisen. Eine detailliertere Analyse ist auf Grund der sehr engen Korrelation zwischen den Belastungsdaten erst nach Vorliegen der Staubmatrix analog zur JEM möglich.

Vergleicht man die Darstellung des OR für das Vorliegen primärer bösartiger Lungentumoren in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie mit der Darstellung des von Lubin et al. ermittelten zusätzlichen relativen Risikos in Abhängigkeit von der Belastung gegenüber ionisierenden Strahlen, so zeigt sich ein annähernd gleicher Verlauf (→ Abbildung 53). Beim Vergleich der Daten ist zu berücksichtigen, dass im eigenen Kollektiv 3 eine mittlere Belastung von 725 WLM vorlag, das von Lubin et al. ausgewertete Gesamtkollektiv aber nur eine mittlere Belastung von rund 131 WLM aufwies.

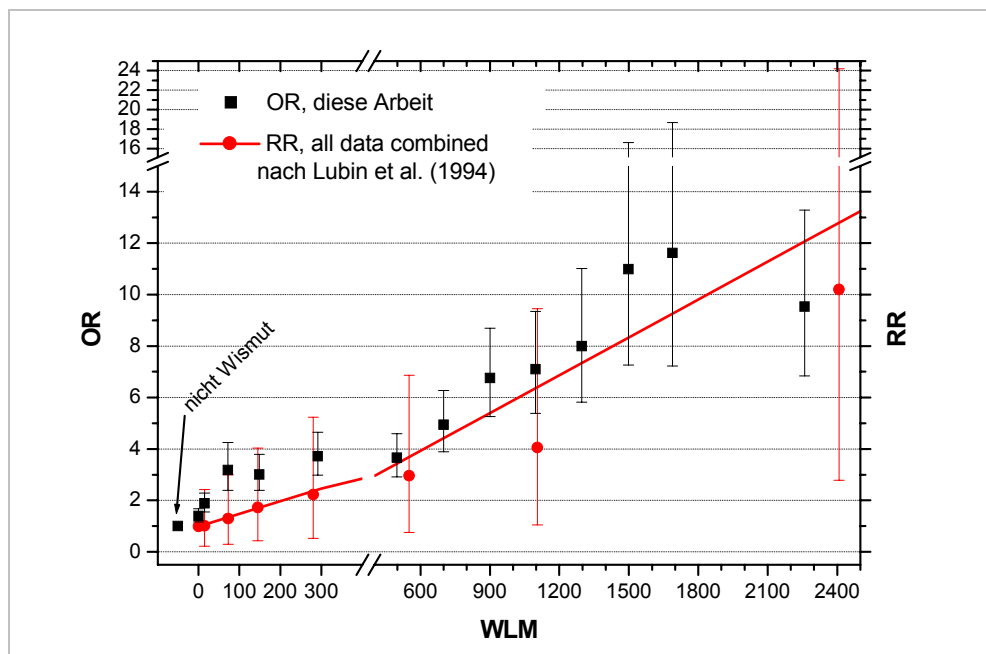


Abbildung 53 Vergleichende Darstellung des im Rahmen des Projekts ermittelten OR für die Todesursache bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit vom Mittelwert der WLM-Kategorie. (Referenz: Nicht-Wismutbeschäftigte. Bezugsgruppe: Todesursache HKL, keine Silikose. 95% Konfidenzintervall. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie) und des relativen Risikos für die Todesursache bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Belastung nach Lubin et al. (Lubin et al. 1994).

Die Berechnung des OR mit der Bezugsgruppe „HKL, keine Silikose“ kann zu einer Überschätzung führen, da als „Fälle“ alle Lungentumoren –auch die mit Silikose - berücksichtigt werden, in der Bezugsgruppe („Kontrolle“) aber Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit Silikose ausgeschlossen werden. In Abbildung 54 ist daher das OR für das Vorliegen primärer bösartiger Lungentumoren in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie nur für Verstorbene mit Lungentumor ohne Silikose nach Angaben als Todesursache im Sektionsbericht mit der Bezugsgruppe „alle Todesursachen ohne Silikose“ dargestellt. Aus der Bezugsgruppe wurden Lebertumoren, Leukämien und Hals-/Nasen-/Rachen-/Kehlkopftumoren ausgeschlossen, da hierfür in der Literatur ein kausaler Zusammenhang zur Strahlenbelastung diskutiert wird. Bis zu einer WLM-Kategorie von 800 - 999 WLM zeigt sich im Vergleich zur Darstellung in Abbildung 53 ein annähernd gleicher, nur teilweise geringfügig erhöhter Verlauf des OR. In höheren WLM-Kategorien (> 1000 WLM) zeigt sich dagegen ein gegenüber der Darstellung in Abbildung 53 deutlich erniedrigtes OR. Das erniedrigte OR in Abbildung 54 weist nicht auf einen kausalen, die Tumorentwicklung positiv oder negativ beeinflussenden Zusammenhang mit der vorliegenden Silikose hin, sondern kann allein aus der Wahl der „Kontrollerkrankung“ (Herz-Kreislauf-Erkrankung ohne Silikose) und der Tatsache, dass sich in hohen WLM-Kategorien kaum Fälle mit Lungentumoren ohne Vorliegen einer Silikose finden, erklärt werden.

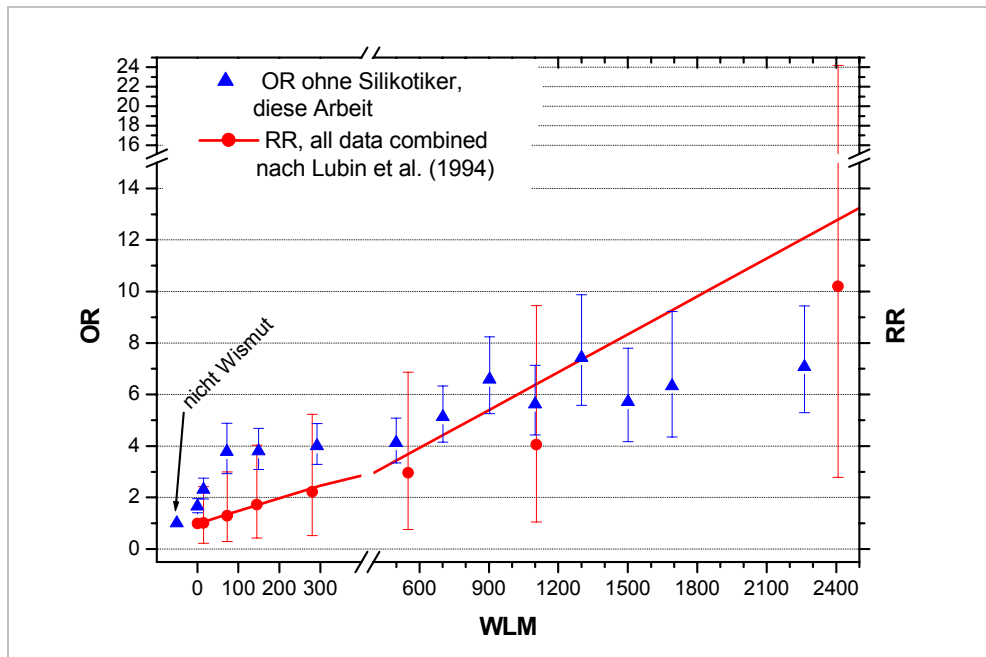


Abbildung 54 Vergleichende Darstellung des im Rahmen des Projekts ermittelten OR für die Todesursache bösartiger Lungentumor ohne Vorliegen einer Silikose nach Angaben im Sektionsbericht in Abhängigkeit vom Mittelwert der WLM-Kategorie (Referenz: Nicht-Wismutbeschäftigte. Bezugsgruppe: alle Todesursachen ohne Silikose, ohne Lebertumoren, ohne Leukämien und ohne Hals-/Nasen-/Rachen-/Kehlkopftumoren. 95% Konfidenzintervall. Adjustierung: Todesalter-Kategorie, Todesjahr-Kategorie) und des relativen Risikos für die Todesursache bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Belastung nach Lubin et al. (Lubin et al. 1994).

Für Lungentumoren, bei denen als wesentlicher Kausalfaktor – weitgehend unabhängig von beruflichen Expositionen gegen Kanzerogene – ein Tabakabusus angesehen werden muss, sollte das gewählte Basiskollektiv – bei fehlender Möglichkeit einer Adjustierung – ein vergleichbares Rauchverhalten zeigen. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten zu Raucheranamnesen mit einem Anteil von rund 77% Rauchern im Kollektiv 2 (Wismutbeschäftigte ohne Exposition; WLM = 0) bis rund 85% Rauchern im Kollektiv 3 (exponierte Wismutbeschäftigte; WLM > 0), wobei sich erst ab der Kategorie 50-99 WLM ein relativ konstanter Raucheranteil (83 – 86%) zeigt, erscheint das Kollektiv 2 oder die Gruppe < 50 WLM besser als Referenz (OR = 1) geeignet (→ Abbildung 27). Dennoch wurde zum Vergleich mit anderen Studien (→ Abbildung 54) das Kollektiv 1 (Nicht-Wismutbeschäftigte) herangezogen, da auch bei zahlreichen der in der Literatur publizierten Studien Nicht-Uranbergarbeiter als Kontrollen herangezogen wurden und eine Adjustierung des Tabakabusus nicht erfolgte.

Bei der Diskussion ist grundsätzlich auch zu berücksichtigen, dass Wismutbeschäftigte als Leistungsdeputat unter anderem auch Tabakwaren erhielten. Hypothetisch unterstellt werden könnte, dass eine hohe Leistung mit einer hohen Exposition und auch mit einem erhöhten Tabakdeputat korrelierbar sein kann.

II.4.2.1.2 Dosisleistung (WL) und Lungentumoren

In der Literatur ist das Auftreten eines inversen Dosisleistungseffekts Gegenstand der Diskussion; er bezeichnet die Beobachtung, dass die Exposition gegenüber Rn-Folgeprodukten bei kleiner Dosisleistung (WL) im Vergleich zu großer Dosisleistung bei jedoch gleicher kumulierter Gesamtdosis (WLM) einen stärkeren Effekt macht, d.h. häufiger zu Lungentumoren führt.

In den vorliegenden Daten war ein inverser Dosisleistungseffekt nicht nachzuweisen. Es wurden in frühen Beschäftigungsjahren hohe Werte für die mittlere Dosisleistung gefunden; speziell für den Zeitraum 1951 bis '55 lag der mittlere Wert bei 7,5 WL mit einem Bereich von 0 bis 22,8 WL. Die mittlere Dosisleistung sank in den späten Jahren (ab 1971) auf Werte von 0,2 WL (0 bis 0,6 WL). Eine stratifizierte Auswertung für Wismut-Beschäftigte mit Lungentumor mit zwei WL-Klassen ($< 5\text{WL}$ und $\geq 5\text{WL}$) zeigte in etwa die gleiche Abhängigkeit des OR von der WLM-Kategorie (\rightarrow Abbildung 29).

Bestätigt wird dieser Befund durch die Arbeit von Wichmann 2004 (Brüske-Hohlfeld et al. 2004), einer Fall-Kontroll-Studie für ehemalige Wismut-Beschäftigte mit 505 ausgewerteten Fällen mit primären Lungentumoren und 1073 Kontrollen ohne Lungentumoren. Die mittlere Dosisleistung betrug für frühe Jahre 8 WL und sank in späten Jahren auf 0,2 WL für Fälle. Ein inverser Dosisleistungseffekt war in den Daten nicht signifikant erkennbar. Für die gewichtete kumulierte Exposition waren die meisten Fälle ($> 50\%$ der Fälle) in der Gruppe 0 bis 80 WLM zu finden; die kumulierte Dosis betrug maximal 2864WLM.

Im Gegensatz dazu fand Lubin (Lubin et al. 1995) in 10 von 11 Kohorten einer Metaanalyse für Bergarbeiterstudien einen inversen Dosisleistungseffekt. Allerdings beschreibt er für kumulierte Dosen kleiner 50 WLM eine Verringerung des inversen Dosisleistungseffekts und postuliert ein Verschwinden des Effekts für kleine Dosen und Dosisleistungen. Er begründet dies mit der Zahl der Alphateilchen-Durchgänge durch einen Zellkern bei unterschiedlicher Dosisleistung: Wird die Wahrscheinlichkeit für multiple Alphateilchen-Durchgänge durch einen Zellkern klein, so verschwindet

der inverse Dosisleistungseffekt; multiple Zellkern-Durchgänge führen gegenüber nur einem Durchgang nicht linear zu einer Erhöhung der mutagenen Wirkung der Strahlung.

Weiter gab Lubin (Lubin et al. 1994) in Anhang C „Further Analysis of Rn Progeny Exposurerate“ zu bedenken, dass in seiner Metaanalyse die Datenbasis für die WL-Werte für frühe Jahre wahrscheinlich mit großen Fehlern behaftet ist. Stram (Stram et al. 2000) zeigte in diesem Zusammenhang, dass die Verwendung von Dosisleistungswerten, deren Fehler groß im Vergleich zur realen Verteilungsschwankung in der untersuchten Population ist, zu einem artifiziellen Befund eines inversen Dosisleistungseffekts führt. Er führte eine Re-Analyse der Colorado Plateau Bergarbeiterdaten im Hinblick auf den zuvor gefundenen inversen Dosisleistungseffekt durch und berechnete unter Berücksichtigung der starken Streuung der WL-Daten im statistischen Modell eine Reduzierung des inversen Dosisleistungseffekts um 40% für das Colorado Plateau Kollektiv.

Der potentielle Einfluss von Tabakkonsum auf den inversen Dosisleistungseffekt zeigt sich in einer Fall-Kontroll-Studie für US-Bergarbeiter-Daten für eine Untergruppe von 2209 Nicht-Raucher (Gilliland et al. 2000). Auch in dieser Sub-Kohorte war die mittlere Dosisleistung umgekehrt mit dem Lungenkrebsrisiko assoziiert, und für die hohen kumulierten Dosen wurde ein inverser Dosisleistungseffekt gefunden.

Wurde in der Regel in den publizierten Bergarbeiterstudien ein inverser Dosisleistungseffekt, zumindest bei kumulierten Dosen größer 50 WLM, gefunden, so war dies in der Gruppe der Wismut-Beschäftigten nicht der Fall. Es bleibt zu untersuchen, welche weiteren Einflussfaktoren zum Ausbleiben bzw. Auftreten eines inversen Dosisleistungseffekts beitragen. Auf Basis der vorliegenden Daten wurde kein weiterer Anhaltspunkt für eine mögliche Ursache gefunden.

II.4.2.1.3 Arsen und Lungentumoren

Die kanzerogene Wirkung von Arsen - auch für die Entwicklung bösartiger Lungentumoren bei Bergarbeitern - ist hinreichend dokumentiert (Reger et al. 1993, Boffetta 2004, Yao et al. 1994). Bösartige Lungentumoren als Folge einer vergleichsweise erhöhten Exposition gegenüber Arsen am Arbeitsplatz können nach der gültigen Berufskrankheitenverordnung als Berufskrankheit nach Nr. 1108 der Anlage zur BKV anerkannt werden. Auch für Beschäftigte im Uranerzbergbau liegen

überzeugende Hinweise für einen wahrscheinlichen ursächlichen Zusammenhang zwischen der beruflichen Exposition gegenüber Arsen und der Entstehung primärer bösartiger Lungentumoren vor. In den von Lubin et al (1994) Referenz setzten ausgewerteten 11 Bergarbeiterstudien konnte in zwei Kohorten (*China cohort*, *Ontario cohort*) ein erhöhtes Risiko für die Entstehung primärer bösartiger Lungentumoren auch als Folge einer Arsen-Exposition während der Tätigkeit im Uranerzbergbau belegt werden.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen konnte eine signifikante Abhängigkeit für die Todesursache bösartiger Lungentumor von der Arsenzufuhr dargestellt werden (→ Tabelle 50), die bei Adjustierung für die WLM-Kategorie deutlich verringert wurde (→ Tabelle 51). Gegenüber den nichtexponierten Wismutbeschäftigten verdreifacht sich das OR bei einer geschätzten Zufuhr von mehr als 1000 mg Arsentrioxid (OR 3,096; 95% CI 2,180-4,398). Wählt man als Referenz die mit bis zu 50 mg Arsentrioxid belasteten Wismutbeschäftigten, so verringert sich das OR für die höchstbelastete Gruppe auf 2,19 (CI 1,632 – 2,951). Auch die stratifizierte Auswertung (→ Abbildung 30) in 3 Arsenklassen zeigt bei überlappenden Konfidenzintervallen des OR für die einzelnen WLM-Kategorien ein deutlich erhöhtes OR zwischen den Arsenzufuhrkategorien ≤ 50 mg und ≥ 200 mg.

Bei der Interpretation der Befunde muss die Adjustierung des für die Auswertung benutzten Modellansatzes möglicherweise einschränkend berücksichtigt werden, da die Basisdaten der Belastung in den Arsenkategorien für die exponierten Wismutbeschäftigten eine enge Korrelation mit den WLM-Kategorien zeigen (→ Tabelle 52). Ferner ist auch zu berücksichtigen, dass die Berechnung der Arsenzufuhr nur auf Basis einer groben objektbezogenen Abschätzung beruht und eine Verbesserung erst nach Vorliegen der Staubmatrix analog zur JEM möglich ist. Für die weitergehende Interpretation der Daten müssen auch die Befunde der laufenden epidemiologischen Kohortenstudie herangezogen werden.

II.4.2.1.4 Rauchen und Lungentumoren

Bei der Interpretation der Daten zum Rauchverhalten ist grundsätzlich zu berücksichtigen, dass Daten zum Rauchverhalten nur für 6.681 Fälle vorlagen. Bei nicht strahlenexponierten Wismutbeschäftigten haben 6% der Nichtraucher und rund

19% der Raucher Lungentumoren. Bei strahlenexponierten Wismutbeschäftigten haben 18% der Nichtraucher (mittlere WLM 799) und 34% der Raucher (mittlere WLM 890) Lungentumoren. Die Qualität der Daten, die aus den Berichten der arbeitsmedizinischen Untersuchungen der Wismutbeschäftigten entnommen wurden, muss generell, insbesondere hinsichtlich der Angaben zum Umfang des Tabakabusus, als nur eingeschränkt zu verwerten bezeichnet werden. Für die Auswertung wurde daher nur zwischen Nichtrauchern und Raucher unterschieden. Bei einem Raucheranteil von über 85% im Kollektiv 3 (exponierte Wismutbeschäftigte) und der fehlenden Möglichkeit zur Quantifizierung des Tabakabusus wurde auf eine Adjustierung in Bezug auf die Raucheranamnese verzichtet.

Die vorliegenden Daten zum Rauchverhalten in den Kollektiven 2 und 3 wurden auch in Bezug auf die referenzpathologischen Befunde zum führenden Tumortyp ausgewertet. Der relative Anteil von kleinzelligen Karzinomen und Plattenepithelkarzinomen war bei Rauchern gegenüber dem relativen Anteil bei Nie-Rauchern erhöht, der entsprechende Anteil der Adenokarzinome bei Rauchern gegenüber dem bei Nie-Rauchern erniedrigt.

Bei allen Uranbergarbeiterstudien besteht grundsätzlich das Problem, das retrospektiv – besonders über einen längeren Zeitraum – belastbare Daten zur Raucheranamnese, insbesondere zum Umfang des Tabakabusus – nicht vorliegen. Auf der Basis der vorliegenden Daten deuten sich aber dennoch synergistische Effekte zwischen der Strahlenbelastung und dem Tabakabusus an. Auf Grund der geringen Fallzahlen für Nieraucher (N = 103) und der unbekanntenen Grundgesamtheit müssen detailliertere Auswertungen epidemiologischen Studien vorbehalten bleiben.

II.4.2.1.5 Referenzpathologie der Lungentumoren

Im Rahmen der referenzpathologischen Untersuchungen wurden von drei Referenzpathologen als Basis für die weitere Auswertung der arbeitsanamnestischen Daten insgesamt 5.270 Sektionsfälle mit Hinweisen für das Vorliegen primärer bösartiger Lungentumoren nach den Kriterien der 2. revidierten WHO-Klassifikation für bösartige Lungentumoren begutachtet (World Health Organization 1982). Durch die umfangreichen Untersuchungen sollte vornehmlich die Frage nach einem charakteristischen histomorphologischen Wachstumsmuster der Lungentumoren bei Uranbergarbeitern geklärt werden.

Während des laufenden Projekts wurde von der WHO / IASLC eine aktualisierte Klassifikation für Lungentumoren veröffentlicht (Travis et al. 1999). Eine Nach- oder Umklassifikation der referenzpathologischen Daten für eine Auswertung auf Basis der 3. WHO-Klassifikation wurde nicht notwendig, da alle in der 2. WHO-Klassifikation geführten führenden histomorphologischen Tumortypen weitgehend unverändert auch in der 3. WHO-Klassifikation aufgeführt sind.

Die Ergebnisse der referenzpathologischen Begutachtung wurden als so genannte RP2-Diagnose (übereinstimmende Diagnose von 2 Referenzpathologen) und RP3-Diagnose (übereinstimmende Diagnose von 3 Referenzpathologen) angegeben.

Insgesamt 2.881 der 5.270 Fälle (55%) wurden von den drei Referenzpathologen in Bezug auf die Tumordiagnose und den führenden histomorphologischen Tumortyp übereinstimmend bewertet (RP3-Diagnose). Dagegen wurden 4874 Fälle (93%) von zwei mindestens Referenzpathologen in Bezug auf die Tumordiagnose und den führenden histomorphologischen Tumortyp übereinstimmend bewertet (RP2-Diagnose). Der Grad an Übereinstimmung in Bezug auf die Tumordiagnose und den führenden histomorphologischen Tumortyp zwischen jeweils zwei der drei Referenzpathologen betrug 63% (Pathologie 1 vs. Pathologie 2) bis 70% (Pathologie 2 vs. Pathologie 3). Eine wesentlich höhere Übereinstimmung wurde bei Betrachtung der Gruppen „kleinzellige Karzinome“ vs. „nichtkleinzellige Karzinome“ erzielt. Der Grad an Übereinstimmung bei der RP3-Diagnose betrug hier 74% (3.901 von 5.270 Fällen), bei der RP2-Diagnose sogar 94% (4.974 von 5.270 Fällen). Der Grad an Übereinstimmung zwischen jeweils zwei der drei Referenzpathologen betrug bei der Differenzierung „kleinzellige Karzinome“ vs. „nichtkleinzellige Karzinome“ 82% (Pathologie 1 vs. Pathologie 2 und Pathologie 2 vs. Pathologie 3) bzw. 88% (Pathologie 1 vs. Pathologie 3).

Eine detaillierte Auswertung der referenzpathologisch erhobenen Befunde, insbesondere unter Berücksichtigung der arbeitsanamnestischen Daten erfolgte nur für die führenden histomorphologischen Tumortypen (kleinzelliges Karzinom, Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom), da die übrigen, durch die Referenzpathologen gesicherten primären bösartigen Lungentumoren (adenosquamöse Karzinome, großzellige Karzinome, sonstige Karzinome) zahlenmäßig zu vernachlässigen waren. Für die Auswertung der Befunde wurde die RP2-Diagnose herangezogen.

Der im Rahmen der Untersuchungen dokumentierte Grad an „Nicht-Übereinstimmung“ zwischen den Referenzpathologen in Bezug auf den führenden histomorphologischen Tumortyp oder in Bezug auf die Differenzierung „kleinzellige Karzinome“ vs. „nichtkleinzellige Karzinome“ ist in der Literatur in der hier dokumentierten Größenordnung beschrieben und grundsätzlich als *normal* zu bezeichnen (Stanley et al. 1981, Burnett et al. 1994, Campobasso et al. 1993, Burnett et al. 1996). Als Ursache für nicht übereinstimmende Diagnosen zwischen den Referenzpathologen sind im Wesentlichen zwei Gründe zu diskutieren:

- (a) Bösartige Lungentumoren zeigen vielfach keine homogene, z. B. nur kleinzellige oder adenoide Differenzierungen, sondern sind heterogen differenziert. In der neuen WHO / IASLC-Klassifikation wird bereits einleitend ausgeführt, dass mehr als 50% der Tumoren bei sorgfältiger Aufarbeitung des Untersuchungsgutes mehr als eine führende histomorphologische Differenzierung aufweisen (Travis et al. 1999). Besonders an Sektionspräparaten mit ausgedehnten Tumorbefunden ist es in der Regel möglich, verschiedene histologisch fassbare Differenzierungen in einem Tumor zu belegen. Diese Differenzierungsunterschiede lassen sich nicht nur phänotypisch belegen, sondern können mit aufwendigen molekulargenetischen Verfahren heute auch genotypisch dargestellt werden (Müller 1999b).
- (b) Der Begutachtung im Rahmen des Projektes lagen weit fortgeschrittene finale Tumorstadien mit teils ausgedehnten nekrotischen und autolytischen Veränderungen zu Grunde. Derartige Veränderungen erschweren – auch unter Berücksichtigung der Tumorheterogenität – die Zuordnung des Tumors zu einem führenden histomorphologischen Typ.

Die im Rahmen des Projektes durchgeführte referenzpathologische Begutachtung ist aber in verschiedener Hinsicht bisher einzigartig: In keiner der publizierten Studien wurden mehr als 5.000 Sektionspräparaten aus den Jahren 1957 – 1990 von drei Referenzpathologen auf der Basis eines einheitlichen Klassifikationsschemas begutachtet. In der Literatur publizierte Befunde zu referenzpathologischen Begutachtungen bösartiger Lungentumoren – auch bei Uranbergarbeitern beschränken sich in der Regel auf wesentlich kleinere Fallzahlen. Als Basis für die Untersuchungen wurden im Wesentlichen bioptisch und im Rahmen einer Operation entnommene Gewebeproben herangezogen. Nur in wenigen Studien wurde auch im Rahmen von Sektio-

nen entnommenes Untersuchungsgut mit in die Begutachtung einbezogen. Bei verschiedenen Uranbergarbeiter Studien erfolgte keine referenzpathologische Nachbegutachtung der Tumorpräparate. Die Diagnosen und die Angaben zum histomorphologischen Tumortyp wurden vielfach nur den medizinischen Unterlagen des einzelnen Falles entnommen. Eine Beurteilung nach einem einheitlichen Klassifikationsschema war damit nicht gewährleistet. Besonders mit der Einführung der 2. WHO-Klassifikation bösartiger Lungentumoren im Jahre 1981 sind Klassifikationsvarianten eingeführt worden, die ohne eine entsprechende Nachbegutachtung der noch möglicherweise vorhandenen Präparate einen Vergleich von Befunden aus den 60ziger oder 70ziger Jahren mit aktuellen Befunden erschweren.

Die im Rahmen des Projektes durchgeführten referenzpathologischen Begutachtungen von mehr als 5.000 Sektionspräparaten aus den Jahren 1957 – 1990 durch drei Referenzpathologen auf der Basis eines einheitlichen Klassifikationsschemas bot somit eine einzigartige Basis für die Auswertung der Daten unter der Fragestellung möglicher charakteristischer histomorphologischer Wachstumsmuster von Lungentumoren der Uranbergarbeiter auch unter Berücksichtigung der verfügbare arbeitsanamnestischen Daten.

II.4.2.1.6 Führende histomorphologische Tumortypen und Todesjahr-Kategorie

Die Darstellung der ORs für das Vorliegen der führenden Lungentumortypen in Abhängigkeit vom Sterbejahr (→ Tabelle 84 bis Tabelle 86, → Abbildung 39) zeigt, dass entgegen der primären Annahme eines erhöhten OR für kleinzellige Karzinome in den frühen Jahren im Vergleich zu Adeno- und Plattenepithelkarzinomen, die man grundsätzlich aus Abbildung 38 ableiten könnte, für kleinzellige Karzinome das OR nicht signifikant von der Sterbejahr-Kategorie abhängt. Auffällig ist aber in allen Kollektiven, dass für Plattenepithelkarzinome das OR für Verstorbene in den Jahren nach 1965 signifikant erhöht ist. Im Kollektiv der Wismutbeschäftigten ist diese Beobachtung auch für Adenokarzinome zu treffen. Damit resultiert der in Abbildung 38 dargestellte vergleichsweise erhöhte relative Anteil kleinzelliger Karzinome in den frühen Sterbejahren mit hoher Wahrscheinlichkeit aus einer in diesen Jahren erniedrigten Zahl an Plattenepithelkarzinomen. Als ursächlich für den Wandel im Spektrum der führenden histomorphologischen Tumortypen muss ein sich änderndes Kanzerogenspektrum diskutiert werden. Da die Beobachtung sowohl in den Kollektiven 1 und 2 als auch adjustiert für die WLM-Kategorie im Kollektiv 3

darzustellen ist, scheidet die Strahlenbelastung als Erklärung für den Wandel im Spektrum weitgehend aus. Als ursächlich für die Beobachtung kann aber die erhöhte Verfügbarkeit von Tabakprodukten und der damit verbundene vermehrte Abusus von zunächst filterlosen Zigaretten nach dem Zweiten Weltkrieg diskutiert werden. Die Kanzerogene im ungefilterten Tabakrauch führen bevorzugt im Bereich des Bronchialepithels zu genetischen Defekten und zur Entartung der Zellen. Mit einer Latenzzeit von gut 20 Jahren spiegelt sich dieses Rauchverhalten in der Entwicklung der führenden histomorphologischen Lungentumortypen wider. Ein weiterer Wandel im histomorphologischen Tumorspektrum wurde in den 80ziger Jahren zunächst in den Vereinigten Staaten von Amerika beobachtet (Travis et al. 1999). Vermutlich auf Grund des vermehrten Konsums von Filterzigaretten ab den 60ziger Jahren wurde hier – und zeitlich versetzt auch in den übrigen westlichen Industrienationen – ein vermehrtes Auftreten in der Regel peripher im Bereich der Lungen lokalisierter Adenokarzinome beobachtet. Als Erklärung für dieses Phänomen wird eine tiefere Inhalation der Tabakrauch-assoziierten Kanzerogene herangeführt. Das geänderte Inhalationsverhalten hängt direkt mit der Einführung der Zigarettenfilter zusammen. Um ausreichende Mengen der die Sucht befriedigenden Tabakrauchinhaltsstoffe aufzunehmen, ist auf Grund des Zigarettenfilters eine tiefere Inhalation, d. h. ein größeres Atemvolumen notwendig. Ein vermehrtes Auftreten von Adenokarzinomen – bevorzugt bei Frauen – wurde in Deutschland mit Verzögerung erst etwa ab Beginn der 90ziger Jahre beobachtet. Es ist damit nicht verwunderlich, dass sich dieser Trend im ausgewerteten Archiv – berücksichtigt sind hier nur die Jahre bis 1990 noch nicht darstellen lässt. Ursächlich für das erhöhte OR für Adenokarzinome im Kollektiv 3 können grundsätzlich Kanzerogene am Arbeitsplatz sein, deren Quantität im Grubenmilieu nicht direkt positiv mit der Strahlungsbelastung assoziiert ist. Auf Grund des hohen Anteils an Rauchern im Kollektiv 3 und der gegenüber der so genannten Normalbevölkerung erhöhten Atemrate der unter Tage beschäftigten Bergarbeiter muss aber auch eine tiefere Inhalation der Tabakrauch-assoziierten Lungenkanzerogene und damit ein zeitlich gegenüber der Normalbevölkerung und unabhängig vom Konsum von Filterzigaretten vorgezogenes gehäuftes Auftreten von Adenokarzinomen diskutiert werden.

II.4.2.1.7 Führende histomorphologische Tumortypen und Strahlenbelastung

Zur Frage von wiederkehrenden histomorphologischen Wachstumsmustern der Tumoren von ehemaligen Uranbergarbeitern liegen zahlreiche Einzeluntersuchungen vor.

Frühe Studien an Kollektiven von Uranbergarbeitern aus den USA zeigten eine Häufung von undifferenzierten kleinzelligen Karzinomen ("oat cell carcinoma") (Saccomanno et al. 1964). Daher wurde dieser Tumortyp zunächst als die typische Lungenkrebsform bei Radon-exponierten Personen angesehen. Studien mit längeren Beobachtungszeiten wiesen jedoch ebenso das gehäufte Auftreten anderer führender histomorphologischer Lungentumorformen nach, so dass heute davon ausgegangen werden muss, dass als Folge einer vergleichsweise erhöhten Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen im Uranerzbergbau grundsätzlich alle histomorphologischen Tumortypen vermehrt auftreten.

Stellt man die im Rahmen des Projektes erhobenen RP2-Diagnosen in Bezug auf den führenden histomorphologischen Tumortyp in Abhängigkeit vom Kollektiv dar, so zeigt sich, zunächst ohne Berücksichtigung der WLM-Kategorien ein annähernd gleichem relativen Anteil an Plattenepithelkarzinomen in den drei Kollektiven. Im Kollektiv 3 (exponierte Wismutbeschäftigte) jedoch ist ein erniedrigter relativer Anteil an Adenokarzinomen bei gleichzeitig erhöhtem relativen Anteil von kleinzelligen Karzinomen auffallend (→ Tabelle 95).

Mit steigender WLM-Kategorie zeigte sich ein abnehmender relativer Anteil der Adenokarzinomen bei gleichzeitig steigendem Anteil von kleinzelligen Karzinomen, wobei dieser histomorphologische Tumortyp in allen WLM-Kategorien am häufigsten auftritt (→ Tabelle 96).

Ursächlich für die bei kleinzelligen Karzinomen im Vergleich zu Adenokarzinomen oder Plattenepithelkarzinomen um rund 2-3 Jahre kürze Latenzzeit zwischen Beginn bzw. Ende der Exposition und dem Tod kann eine frühere Initiation und Realisation des kleinzelligen Karzinoms als Folge der Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen sein (→ Tabelle 82, Abbildung 40). Grundsätzlich muss aber auch berücksichtigt werden, dass kleinzellige Karzinome im Vergleich zu nichtkleinzelligen Karzinomen ein aggressiveres Wachstumsverhalten mit erhöhtem Proliferations- und Metastasierungsverhalten und daraus resultierenden kürzeren Überlebenszeiten zeigen. Operativen Therapieansätzen unter kurativem oder auch nur

lebensverlängerndem Ansatz sind kleinzellige Karzinome kaum zugänglich. Unterstellt man, dass der Zeitpunkt der klinischen Manifestation bösartiger Tumorleiden nicht wesentlich vom histomorphologischen Tumortyp, sondern vornehmlich vom Tumorstadium und den diagnostischen Möglichkeiten (Röntgenthorax, Computertomografie) abhängig ist, wäre unter Berücksichtigung verfügbarer Angaben zur Krankengeschichte zu prüfen, ob sich die Zeit zwischen der Exposition und der klinischen Manifestation der Tumoren in Abhängigkeit vom histomorphologischen Tumortyp signifikant unterscheidet. Da entsprechende Daten im Sektionsarchiv nicht verfügbar sind, muss die Beantwortung der Frage ergänzenden epidemiologischen Studien vorbehalten bleiben.

Die Betrachtung des Zusammenhangs für das Vorliegen eines bestimmten führenden histomorphologischen Tumortyps in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie zeigt adjustiert für die Todesalter-Kategorien und die Todesjahr-Kategorien zunächst für alle drei führenden histomorphologischen Tumortypen einen signifikanten Anstieg des OR mit steigenden WLM-Kategorien. Bis zur Kategorie 400-599 WLM ist ein deutlicher Unterschied des OR in Abhängigkeit vom führenden histomorphologischen Tumortyp nicht erkennbar. In höheren WLM-Kategorien zeigt sich dagegen für kleinzellige Karzinome und Plattenepithelkarzinome ein gegenüber Adenokarzinomen fast verdoppeltes OR (→ Abbildung 43).

Die Einordnung der hier erhobenen Befunde unter Berücksichtigung von zahlreichen in der Literatur publizierten Befunden ist nicht unproblematisch. Die in den 50ziger bis 70ziger Jahren publizierten, vornehmlich an Uranbergarbeitern aus den USA erhobenen Befunde stützen sich auf eine im Vergleich zu den vorliegenden Untersuchungen sehr viel geringere Fallzahl von Tumoren. In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts oder noch früher publizierte Befunde gründen sich in der Regel auf Fallberichte (Härting et al. 1879). Berücksichtigt werden muss auch, dass die histomorphologischen Befunde vielfach nicht auf Basis referenzpathologischer Untersuchungen erhoben, sondern den Krankenunterlagen entnommen wurden. Eine Bewertung der pathologisch-anatomischen Befunde auf der Basis eines einheitlichen Klassifikationsschemas ist damit nicht gewährleistet.

Amerikanische Uranbergarbeiter-Studien

Saccomanno et al. publizierten 1964 histologische Befunde zu 51 Lungentumoren bei Uranbergarbeitern (Saccomanno et al. 1964). Im Jahre 1971 wurden von der Arbeitsgruppe weitere histologische Befunde zu 121 Lungentumoren bei Uranbergarbeitern publiziert (Saccomanno et al. 1971). Eine zusammenfassende, insgesamt 107 Lungentumorfälle berücksichtigende Auswertung, die auch eine referenzpathologische Nachklassifizierung einschloss, wurde von der Arbeitsgruppe schließlich im Jahre 1974 publiziert (Archer et al. 1974). Über alle Belastungsgruppen werden von den Autoren 66 kleinzellige Karzinome (62%), 30 epidermoide Karzinome (28%), 8 Adenokarzinome (8%) und 3 sonstige Karzinome (3%) beschrieben. Die Autoren kommen hier zu dem Schluss, dass grundsätzlich alle führenden histomorphologischen Tumortypen als Folge einer Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen im Uranerzbergbau vermehrt auftreten. Die relative Häufigkeit mit der „kleinzellige undifferenzierte Karzinome“ im Vergleich zu „epidermoiden Karzinomen“ (Plattenepithelkarzinomen) oder Adenokarzinomen auftreten wird jedoch als so deutlich beschrieben, dass bei den ersten Publikationen an kleineren Fallzahlen besonders der kleinzellige Subtyp als typischer Strahlen-assoziiertes Tumor beschrieben wurde.

Bei deutlich höheren Fallzahlen zeigen aber auch die eigenen Untersuchungen bei Betrachtung des relativen Anteils der führenden histomorphologischen Tumortypen zueinander in Abhängigkeit vom Sterbejahr einen vergleichsweise deutlich erhöhten Anteil kleinzelliger Karzinome für in den Jahren 1957 – 1965 verstorbene exponierte Wismutbeschäftigte (Kollektiv 3) bei gleichzeitig niedrigem relativen Anteil an Plattenepithelkarzinomen (→ II.3.2.1.3.2). Entgegen der primär abzuleitenden Annahme eines erhöhten OR für kleinzellige Karzinome in den frühen Jahren im Vergleich zu Adeno- und Plattenepithelkarzinomen, zeigt die Auswertung, dass für kleinzellige Karzinome das OR adjustiert für die Todesalter-Kategorie und die WLM-Kategorie nicht signifikant von der Sterbejahr-Kategorie abhängt. Ebenso ist für das kleinzellige Karzinom keine Abhängigkeit bezüglich der Latenzzeit Expositionsbeginn-Tod festzustellen. Dagegen zeigen sowohl Adenokarzinome als auch Plattenepithelkarzinome für Verstorbene in den Jahren nach 1965 ein um den Faktor 2,5 bis 5 erhöhtes OR. Damit resultiert der vergleichsweise erhöhte relative Anteil kleinzelliger Karzinome in den frühen Sterbejahren im Kollektiv 3 mit hoher Wahrscheinlichkeit aus einer in diesen Jahren erniedrigten Zahl an Plattenepithelkarzinomen.

Tschechoslowakische Uranbergarbeiter-Studie

Auch Untersuchungen an tschechoslowakischen Uranbergarbeitern beschreiben ein erhöhtes Risiko besonders für die Entstehung von kleinzelligen Karzinomen und Plattenepithelkarzinomen (Tomasek et al. 1999). Den Untersuchungen liegen 419 klinisch-radiologisch diagnostizierte bösartige Lungentumoren von Uranbergarbeitern zu Grunde. Die Angaben für den histologischen Typ wurden überwiegend aus den Krankenunterlagen entnommen. Insgesamt lagen hier nur Angaben für 313 Fälle (75%) vor. In 123 Fällen (39%) lag ein kleinzelliges Karzinom, in 122 Fällen (39%) ein Plattenepithelkarzinom und in nur 25 Fällen (8%) ein Adenokarzinom vor. In 43 Fällen (14%) wurde die Diagnose eines großzelligen Karzinoms gestellt. Schon der vergleichsweise hohe Anteil an großzelligen Karzinomen der tschechoslowakischen Studie belegt die bereits oben angeführten Probleme bei der vergleichenden Auswertung pathologisch-anatomischer Befunde, die nicht auf der Basis eines einheitlichen Klassifikationsschemas durch eine Gruppe von Referenzpathologen erstellt wurden. Es muss zur Diskussion gestellt werden, dass es sich bei dem überwiegenden Teil der als großzellige Karzinome klassifizierten Tumoren um *großzellige* Adenokarzinome oder zum Teil auch Plattenepithelkarzinome handelt. Bei Außerachtlassung der offenkundigen Probleme bei der histomorphologischen Klassifikation der Tumoren wird das relative Risiko für kleinzellige Karzinome mit rund 5,4 (*observed/expected*) und für Plattenepithelkarzinome mit rund 2,6 (*observed/expected*) angegeben. Bei der Berechnung des zusätzlichen relativen Risikos pro WLM zeigen sich für kleinzellige Karzinome und Plattenepithelkarzinome keine signifikanten Unterschiede (ERR/WLM: 0,024 vs. 0,029). Werden bei dem Modell zusätzlich das Alter bei Exposition und die Zeit seit der Exposition berücksichtigt, zeigen sich zwischen den beiden histomorphologischen Typen in Bezug auf das zusätzliche relative Risiko pro WLM Unterschiede: Ein erhöhtes Risiko für Plattenepithelkarzinome (ERR/WLM: 0,011 95% CI 0,04-0,34) besteht hier besonders 4 bis 25 Jahre nach Exposition und ist für Uranbergarbeiter, die vor dem 30. Lebensjahr exponiert waren, nochmals erhöht. Auf der anderen Seite ist das Risiko für kleinzellige Karzinome doppelt so hoch (ERR/WLM: 0,26 95% CI 0,14-0,47) und besteht besonders 5 bis 14 Jahre nach Exposition. Beim Vergleich der eigenen Daten mit den bei tschechoslowakischen Uranbergarbeitern erhobenen Befunden ist zu berücksichtigen, dass die mittlere WLM-Belastung in der Kohorte, die den oben zitierten

Ergebnissen zu Grunde liegt mit 99 WLM deutlich geringer ist als mit 725 WLM im eigenen Kollektiv 3. Grundsätzlich ist das von Tomasek und Placek für die tschechoslowakischen Uranbergarbeiter beschriebenen relative Risiko in Abhängigkeit von der WLM-Belastung aber für die von den Autoren betrachteten Belastungskategorien (0-250 WLM) in der Größenordnung vergleichbar mit dem für die Wismutbeschäftigten ermittelten OR für die Todesursache bösartiger Lungentumor in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie.

Deutsche Uranbergarbeiter-Studie

Von Kreuzer et al. wurden Befunde zu 240 Wismutbeschäftigten mit bösartigen Lungentumoren publiziert, die zwischen 1991 und 1995 wegen des Tumorleidens stationär in einer Klinik behandelt wurden, in denen Patienten für eine Fall-Kontrollstudie zur *Indoor*-Radonbelastung rekrutiert wurden (Kreuzer et al. 2000). 65% der Tumoren wurden durch einen Referenzpathologen, der auch im Rahmen des eigenen Projekts tätig war, nachklassifiziert. Die Angaben für die übrigen Fälle wurden den Krankenunterlagen des jeweiligen Falles entnommen. Es fanden sich basierend auf zytologischem und biopischem Untersuchungsgut 55 kleinzellige Karzinome (23%), 102 Plattenepithelkarzinome (43%), 63 Adenokarzinome (26%) und 18 sonstige Karzinome (8%). Die Belastungsdaten wurden auf Basis der von der Bergbau-Berufsgenossenschaft erstellten Job-Exposure-Matrix berechnet. Die mittlere WLM-Belastung ist mit 506 WLM geringer als die mittlere Belastung im Kollektiv 3 (725 WLM). Als Besonderheit der Untersuchungen von Kreuzer et al. ist hervorzuheben, dass für die Analysen ausführliche Informationen zur Raucheranamnese vorlagen, die eine entsprechende Adjustierung bei der statistischen Auswertung erlaubten. Als wesentliche Ergebnisse der Untersuchungen sind festzuhalten, dass sich Adenokarzinome im Vergleich zu kleinzelligen Karzinomen und Plattenepithelkarzinomen mit größerer Wahrscheinlichkeit bei Wismutbeschäftigten mit niedriger kumulativer Belastung, langer Latenzzeit seit Expositionsbeginn, höherem Alter bei Manifestation und bei Nie- oder Ex-Rauchern entwickeln. Bei Rauchern entwickeln sich Lungentumoren bereits bei niedrigerer Strahlenbelastung als bei Nie- oder Ex-Rauchern. Eine Erhöhung des relativen Anteils an Plattenepithelkarzinomen und kleinzelligen Karzinome zu Lasten des Anteils an Adenokarzinomen mit steigender WLM-Belastung zeigte sich besonders bei Nie- oder Ex-Rauchern. Bei Rauchern

wird dieser Trend vermutlich maskiert. Die Autoren schlussfolgern, dass grundsätzlich alle histomorphologischen Tumortypen als Folge der Strahlenbelastung im Uranbergbau der Wismut vermehrt auftreten, als Folge einer hohen Strahlenbelastung aber besonders kleinzellige Karzinome und Plattenepithelkarzinome entstehen. Dies deutet sich auch in der vorliegenden Studie an (→ Tabelle 83, Kollektiv 3, Abbildung 43). Auf Grund der geringen Fallzahlen wurden von Kreuzer et al. nur die Belastungskategorien < 43 , $43-899$ und ≥ 900 WLM differenziert ausgewertet.

II.4.2.1.8 Lokalisation der Lungentumoren

Zur Frage nach einer charakteristischen Lokalisation bösartiger Lungentumoren bei Uranerzbergarbeitern liegen als Ergebnisse einer größeren Studie im Wesentlichen nur die Befunde von Saccomanno et al. vor (Saccomanno et al. 1996). Neben der Frage nach dem Vorliegen charakteristischer histomorphologischer Wachstumsmuster wurde hier die Lokalisation der Lungentumoren bei 467 Bergarbeitern des Colorado Plateaus und 311 Nicht-Bergarbeiter in Abhängigkeit von Radon Exposition, Rauchverhalten und Staubbelastung untersucht. Es wurde ein signifikant erhöhter Anteil primärer bösartiger Tumoren in zentralen Lungenregionen für Bergarbeiter (68%) als auch für Kontrollen (59%) gefunden. Es handelte sich dabei vornehmlich um die Subtypen Plattenepithelkarzinome und kleinzellige Karzinome. Das Verhältnis von Plattenepithelkarzinomen zu kleinzelligen Karzinomen betrug bei Bergarbeitern 1, bei Nicht-Bergarbeitern 3.

Die Rate für zentrale Plattenepithelkarzinome war für Bergarbeiter um einen Faktor zehn höher als für periphere Karzinome. Für Nicht-Bergarbeiter war der Faktor nur fünfmal so hoch. Die Ursache hierfür sehen die Autoren primär in der Deposition von Radon-Folgeprodukten-haltigen Partikeln in zentralen Lungenanteilen.

Unter Berücksichtigung der von Saccomanno et al. publizierten Befunde wurde der Versuch unternommen, die verfügbaren Präparate und Daten aus dem Wismut-Sektionsarchiv in Bezug auf die Lokalisation bösartiger Lungentumoren auszuwerten.

Auf Basis der vorliegenden Präparate war eine Zuordnung des primären Ausgangspunktes des Tumors sowohl in Bezug auf den Lungenflügel (rechts, links), den Lungenlappen als auch die Lokalisation in Bezug auf den Bronchus (zentral / peripher) vielfach nicht möglich, da in der Regel weit fortgeschrittene, bereits auch

intrapulmonal metastasierende Tumorleiden vorlagen. Ohne die Möglichkeit der eigenen makroskopischen Begutachtung der Präparate oder Kenntnisnahme der makroskopischen Deskription im Sektionsbericht war eine qualifizierte, zu den Untersuchungen von Saccomanno et al. vergleichbare Auswertung auf Basis der Präparate nicht möglich.

Unabhängig von den vorliegenden Präparaten wurde daher versucht, die primäre Lokalisation des Tumors allein auf Basis der makroskopischen Deskription im Sektionsbericht festzulegen. Auch auf Basis der hier dokumentierten Angaben war vielfach eine Aussage über den primären Ausgangspunkt des Tumors unter Berücksichtigung der Lokalisationsangabe "zentral" oder "peripher" nicht möglich. Entsprechend den Größenverhältnissen der Lungenlappen sowie den physiologischen Belüftungsverhältnissen und der unter anderem daraus resultierenden Wahrscheinlichkeiten für das Vorliegen eines Tumors im jeweiligen Lungenlappen zeigte sich eine Verteilung der Tumoren auf die Lappen, wie sie auch in Kollektiven von Nicht-Uranbergarbeitern zu beobachten ist. Die grundsätzlichen Probleme hinsichtlich detaillierter Lokalisationsangaben liegen auch in der Tatsache begründet, dass zum Zeitpunkt der Obduktion in der Regel weit fortgeschrittene Tumorleiden vorliegen, die eine Bestimmung des primären Ausgangspunktes erschweren oder unmöglich machen. Auf Grund der unzureichenden Qualität der Daten zur Lokalisation wurde auch eine weitergehende Auswertung unter Berücksichtigung der Kollektive und der führenden histomorphologischen Tumortypen verzichtet.

Eine weitergehende Auswertung ist gegebenenfalls unter Hinzuziehung ergänzender Unterlagen wie zu Lebzeiten angefertigter Röntgenbilder und klinischen Krankheitsbildern möglich.

II.4.2.2. Silikose

Die Auswertung der Sektionsdiagnosen zeigt einen Anstieg des relativen Anteils der Silikosen in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie (→ Tabelle 56). Ein direkter kausaler Zusammenhang zwischen der Strahlenbelastung und der Entwicklung von Staublungenveränderungen kann aus den Daten nicht abgeleitet werden und wurde in dieser Verknüpfung in der Literatur bislang auch nicht beschrieben. Die dargestellte Korrelation spiegelt vielmehr die für die untersuchten Kollektive zumindest für Bergbaubetriebe der Wismut in Sachsen gültige synchrone Belastung gegenüber quarzhaltigen Stäuben und ionisierenden Strahlen in den frühen Jahren des Uran-

bergbaus der Wismut wider. Der auffallend erhöhte Anteil an Silikosen in der Gruppe Nicht-Wismutbeschäftigter muss im Wesentlichen auf eine Belastung gegenüber quarzhaltigen Feinstäuben, z. B. im Kohlebergbau zurückgeführt werden.

Eine weitergehende Auswertung der Befunde wird hier möglicherweise mit Verfügbarkeit der durch die HVGB angekündigten Staubexposure-Matrix realisierbar sein.

II.4.2.2.1 Silikose und Lungentumor

Die Diskussion zu kausal-pathogenetischen Verknüpfungen zwischen Quarz-induzierten Pneumokoniosen (= Silikosen) und der Entwicklung bösartiger Lungentumoren wurde durch die Empfehlung der *International Agency for Research on Cancer* (IARC) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) „*kristalline Silikate nach Inhalation in Form von Quarz oder Kristobalit bei beruflichen Ursachen als kanzerogen für Menschen (Gruppe 1) zu bewerten*“ neu belebt (IARC 1997). In der Konsequenz hat die Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe in ihrer MAK- und BAT-Werte-Liste 1999 den alveolengängigen Anteil von kristallinem Siliziumdioxidstaub in den Formen Quarz, Kristobalit und Tridymit als humankanzerogen in die Kategorie 1 der krebserzeugenden Arbeitsstoffe eingestuft (Deutsche Forschungsgemeinschaft 1999). Mit der Änderung der Berufskrankheiten-Verordnung (BKV) vom 31.10.1997 wurde unter der Nummer 4112 eine neue Berufskrankheit mit der Bezeichnung

„Lungenkrebs durch die Einwirkung von kristallinem Siliziumdioxid (SiO₂) bei nachgewiesener Quarzstaublungerkrankung (Silikose oder Siliko-Tuberkulose)“

in die Anlage zur BKV aufgenommen. Eine Berufskrankheit Lungenkrebs durch die Einwirkung von kristallinem Siliziumdioxid bei nachgewiesener Quarzstaublungerkrankung liegt dann vor, wenn ein Versicherter nach Tätigkeit mit einer Exposition gegenüber alveolengängigem Staub mit kristallinem Siliziumdioxid (SiO₂) an radiologisch dokumentierter Silikose der ILO-Kategorie $\geq 1/1$ bzw. Silikotuberkulose und gleichzeitig an Lungenkrebs erkrankt ist. Die wissenschaftliche Begründung für die neue Berufskrankheit folgt ganz wesentlich der Argumentation und Interpretation der von der IARC und Woitowitz 1999 zusammengetragenen Befunde.

In der Begründung wird darauf hingewiesen, dass nach Auffassung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats das Lungenkrebsrisiko für die wohl größte Berufsgruppe

Mischstaubexponierter Beschäftigter, nämlich von Steinkohlenbergleuten, umstritten und im Rahmen der Beratungen zu der Empfehlung noch nicht hinreichend geprüft werden konnte. Lungenkrebs in Verbindung mit Silikose bei ehemaligen Steinkohlenbergleuten wird aus diesem Grund bei dem gegenwärtigen Wissensstand von der Empfehlung für die neue Berufskrankheit ausgenommen. Im Gegensatz zu den zahlreichen wissenschaftlichen Untersuchungen an Kollektiven von Steinkohlenbergleuten liegen aussagekräftige vergleichbare Untersuchungen zur Frage einer Kanzerogenität von Quarz unter den Bedingungen im Uranerzbergbau der Wismut bislang nicht vor. Eine Aussage oder Empfehlung hinsichtlich des Vorgehens bei auch Quarzfeinstaub-exponierten Wismutbeschäftigten findet sich in der Berufskrankheitenverordnung nicht. Generell wird nur darauf verwiesen, dass Erzbergarbeiter zu dem gefährdeten Personenkreis gehören.

Im Rahmen des Projektes wurde geprüft, ob sich aus den zur Verfügung stehenden Daten Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Silikose und der Entwicklung primärer bösartiger Lungentumoren ableiten lassen. Der relative Anteil der verstorbenen „Silikotiker“ mit Lungentumor ist gegenüber dem der Verstorbenen „Nicht-Silikotiker“ mit Lungentumor erniedrigt (29,5% vs. 38,2%; → Tabelle 54). Dies gilt auch über alle WLM-Kategorien (→ Tabelle 56). Bei Betrachtung des führenden histomorphologischen Tumortyps (→ Tabelle 100 bis Tabelle 102) bestätigt sich diese Beobachtung.

„Nicht-Silikotiker“ versterben im Vergleich zu „Silikotikern“ früher (→ Tabelle 59). Die Möglichkeit zur Realisation und Manifestation primärer bösartiger Lungentumoren sollte damit in beiden Gruppen zumindest gleich sein. Voraussetzung ist, dass das Vorliegen einer Silikose die Manifestation eines Lungentumors nicht relevant verzögert. Aus der Literatur ergeben sich hierfür keine begründeten Hinweise.

Die erniedrigte Lungentumorrates bei „Silikotikern“ beruht möglicherweise darauf, dass in der Gruppe der nicht an einem Lungentumor Verstorbenen ein höherer Anteil „Silikotiker“ seziert wurde (Zuweisungsbias auf Grund der Sektionspflicht bei Berufskrankheiten). Betrachtet man die Todesursache Herz-Kreislauf-Erkrankung der vorliegenden Studie (→ Tabelle 60), so fällt gegenüber der BfS-Studie (→ Tabelle 25) auf, dass der Anteil dieser Todesursache bei den „Nicht-Silikotikern“ der vorliegenden Studie gegenüber den „Silikotikern“ deutlich geringer ist.

Wären in der vorliegenden Studie gleich viele Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei „Silikotikern“ und „Nicht-Silikotikern“ wie in der Zufallsstichprobe der BfS-Studie (34,1 %) zur Sektion zugewiesen worden, würden sich die Anzahl dieser Todesursache bei den „Silikotikern“ um 468 erniedrigen bzw. bei den „Nicht-Silikotikern“ um 556 erhöhen. Auch unter Annahme dieser theoretischen mathematischen Korrektur wäre der Anteil an Lungentumoren bei „Silikotikern“ mit 33 % gegenüber den „Nicht-Silikotikern“ mit 36 % nicht erhöht.

Bei der grundsätzlichen Interpretation der Daten ist zu berücksichtigen, dass sich die für die Untersuchungen herangezogene Diagnose „Silikose“ auf die Angaben zu den Todesursachen (direkt zum Tode führende Krankheiten, andere wesentliche Krankheiten) in den Sektionsberichten stützt. Im Rahmen der referenzpathologischen Untersuchungen wurde bei Fällen mit bösartigen Lungentumoren durch die Referenzpathologen eine vergleichsweise hohe Zahl an Silikosen diagnostiziert, die in den Sektionsdiagnosen als Todesursache nicht angegeben waren. Da entsprechende referenzpathologische Untersuchungen primär nicht Gegenstand des Forschungsvorhabens waren, wurde auf Basis von 100 Sektionsprotokollen von Verstorbenen mit Hinweisen für das Vorliegen eines bösartigen Lebertumors und für 100 Verstorbene ohne Hinweise für das Vorliegen eines bösartigen Tumors überprüft, ob sich für diese Fälle im Sektionsprotokoll Hinweise für in der Sektionsdiagnose nicht erwähnte silikotische Veränderungen finden. In rund 26 % bzw. 19 % der informativen Fälle fanden sich dabei entsprechende Diagnosen. Somit kann zusammenfassend unterstellt werden, dass die Zahl der Verstorbenen mit einer Silikose etwa 20 - 30 % höher ist, als nach der kodierten Diagnose „Silikose“ als Todesursache zu vermuten ist.

Aus den vorliegenden Daten ergeben sich zunächst keine sicheren Hinweise für einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Silikosen als Todesursache und primären bösartigen Lungentumoren bei Wismutbeschäftigten. Von Finkelstein 1995 publizierte Befunde, die für Uranbergarbeiter in Ontario auf einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Silikose und der Entstehung primärer bösartiger Lungentumoren hinweisen, werden in Bezug auf ihre Wertigkeit kontrovers diskutiert und müssen differenziert bewertet werden (Finkelstein 1995, Archer 1996). Unter versicherungsmedizinischen Gesichtspunkten liegen zunächst unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten – vergleichbar der Situation bei Steinkohlenbergleuten – bei Wismutbeschäftigten keine gesicherten medizinisch-

wissenschaftlichen Erkenntnisse als Basis für eine Berufskrankheit nach Nummer 4112 der Anlage zur Berufskrankheitenverordnung vor. Hier sind ergänzende Untersuchungen, insbesondere aber eine referenzpathologische Nachbegutachtung von Sektionspräparaten von Wismutbeschäftigten ohne Hinweise für das Vorliegen eines bösartigen Lungentumors notwendig. Zusätzlich wäre im Rahmen ergänzender Untersuchungen eine ILO-Klassifikation der Silikosen auf Basis verfügbarer radiologischer Aufnahmen anzustreben.

II.4.2.3. Immunhistochemische Untersuchungen

Ziel der Untersuchungen war die Darstellung eines möglichen vorhandenen wiederkehrenden Expressionsmusters Tumor-assoziierten Antigene in Strahlen-assoziiert entstandenen Tumoren von Wismutbeschäftigten. Abschließend sollte die Korrelation der immunhistochemischen Befunde mit verfügbaren arbeitsanamnestischen Daten Aussagen darüber erlauben, ob durch die Exposition gegenüber ionisierende Strahlen induzierte bösartige Lungentumoren durch einen charakteristischen immunhistochemisch fassbaren Phänotyp gekennzeichnet sind.

Auf Basis der zu Beginn der Untersuchungen zur Verfügung stehenden arbeitsanamnestischen Daten (Wismutbeschäftigung JA / NEIN) wurden zunächst 85 Proben von Tumoren immunhistochemisch aufgearbeitet. Analysiert wurde die Expression der Tumor-assoziierten Antigene erbB1, erbB2, ras, jun, fos, myc, p53, rb, denen bei der Initiation und Progression bösartiger Lungentumoren Bedeutungen zukommen (Müller et al. 2002). Auch wenn sich die Proben als grundsätzlich geeignet für die Durchführung immunhistochemischer Untersuchungen erwiesen, war in rund 30% der Proben die Darstellung der Expression Proliferations-assoziierten Antigene im Tumorgewebe nicht möglich. Als wesentliche Ursache hierfür muss eine - zumindest für die Durchführung immunhistochemischer Untersuchung zur Darstellung funktioneller Proteine – unzureichende Fixierung diskutiert werden. Neben beginnenden autolytischen Veränderungen als Folge einer verspäteten Fixierung muss besonders eine übermäßige Formalinfixierung mit Maskierung bzw. Zerstörung der für die Untersuchungen relevanten Antigene berücksichtigt werden. Aus verschiedenen Studien ist bekannt, dass die im Institut für Pathologie in Stollberg über Jahre praktizierte Fixierung der Lungen mit Formalin über mehrere Wochen (J. Mehlhorn, pers. Mitteilung) erfolgte. Sie war durch den Infektionsschutz der Mitarbeiter sach-

lich voll zu begründen. Obwohl die histomorphologische Beurteilung der Präparate in keiner nennenswerten Form beeinträchtigt ist, muss man von einer Maskierung oder Zerstörung von Antigenen ausgehen. Auch durch Einsatz von teils aufwendigen, im Rahmen der Untersuchungen auch durchgeführten Antigendemaskierungsverfahren konnten in derartigen Fällen verwertbare immunhistochemische Befunde an dem Material nicht erhoben werden (Noll et al. 2000). Die Ergebnisse sind aber von grundsätzlicher Bedeutung für weitere Studienvorhaben am verfügbaren Untersuchungsgut.

Da verlässliche Angaben zur Stabilität der untersuchten Tumor-assoziierten Antigene insbesondere in Bezug auf die Darstellbarkeit der untersuchten Proliferations-assoziierten Antigene nicht vorliegen wurde auf die tabellarische Darstellung der quantitativen immunhistochemischen Befunde auch unter Angaben des immunreaktiven Scores (IRS) an den einzelnen Proben verzichtet.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die Auswertung der immunhistochemischen Untersuchungen zunächst keine Hinweise für das Vorliegen eines hypothetisch zur Diskussion stehenden charakteristischen Expressionsmusters für die untersuchten Onko- (erbB1, erbB2, ras, jun, fos, myc) und Tumorsuppressorgene (p53, rb) ergibt. Weitere Untersuchungen zur Expression Tumor-assoziierten Antigene an definierten Subgruppen Wismutbeschäftigter (z. B. Kleinzellige Karzinome bei hoher und niedriger WLM-Belastung etc.) könnten Gegenstand ergänzender Untersuchungen zu diesem Themenkomplex sein.

II.4.2.4. Molekularbiologische Untersuchungen

Primäres Ziel der im Rahmen des Projekts durchgeführten molekulargenetischen Untersuchungen war die Überprüfung der von Taylor et al. (Taylor et al. 1994) postulierten Radon-spezifischen Mutation im Codon 249 des p53 Tumorsuppressorgens bei Uranerzbergarbeitern an Gewebeproben bösartiger Lungentumoren ehemaliger Wismutbeschäftigter. Nach den von Taylor et al. 1994 publizierten Daten konnte die als Radon-spezifisch postulierte Mutation im Codon 249 (AGG → ATG; Arg → Met) in 12 von 41 Plattenepithelkarzinomen (29%) und 4 von 11 großzelligen Karzinomen (36%) nachgewiesen werden. In einer weiteren Publikation der Arbeitsgruppe aus dem Jahr 1995 (McDonald et al. 1995) wurden ergänzend 23 Adenokarzinome von Uranerzbergarbeitern untersucht. In den Adenokarzinomen konnte die entsprechende Mutation nicht nachgewiesen werden. Befunde zu kleinzelligen Karzi-

nome wurden von der Arbeitsgruppe nicht publiziert. Fasst man die Befunde zusammen, so war der Nachweis der als Radon-spezifisch postulierte Mutation im Codon 249 (AGG → ATG; Arg → Met) in 16 der untersuchten 75 nichtkleinzelligen Lungentumoren (21%) möglich. Im Rahmen der molekulargenetischen Untersuchungen an Tumorgewebsproben von Wismutbeschäftigten war die von der Arbeitsgruppe um Taylor als Radon-spezifisch postulierte Mutation im Codon 249 nur an 2 von 79 analysierten Tumoren (2,5%) nachweisbar. Ergänzend zu den von der Arbeitsgruppe um Taylor untersuchten nichtkleinzelligen Karzinomen wurden hier auch 21 kleinzellige Karzinome analysiert. Bezieht man diese Tumoren nicht in die Auswertung mit ein – der Nachweis der entsprechenden Mutation war bei keinem der 21 kleinzelligen Karzinomen möglich – so wiesen 2 von 58 untersuchten nichtkleinzelligen Karzinomen (3,5%) die Mutation AGG → ATG im Codon 249 auf. Bei beiden positiven Tumoren handelt es sich um Plattenepithelkarzinome. Damit war die Mutation in 2 von 38 untersuchten Plattenepithelkarzinomen (5,3%) nachweisbar. Unabhängig von der gewählten Bezugsgruppe, also dem führenden histomorphologischen Typ, können durch die Untersuchungen an Tumoren von Wismutbeschäftigten die von der Arbeitsgruppe um Taylor publizierten Befunde nicht bestätigt werden. Tabelle 122 stellt die von der Arbeitsgruppe um Taylor publizierten Befunde mit den an Wismutbeschäftigten erhobenen Befunden zusammenfassend gegenüber.

Die an dem Untersuchungsgut aus dem Archiv des Instituts für Pathologie in Stollberg erhobenen Befunde werden durch Untersuchungen von Vähäkangas et al. (Vähäkangas et al. 1992) und Popp et al. (Popp et al. 1999) an allerdings nur bedingt vergleichbare Kollektiven bestätigt (Vähäkangas et al.: mittlere Belastung 111 WLM – Uranerzbergarbeiter aus New Mexiko; Popp et al.: mittlere Belastung unbekannt – Wismutbeschäftigte; Tumordiagnose im Rahmen der ZeBWis-Nachbetreuung).

Tabelle 122 Zusammenfassende Gegenüberstellung der von der Arbeitsgruppe um Taylor publizierten Befunde mit den an Wismutbeschäftigten erhobenen Befunden zum Nachweis der AGG → ATG Mutation im Codon 249 des p53 Tumorsuppressorgens bei Uranerzbergarbeitern.

Führender Tumortyp	Taylor et al. 1994 / McDonald et al. 1995		Eigene Befunde (Yang et al. 1999, Bartsch et al. 1995, Hollstein et al. 1997)			
	N	Codon 249 Mutation AGG → ATG	N	Exon 7 Mutation	Codon 249 Mutation	Codon 249 Mutation AGG → ATG
Adenokarzinom	23	0	15	0	0	0
Kleinzelliges Karzinom	0	0	21	3 (14%)	1 (5%)	0
Plattenepithelkarzinom	41	12 (29%)	38	3 (8%)	2 (5%)	2 (5%)
Großzelliges Karzinom	11	4 (36%)	0	0	0	0
Sonstiges Karzinom	0	0	5	1 (20%)	0	0
Summe	75	16 (21%)	79	7 (9%)	3 (4%)	2 (3%)

Grundsätzlich müssen verschiedene Ursachen für die signifikant divergierenden Befunde diskutiert werden:

Methodische Fehler als Ursache für den nicht in der relativen Häufigkeit zu erbringenden Nachweis der als Radon-spezifisch postulierten Mutation sind bei den eigenen weitgehend auszuschließen. Die Auswahl des Untersuchungsgutes erfolgte zufällig allein auf Basis der arbeitsanamnestischen Daten und der nach phänotypischen Kriterien unterstellten Geeignetheit des Materials. An 42 der ausgewählten 121 Proben (34,7%) war eine Amplifikation der Zielsequenz unter Einsatz der PCR nicht in der für die Folgeuntersuchungen benötigten Qualität und Quantität möglich. Die Ursache hierfür muss primär in der durch die Fixierung in Formalin bedingten Degradation der DNA gesucht werden. Unter anderem als Schutz der Mitarbeiter vor Infektionen wurden die Lungen der seziierten Verstorbenen im Institut für Pathologie in Stollberg vor der Paraffineinbettung über mehrere Wochen in Formalin fixiert. Durch eine derartige Fixierung wird eine verstärkte Degradation der Nukleinsäuren bewirkt und damit eine effektive Amplifikation längerer DNA-Fragmente erschwert oder sogar verhindert. Methodische Fehler bei der Durchführung der DNA-Extrak-

tion, Amplifikation oder Durchführung der Mutationsanalysen sind auf Grund mitgeführter Kontrollen und dem wiederholten Ansatz der Untersuchungen – beginnend bei der DNA-Extraktion – weitgehend auszuschließen. Alle molekulargenetischen Analysen erfolgten durch die Untersucher ohne Kenntnis der pathologisch-anatomischen Befunde und ohne Kenntnis der Expositionsdaten. Zusammenfassend ist damit eine Beeinflussung des analysierten Parameters durch methodische Fehler nicht zu erwarten.

Als eine Möglichkeit der Auflösung für die zunächst doch erheblichen Unterschiede wäre das Vorliegen einer divergenten WLM-Belastung zu prüfen. Diese liegt bei beiden untersuchten Gruppen in einer Größenordnung von 1.100 – 1.200 WLM. Berücksichtigt man die mit der retrospektiven Bestimmung der Expositionsdaten verbundenen Ungenauigkeiten, so sind keine als Begründung heranzuziehenden Divergenzen aufzuzeigen.

Unterschiede hinsichtlich der Zusammensetzung der Gruppen in Bezug auf die führenden histomorphologischen Tumortypen sind nicht erkennbar. Ergänzend zu den von der Arbeitsgruppe um Taylor untersuchten nichtkleinzelligen Karzinomen wurden von uns in der Gruppe der Wismutbeschäftigten auch kleinzellige Karzinome untersucht. Auch bei Nichtberücksichtigung der an dieser Tumorgruppe erhobenen Befunde – AGG → ATG Mutation im Codon 249 waren hier nicht nachweisbar – bleiben gravierende Unterschiede bei den Befunden bestehen.

Von Venitt und Biggs (Venitt et al. 1994) wurde als Ursache für die von Taylor et al. beschriebenen Befunde bereits 1994 die Möglichkeit des Vorliegens anderer, zum Radon konkurrierend oder auch synergistisch wirkender Mutagene diskutiert. Als ein solches Mutagen könnte ein vornehmlich in den Uranerzbergminen des Colorado Plateaus vorkommendes Mycotoxin diskutiert werden.

In der IARC p53 Human Somatic Database (R8, Juni 2003) (Olivier et al. 2002), in der rund 1.000 p53 Mutationen in primären bösartigen Lungentumoren dokumentiert sind, wird die relative Häufigkeit der AGG → ATG Mutation im Codon 249 mit 2,7% in primären bösartigen Lungentumoren von nicht beruflich erhöht gegenüber Radon exponierten Patienten unabhängig vom führenden histomorphologischen Tumotyp mit 2,7% angegeben. Mit einem relativen Anteil von rund 2,5% liegt der Anteil dieser Mutation in der Gruppe der Wismutbeschäftigten bei uns nur unerheblich niedriger. Gerade G → T Mutationen werden in primären bösartigen

Lungentumoren vermutlich als Folge einer DNA-Schädigung durch Tabakrauch-inhaltsstoffe gehäuft bei Rauchern nachgewiesen. G → T Mutationen erreichen insgesamt einen Anteil von rund 30% der bei primären bösartigen Lungentumoren dokumentierten p53 Mutationen. (→ Abbildung 55). Aus den vorliegende Daten zur Raucheranamnese ist zu schließen, dass mehr als 95% der bei der Wismut unter Tage Beschäftigten mit einem primären bösartigen Lungentumor Raucher waren (→ Tabelle 63). Insgesamt ist auch das Codon 249 im Vergleich zu den anderen Codons des p53 Gens gerade bei primären bösartigen Lungentumoren vergleichsweise gehäuft von Mutationen betroffen. Rund 4,2% der Mutationen betreffen dieses Codon (→ Abbildung 55/ → Abbildung 6).

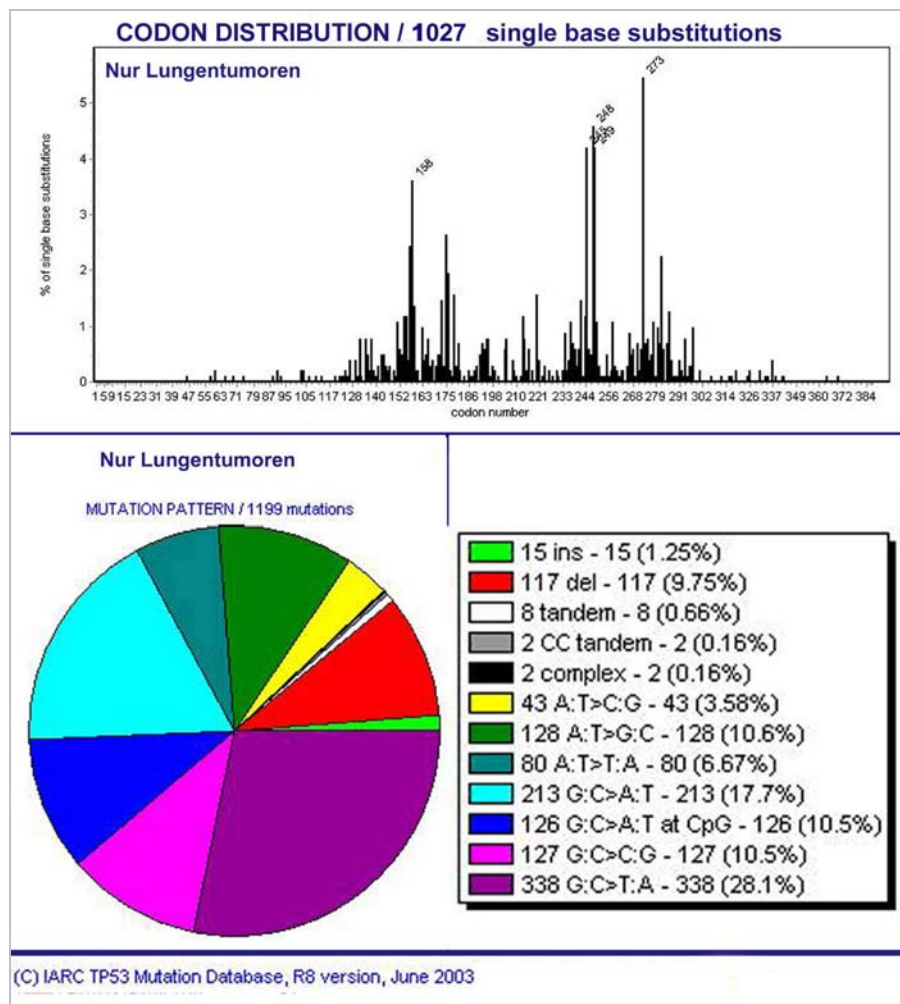


Abbildung 55 Darstellung der Verteilung (*oben*) und des Spektrums (*unten*) von Mutationen des p53 Gens in bösartigen Lungentumoren. Mutationen in Tumoren von beruflich erhöht gegenüber Radon-exponierten Patienten wurden bei der Darstellung nicht berücksichtigt. Datenherkunft: IARC p53 Human Somatic Database (R8, Juni 2003) (Olivier et al. 2002)

Bemerkenswert ist, dass die von Taylor postulierte Radon-spezifische Mutation des p53 Gens auch im Untersuchungsgut der Wismutbeschäftigten nur in Tumoren mit führender plattenepithelialer Differenzierung nachgewiesen wurden. Zu erwarten wäre grundsätzlich, dass bei Analysen größerer Gruppen primärer bösartiger Lungentumoren Mutationen in vergleichbarer Häufigkeit auch bei Tumoren mit anderer führender histomorphologischer Differenzierung nachweisbar sind.

Unter strahlenbiologischen Gesichtspunkten ist das Ereignis spezifischer Punktmutationen als Folge von Expositionen gegen Alphastrahlen nicht überzeugend zu erklären. Als Folge erhöhter Strahlenbelastungen werden vornehmlich DNA-Strangbrüche und daraus resultierende Deletionen und Rearrangements beobachtet (Goodhead 1994, Ootsuyama et al. 1994, Kelly et al. 1995, Grosovsky et al. 1988). Wiederkehrende Punktmutationen an bestimmten Basen werden nach dem derzeitigen Kenntnisstand der molekularen Toxikologie vornehmlich als Folge einer Exposition der DNA gegenüber DNA-bindenden mutagenen Chemikalien beobachtet.

Zusammenfassend ergeben sich aus den durchgeführten Untersuchungen keine Hinweise für das Vorliegen einer mit molekulargenetischen Methoden fassbaren wiederkehrenden Mutation im Codon 249 des p53 Tumorsuppressorgens bei Wismutbeschäftigten wie sie von der Arbeitsgruppe um Taylor bei Uranerzbergarbeitern vom Colorado Plateau beschrieben wurde. Unter strahlenbiologischen, aber auch unter versicherungsmedizinischen Gesichtspunkten ergibt sich damit kein Ansatz für die Anwendung entsprechender molekulargenetischer Analysen zum Nachweis einer Radon-assoziierten Mutation als entscheidendes Indiz für die kausale bzw. kokausale Bedeutung bei der Tumorrealisation. Für versicherungsmedizinische Fragestellungen kommt diesen aufwändigen Untersuchungsverfahren nach den bisherigen Ergebnissen keine Bedeutung zu.

II.4.3. Extrapulmonale Erkrankungen

Die Frage nach dem möglichen kausalen Zusammenhang zwischen Expositionen von Uranbergarbeitern gegen ionisierende Strahlen und der Entstehung von extrapulmonalen Krebserkrankungen wurde detailliert in der elf Studien zusammenfassenden Arbeit von Darby et al. 1995 diskutiert. Die Zusammenstellung berücksichtigt 64.209 Uranbergarbeiter, die im Mittel 6,4 Jahre in Uranminen tätig und durchschnittlich

einer mittleren kumulativen Strahlenbelastung von 155 WLM ausgesetzt waren. Eine signifikant erhöhte Mortalität wird für Magentumoren (O/E = observed/expected ratio = 1,33; 95% Konfidenzintervall = CI = 1,16 – 1,52) und Lebertumoren (O/E = 1,73; 95% CI = 1,29 – 2,28) beschrieben. Ein signifikant erniedrigtes Risiko wird für Tumoren der Zunge und des Mundes (O/E = 0,52; 95% CI = 0,26 – 0,93), des Pharynx (O/E = 0,35; 95% CI = 0,16 – 0,66) und des Kolons (O/E = 0,77; 95% CI = 0,63 – 0,95) beschrieben. Für Leukämien wird eine signifikant erhöhte Sterblichkeit nur bei Arbeitern in einem Zeitintervall innerhalb von 10 Jahren nach der ersten Anstellung beobachtet (O/E = 1,93; 95% CI = 1,19 - 2,95). Sowohl für Magentumoren als auch für Lebertumoren und Leukämien zeigte sich aber kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der Exposition und dem Tod in Folge des Tumorleidens. Die Autoren der Studie kommen daher zusammenfassend zu dem Schluss, dass die erhöhte Mortalität für Magen- und Lebertumoren sowie für Leukämien nicht als Folge der beruflichen Exposition gegenüber ionisierender Strahlung interpretiert werden kann. Für Tumoren der Zunge und des Mundes, des Pharynx, sowie des Kolons wird in diesem Zusammenhang für Uranbergarbeiter sogar ein erniedrigtes Risiko beschrieben.

Bei Betrachtung der Häufigkeiten bösartiger Tumoren und relativer Anteile der Tumoren als Todesursachen in Abhängigkeit vom Kollektiv und der WLM-Kategorie deutete sich für Rachen-/Nasen-/Kehlkopftumoren sowie für Lebertumoren geringfügig erhöhte relative Anteile in der Gruppe der Wismutbeschäftigten mit und ohne Strahlenbelastung im Vergleich zum Kontrollkollektiv an. Für alle anderen Organtumoren zeigten sich in der Gruppe der Wismutbeschäftigten keine erhöhten bzw. sogar erniedrigte Raten im Vergleich zum Kontrollkollektiv. Voraussetzung für die Ableitung kausaler Zusammenhänge zwischen der Realisation von bösartigen Tumoren und der Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen im Uranerzbergbau, ist die Möglichkeit der Darstellung einer Dosisabhängigkeit.

II.4.3.1. Lebertumoren

Bei Betrachtung der Häufigkeiten für Lebertumoren nach Angabe im Sektionsbericht zeigte sich ein geringfügig erhöhter relativer Anteil in der Gruppe der Wismutbeschäftigten mit und ohne Strahlenbelastung im Vergleich zum Kontrollkollektiv. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Auch bei Berücksichtigung der

WLM-Kategorien konnte ein signifikanter Unterschied, insbesondere aber auch eine Dosisabhängigkeit, nicht dargestellt werden (→ Tabelle 66). Dies wird durch die Ergebnisse der logistischen Regression bestätigt. Unter Ausschluss der „Silikotiker“ ergibt sich für die WLM-Kategorie >1000 WLM ein OR von 1,38 (CI 0,77 – 2,45) gegenüber der Referenz-Kategorie $\geq 0 - < 50$ WLM. Unter Einschluss der „Silikotiker“ unter gleichzeitiger Adjustierung auf Silikose erhöht sich das OR geringfügig auf 1,45 (CI 0,87 – 2,41). Die getrennte und differenzierte Auswertung bzw. Adjustierung ist erforderlich, da der Lebertumor im Gegensatz zum Lungentumor und der Silikose bei Wismutbeschäftigten in der ehemaligen DDR in der Verwaltungspraxis nicht als Berufskrankheit anerkannt wurde und keine Sektionspflicht bestand. Daraus ist zu folgern, dass im Gegensatz zum Lungentumor, der als Berufskrankheit anerkannt war, Verstorbene mit einem Lebertumor und Silikose im Gegensatz zu Verstorbenen mit Lebertumor ohne Silikose häufiger seziiert wurden.

Nach Jacobi III (Jacobi et al. 1997) trägt zum Risiko für die Entstehung bösartiger Lebertumoren in relevantem Maß auch die zugeführte Menge an langlebigen Radionukliden (LRN) bei. Die Ergebnisse der logistischen Regression zeigen keine signifikante Erhöhung des OR, wenn man als Referenz-Kategorie die nicht-exponierten Wismutbeschäftigten wählt.

Auf Grund der geringen Fallzahl in allen Gruppen muss eine weitere Interpretation den Ergebnissen der laufenden epidemiologischen Studie vorbehalten bleiben.

Grundsätzlich diskutiert werden müssen in diesem Zusammenhang weitere Kausalfaktoren für die Entwicklung bösartiger Lebertumoren. Insbesondere auf Grund des referenzpathologisch gesicherten sehr hohen Anteils an Leberzirrhosen (86% der informativen Fälle) und des hohen Anteils an Leberzellverfettungen (40% der informativen Fälle) bei Verstorbenen mit einem primären bösartigen Lebertumor, muss in einer nicht unerheblichen Zahl der Fälle das Vorliegen einer alkoholtoxischen Genese zur Diskussion gestellt werden. So wurde durch die Referenzpathologen der Versuch unternommen, aufgrund der histomorphologischen Veränderungen ohne Kenntnis der Zuordnung des einzelnen Falles zum jeweiligen Auswertekollektiv eine Aussage über die mögliche Ätiologie des Tumors zu treffen. Bei Betrachtung aller Kollektive wurde in rund 42% der Fälle der Verdacht auf das Vorliegen eines Alkohol-toxisch bedingten Lebertumorleidens geäußert. Ohne Kenntnis der Zuordnung

des einzelnen Falles zum jeweiligen Auswertekollektiv wurde der Verdacht häufiger bei Wismutbeschäftigten (43%) als bei Kontrollen (31%) geäußert.

II.4.3.2. Rachen-, Hals-, Nasen- oder Kehlkopf-Tumoren

Bei Betrachtung der Häufigkeiten von Tumoren im Bereich des Rachens, Halses, der Nase oder des Kehlkopfes nach Angabe im Sektionsbericht zeigte sich ein geringfügig erhöhter relativer Anteil in der Gruppe der Wismutbeschäftigten mit und ohne Strahlenbelastung im Vergleich zum Kontrollkollektiv. Ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die relativen Häufigkeiten zeigte sich in den Kollektiven aber nicht. Auch bei Berücksichtigung der WLM-Kategorien können signifikante Unterschiede, insbesondere aber auch Dosisabhängigkeiten nicht dargestellt werden. Dies wird durch die Ergebnisse der logistischen Regression bestätigt. Unter Ausschluss der „Silikotiker“ ergibt sich für die WLM-Kategorie >1000 WLM ein OR von 1,13 (CI 0,56 – 2,27) gegenüber der Referenz-Kategorie $\geq 0 - < 50$ WLM (\rightarrow Tabelle 71). Unter Einschluss der „Silikotiker“ unter gleichzeitiger Adjustierung auf Silikose erhöht sich das OR geringfügig auf 1,19 (CI 0,67 – 2,13).

Bei der Interpretation der Befunde ist grundsätzlich und zwingend auch das breite Spektrum von Kausalfaktoren für die Entstehung von Tumoren des oberen Atemtraktes zu berücksichtigen. Neben einem Tabakabusus ist hier auch ein möglicher erhöhter Alkoholabusus zu berücksichtigen. Auf Grund der insgesamt geringen Fallzahl in allen Gruppen – bei exponierten Wismutbeschäftigten wurde die Sektionsdiagnose „Rachen-, Hals-, Nasen- oder Kehlkopf-Tumor“ nur in 101 Fällen gestellt – muss eine weitere Interpretation den Ergebnissen epidemiologischen Studien vorbehalten bleiben.

Unter versicherungsmedizinischen Gesichtspunkten – insbesondere auch unter Berücksichtigung der vorliegenden und von Seiten der Berufsgenossenschaften angewandten Empfehlungen in der gutachterlichen Stellungnahme von Jacobi et al. 1997 – ist aber festzuhalten, dass die absolute Zahl der möglicherweise als Folge einer erhöhten Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen entstandenen extrapulmonalen Tumoren bei Wismutbeschäftigten als gering einzuschätzen ist. In jedem Fall müssen bei der Bewertung Prüfung und Abwägung der für den Einzelfall

relevanten Kausalfaktoren erfolgen. Die Durchführung eines vereinfachten versicherungsmedizinischen Verfahrens, wie es für bösartige Lungentumoren begründet praktiziert wird, kann für extrapulmonale Tumoren nicht erfolgen. Unter Berücksichtigung der verfügbaren nationalen und internationalen Literatur ergeben sich aus Sicht der Pathologie zunächst keine gesicherten medizinisch wissenschaftlichen Erkenntnisse für ein gehäuftes Auftreten extrapulmonaler Tumoren bei Beschäftigten im Uranerzbergbau.

II.4.4. Schadstoffanalytik

II.4.4.1. Neutronenaktivierungsanalyse

Methodisch kam mit der Neutronen-Aktivierungsanalyse eine Methode zur Probenanalyse zum Einsatz, die höchste Nachweisgrenzen und beste Reproduzierbarkeit der Ergebnisse für die zu untersuchenden Elemente lieferte. Die Probenvor- und -aufbereitung erfolgte immer unter umfangreichen Qualitätssicherungsmaßnahmen und Kontrollmessungen.

In der Literatur gibt es weder in Umfang noch in der Nachweisgenauigkeit vergleichbare Untersuchungen von Schadstoffgehalten in Geweben ehemaliger Uran-Bergarbeiter. Vergleichbar untersuchten Saiki et al. 1999 Lungenproben von 13 Kohlebergarbeitern und 4 Kontrollen aus Santa Catarina, Brasilien mittels Neutronen-Aktivierungsanalyse. Es werden Ergebnisse für die Elemente Sc, La, Ce, Nd, Sm, Eu, Tb, Yb, Lu, Hf, Th und U berichtet. Die verwendete Methodik gleicht der am DKFZ eingesetzten. Als mediane Messwerte werden für die Kohlebergarbeiter für Thorium $113 \mu\text{g}/\text{kg}_{\text{Tr}}$ (Bereich: 12,3 bis $892 \mu\text{g}/\text{kg}_{\text{Tr}}$) und für Uran 68,5 (Bereich: 8,8 bis $356,2 \mu\text{g}/\text{kg}_{\text{Tr}}$) angegeben. In der vorliegenden Studie beträgt der Median für Thorium $47 \mu\text{g}/\text{kg}_{\text{Tr}}$ mit einer Streuung von <1 bis $845 \mu\text{g}/\text{kg}_{\text{Tr}}$. Und für Uran $56 \mu\text{g}/\text{kg}_{\text{Tr}}$ mit einer Streuung von 11 bis $227 \mu\text{g}/\text{kg}_{\text{Tr}}$. Vergleicht man die Messwerte mit denen dieser Studie, so zeigt sich eine gleichfalls große Streuung der Einzelwerte. Aus den Ergebnissen der Studie von Saiki wird geschlussfolgert, dass eine Untersuchung des Zusammenhangs von inhalierten Lanthaniden und dem Auftreten von Staublungen anzuraten sei.

Für die weiterführenden Arbeiten zur Schadstoffanalytik mit hochauflösender Massenspektroskopie (ICP-MS) sei auf den Bericht des Forschungsvorhabens "Organ-

bezogene schadstoffanalytische Untersuchungen an Gewebeproben ehemaliger Beschäftigter im Uranerzbergbau der SAG / SDAG Wismut", Projektnummer StSch 4281, verwiesen.

Datenanalyse nach ICRP-Modellen

Mittels des im BfS in Neuherberg entwickelten Programms DOSAGE wurden für die Bergarbeiter Berechnungen der Organ-Aktivitäten durchgeführt. Das Programm DOSAGE beinhaltet die neuesten verfügbaren Informationen der ICRP, z.B. das neueste Atemmodell (ICRP Publication 66 1994) und das biokinetische Modell für Uran (ICRP Publication 69 1995). Für die vorliegenden Berechnungen wurde ein "normaler" Arbeiter angenommen mit einem Atemvolumen von 1,5 m³/h, einem AMAD von 5µm und einem Übergang der Teilchen von der Lunge ins Blut mit der Klasse S, welche einen langsamen Übergang annimmt (Neueste Angaben der ICRP Publication 71 1996). Für die Berechnungen der Einzelwerte wurden die individuellen Zufuhrdaten (Zufuhrdauer, -höhe, -muster und 'Clearance'-Zeit) entsprechend der Job-Exposure-Matrix (JEM) des HVBG für die untersuchten Bergarbeiter verwendet.

Nach Modellvorhersage hätten wesentlich höhere Messwerte in den Lungenproben gefunden werden müssen: Zwischen Messwert (ist) und Modellwert (soll) liegt ansteigend mit der Zufuhr-Kategorie ein Faktor von 20 bis zu 500. Abbildung 56 stellt den Zusammenhang für die Einzelwerte dar. Die Streuung der Messdaten ist, wie für biologische Proben und speziell dieses heterogene Kollektiv, erwartungsgemäß hoch.

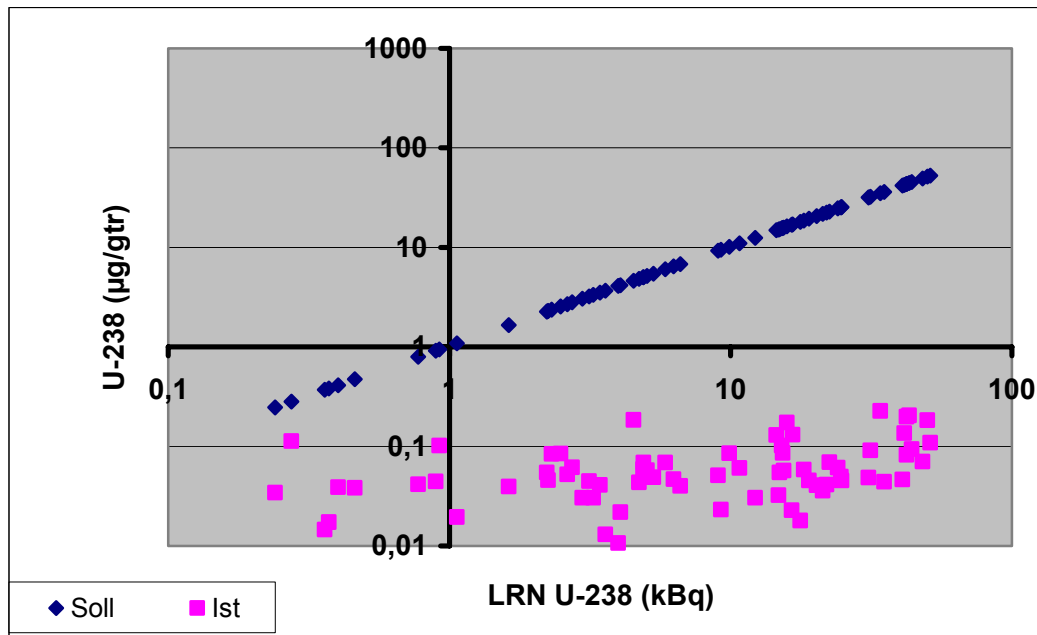


Abbildung 56 Messwerte (Ist) und Erwartungswerte (Soll) der Lungenkonzentration an U-238 nach ICRP; NAA-Messwerte

Eine erste Ursachensuche für die Diskrepanz zwischen Mess- und Modelldaten liefert folgende möglichen Gründe, die einzeln, wie auch synergistisch eine Rolle spielen können:

- Es liegt möglicherweise eine sehr konservative Abschätzung der Zufuhrwerte für Staubbelastung mit langlebigen Radionukliden (LRN) in der JEM vor. Die Eingabeparameter zur Modellberechnung wiesen dann einen zu hohen Intake auf, der zu höheren Depots bei Tod führt.
- ICRP-Modelle verwenden ebenfalls zur Berechnung der Organgehalte konservative Annahmen, die dem Strahlenschutz Berufstätiger zugute kommen sollen. D.h. berechnete Organdepots werden auch in diesem Fall zu hoch abgeschätzt. Zur Berechnung langjährig zurückliegender Inkorporationen und der resultierenden Depots sind sie daher möglicherweise ungeeignet.
- Da die Messwerte sehr weit entfernt vom Zeitpunkt hoher Zufuhren (d. h. 1955 und davor) liegen, könnten Unstimmigkeiten bei der Modellierung auftreten. Die Modelle der ICRP sind für kurze, konservative Antwortzeiten im Strahlenschutz konzipiert. Abbildung 57 zeigt den Depotverlauf von Uran in der Lunge für eine typische Expositionszeitkurve eines Bergarbeiter im untersuchten Kollektiv: Eine Zufuhrzeit von rund 13 Jahren mit folgender Clearance über einen Zeitraum von bis zu 25 Jahren. Schon kleine Änderungen

der Clearance haben über einen so langen Zeitraum große Unterschiede für die jeweils berechneten Depotwerte zur Folge.

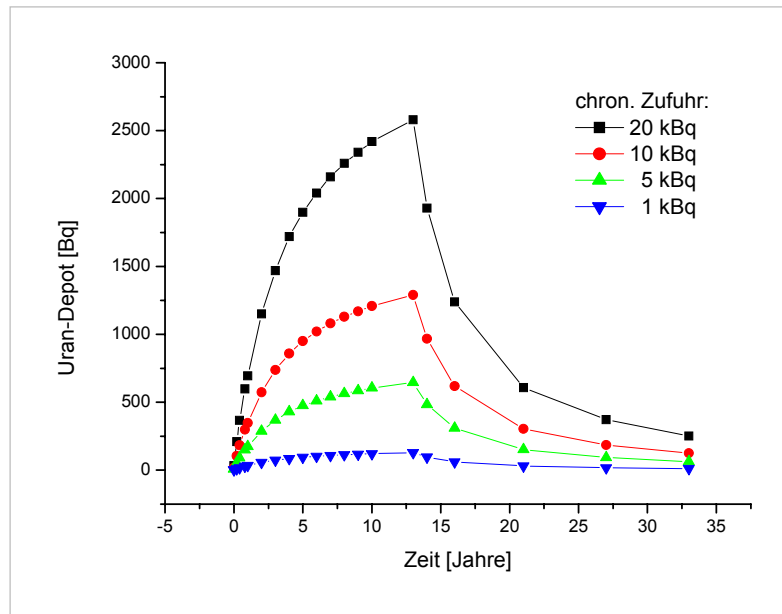


Abbildung 57 Darstellung eines typischen Expositionsverlaufs für Uran in der Lunge nach ICRP berechnet mittels LUDEP (NRPB, GB)

- Es liegt eine ungenügende Anpassung der Modellparameter etwa für Absorptionsklasse, AMAD usw. an das untersuchte Kollektiv vor. Dies beeinflusst ebenfalls die berechneten Depots.
- Weitere modifizierende Faktoren, wie etwa die Auswirkung des Rauchens auf die 'Clearance', sind unberücksichtigt.
- Die Messungen sind systematisch falsch, was jedoch auf Grund der Messergebnisse für mitprozessierte Referenzstandards als unbegründet angesehen werden muss. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass die hier untersuchten ganzen Lungen durch die lange Lagerung in Formalin einer Auswaschung von Schadstoffen vor der Umbettung am DKFZ unterlegen haben. Die Messung von Formalin auf Uran-Spuren nach Umbettung und Lagerung am DKFZ ergab hierauf keinen Hinweis; das ist jedoch nicht unbedingt auch für den Zeitraum der Lagerung beim ZPI Stollberg gültig.

Die sich zwischen Messdaten und ICRP-Modellvorhersage darstellende Diskrepanz gibt Anlass zu weiteren Untersuchungen. Diese wurden im Forschungsvorhaben St.Sch. 4281 "Organbezogene schadstoffanalytische Untersuchungen an Gewebe-

proben ehemaliger Beschäftigter im Uranbergbau der SAG/SDAG Wismut" durchgeführt. Es wird auf den zugehörigen Abschlussbericht verwiesen.

II.4.4.2. EDX

Vorrangiges Ziel der Untersuchungen unter Einsatz der energiedispersiven Röntgenmikroanalyse (EDX) am Rasterelektronenmikroskop) war es zu klären, ob Elementanalysen mittels der EDX geeignet sind, inhalative Belastungen der Lungen durch Schadstoffe des Grubenmilieus im Uranerzbergbau hinreichend sicher nachzuweisen. Außerdem wurde geprüft, ob das Verfahren ausreichend sensitiv ist, um an Stelle von oder als Screeningverfahren vor dem Einsatz aufwendiger Analysen, wie etwa der NAA oder ICP-MS, genutzt zu werden. Untersucht werden sollte auch, ob sich aus den EDX Befunden Hinweise auf eine grundsätzlich zur Diskussion zu stellende heterogene Verteilung von inhalierten partikulären Schadstoffen speziell des Grubenmilieus im Uranerzbergbau ergeben.

Häufigste pathologische Befunde als Folge einer vergleichsweise erhöhten Exposition der Lungen gegenüber partikulären Fremdstoffen sind die Deposition der Fremdstoffpartikel im Bereich von intrapulmonalen und lungennahen Lymphknoten und auch die intrapleurale Deposition der Partikel als Folge der pleuralen Lymphdrainage. Der Befund ist im Wesentlichen als Folge der überschrittenen pulmonalen Eliminationskapazität zu verstehen. Gerade bei beruflicher Exposition gegenüber Kohlen- und Mischstäuben ist eine disseminierte Mischstaubspeicherung mit meist nur diskreter begleitender – bei einer Exposition gegenüber Quarz-haltigen Mischstäuben teils aber auch mit dem Bild einer so genannten Pleurasilikose – häufig. Im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen konzentrierten sich die Analysen vornehmlich auf perivasal lokalisierte Mischstaubdepots sowie Mischstaubanreicherungen in zentralen Lymphknoten. Pleurale Staubdepots wurden nicht untersucht, da entsprechende Gewebsproben – subpleurales Lungengewebe mit Anteilen der Pleura visceralis – nur in wenigen Fällen zur Verfügung stand. Ähnlich den pleuralen Staubdepots müssen aber auch die perivasal lokalisierten Depots als Folge von Eliminationsprozessen über den Lymphstrom interpretiert werden.

In den untersuchten Lymphknoten und den perivasalen Mischstaubdepots wurden Partikel in nahezu gleicher Zusammensetzung nachgewiesen. Fast durchgängig fanden sich Mischstäube mit Anteilen von Silizium, Aluminium, Kalium, Schwefel,

Eisen, Calcium, Natrium, Phosphor, Titan und Magnesium. Der Nachweis von Kalium, Schwefel, Eisen, Natrium und Phosphor kann sich vorrangig aber nicht ausschließlich aus deren relativ hohen, nämlich in mg/g Trockengewicht messenden Gehalten im normalen Lungengewebe erklären. Insbesondere der in verschiedenen Fällen geführte gehäufte Nachweis von Schwefel besonders in Makrophagen deutet in Verbindung mit den korrespondierend erhobenen lichtmikroskopischen Befunden – hier zeigte sich eine Inkorporation von gelblich-bräunlichen Fremdstoffpartikeln in den Makrophagen – besonders aber auch auf einen erhöhten Tabakabusus und als Folge hieraus auf eine Phagozytose von Tabakrauchinhaltsstoffen (Kondensat) durch die Makrophagen hin. Der sporadische Nachweis von Chrom, Kupfer, Nickel und Zink war vermutlich nur dann möglich, wenn der Elektronen-Punktstrahl zufällig eine partikuläre Anreicherung dieser Elemente getroffen hatte. Uran wurde in den analysierten Proben nicht nachgewiesen. Die Gründe hierfür liegen sowohl in der wahrscheinlich nur geringen Elementkonzentration im Gewebe als auch im methodischen Prinzip der EDX [II.2.5.2].

Da unter Einsatz der EDX am REM in der Regel immer nur äußerst kleine Lungenareale von gut $10 \times 10 \mu\text{m}$ ($100 \mu\text{m}^2$) analysiert werden, muss die quantitative Interpretation der Befunde immer unter Berücksichtigung der lichtmikroskopisch und bei ausgedehnteren pathologischen Veränderungen auch der makroskopisch erhobenen Befunde erfolgen. Die Zusammensetzung der im Lungengewebe und in den Lymphknoten deponierten Mischstäube sagt aber noch nichts über die räumliche und besonders intrazelluläre Verteilung der Staubablagerungen aus. Ein in Verbindung mit der EDX mögliches Mapping, bei den elementspezifischen Quantenenergien unter Vorschaltung eines definierten Analysefensters flächenbildlich dargestellt werden, kann grundsätzlich eine solche Darstellung ermöglichen. Dadurch können sich sowohl Hinweise auf die Verteilung als auch die Hinweise auf die Häufigkeit des Vorkommens der Elemente im untersuchten Areal ergeben. Da auch die hierbei zu erzielenden Befunde nur die lokale Situation in untersuchten kleinen Arealen widerspiegeln und zudem für die quantitativen Analysen geeignetere Methoden im Rahmen des Projekts eingesetzt werden konnten [II.4.4.1], wurde auf Mapping-Analysen verzichtet. Wollte man die Fremdstoffbelastung der Lungen mit der EDX oder anderen vergleichbaren Mikroskop-basierten Methoden einigermaßen repräsentativ darstellen, müsste man möglichst viele Schnittpräparaten aus möglichst vielen und unterschiedlichen Lungenabschnitten analysieren. Ein solcher Aufwand ist in der

Regel nicht praktikabel. Im Hinblick auf quantitative Aussagen ist auch zu berücksichtigen, dass für die EDX bewusst Areale ausgewählt wurden, die bereits nach lichtmikroskopischen Befunden eine erhöhte Mischstaubdichte aufwiesen. Sind Elemente nur in sehr geringen Mengen vorhanden, können sie in einer Matrix mit großen Anteilen anderer Elemente untergehen, es sei denn, der Elektronenpunktstrahl trifft zufällig eine lokale Verdichtung dieser Elemente. Letzteres Phänomen ist andererseits der große Vorteil der EDX gegenüber chemisch-analytischen Verfahren, Fremdstoffe können bei der EDX in lokaler Verbindung mit morphologischen Veränderungen werden. Die Interpretation derartig erhobener Befunde – insbesondere unter toxikologischen oder karzinogenen Fragestellungen – muss immer unter Berücksichtigung aller zur Verfügung stehenden morphologischen, klinisch-radiologischen und arbeitsanamnestischen Daten erfolgen. Gegenüber chemisch-analytischen Methoden besitzt die EDX zudem den Vorteil, dass Material nicht zerstört wird.

II.4.4.3. Untersuchungen in Kooperation mit dem Deutschen Mesotheliomregister

Im Rahmen der Aufarbeitung von Untersuchungsgut aus dem Archiv des Instituts für Pathologie in Stollberg wurden bei ehemaligen Wismutbeschäftigten wiederholt – teils bereits nach makroskopischen Befunden – Tumoren der Lungen-Rippenfellregion (Mesotheliome) diagnostiziert. Daneben zeigten auch einzelne, im Institut für Pathologie in Bochum und dem angegliederten Deutschen Mesotheliomregister im Rahmen versicherungsmedizinischer Fragestellungen aufgearbeiteter Gewebeproben ehemaliger Wismutbeschäftigter lungenstaubanalytisch erhöhte Asbestbelastungen. Diese zunächst nur relativ groben Befunde zu Asbest-bedingten Lungen- und Pleuraschädigungen einschließlich der Entwicklung von Tumoren wurden auch vor dem Hintergrund einer zu diskutierenden kombinierten beruflichen Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen und Asbestfeinstäuben im Uranerzbergbau der ehemaligen DDR aufgearbeitet.

Zusammenfassend zeigen die erhobenen Befunde, dass bei ehemaligen Wismutbeschäftigten keine generelle vergleichsweise erhöhte Asbestfeinstaubexposition bestand. Vergleichbar den Befunden bei Beschäftigten im Steinkohlenbergbau des Ruhrgebiets, muss aber auch bei bestimmten Tätigkeiten im Uranerzbergbau der Wismut eine vergleichsweise erhöhte berufliche Asbestfeinstaubexposition diskutiert

werden. In Einzelfällen muss die lungenstaubanalytisch belegte vergleichsweise erhöhte Belastung der Lungen gegenüber Asbestfeinstäuben auch auf berufliche Tätigkeiten vor oder nach der Zeit der Wismutbeschäftigung zurückgeführt werden.

Auf Grund der erhobenen staubanalytischen Befunde ist für die untersuchte Gruppe der Wismutbeschäftigten unter Berücksichtigung der arbeitsanamnestischen Daten zu unterstellen, dass Asbestfeinstaubexpositionen im Vergleich zur Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen für die Entstehung bösartiger Lungentumoren nur eine untergeordnete Bedeutung zukommt. Nur in Einzelfällen kann eine synkanzerogene Wirkung diskutiert werden. Wegen der nur geringen Fallzahl Asbest-exponierter Wismutbeschäftigter, sind die Befunde aber nicht für die Entwicklung eines Modells zur synkanzerogenen Wirkung von Asbest und ionisierender Strahlung geeignet.

Eine auffällig erhöhte Zahl bösartiger Mesotheliome war im Untersuchungsgut nicht zu belegen. Die im Institut für Pathologie in Stollberg formulierte Diagnose „Mesotheliom“ war in einer Vielzahl der Fälle auf Grund der histomorphologischen Befunde und teilweise auch auf Grund der zusätzlich angefertigten histochemischen und immunhistochemischen Zusatzfärbungen retrospektiv nicht zu bestätigen. Im Gegensatz dazu zeigten die Untersuchungen, dass die im Institut für Pathologie in Stollberg formulierte Diagnose „Pleurakarzinose eines bösartigen Lungentumors“ in einigen Fällen auf Grund der erhobenen Befunde nicht bestätigt werden konnte und stattdessen vom Vorliegen eines Pleuramesothelioms ausgegangen werden musste.

Dazu ist grundsätzlich auszuführen, dass die Diagnose „Mesotheliom“ auch in den neuen Bundesländern erst gegen Mitte der 70ziger Jahre mit Aufnahme der Ziffer 4105 in die Liste der Berufskrankheiten verstärkt in den Blickpunkt der pathologisch-anatomischen Diagnostik rückte. Die mittlere Latenzzeit zwischen der meist beruflich bedingten Asbestexposition und der Manifestation der Tumoren liegt bei gut 30-35 Jahren. Berücksichtigt man die vorliegenden Daten zum Einsatz und zum natürlichen Vorkommen von Asbest in der ehemaligen DDR, hier insbesondere in den Bergbaubetrieben der Wismut (Beckmann 1999, Möglich et al. 1995), so ist eine nennenswert erhöhte Anzahl von Mesotheliomen oder als Asbest-assoziiert zu wertender Lungentumoren in der Gruppe der bis Ende der 80ziger Jahre verstorbenen Wismutbeschäftigten nicht zu erwarten. In Bezug auf die in Teilen nicht nachvollziehbare differentialdiagnostischen Abgrenzung von primären und sekundären Pleuratumoren ist auszuführen, dass primäre Pleuratumoren insgesamt sehr selten

sind und die Differentialdiagnose gerade an kleinen Biopsien und bei weit fortgeschrittenen Tumoren auch von erfahrenen Pathologen vielfach nur unter Einsatz ergänzender immunhistochemischer Verfahren mit einem Antikörperpanel verlässlich erfolgen kann. Entsprechend geeignete Panels mit einer hohen Sensitivität und Spezifität stehen erst seit Mitte der 90ziger Jahre zur Verfügung (Wiethage 2001). Das Fehlen der Verfügbarkeit entsprechender Antikörperpanels in den 70ziger und 80ziger Jahren und die Unerfahrenheit in der Diagnostik dieser Tumoren erklärt zwanglos die vergleichsweise hohe Zahl an nicht zu bestätigenden Diagnosen.

Auf Grund der nur geringen Fallzahl und der lungenstaubanalytisch belegten oder durch die arbeitsanamnestischen Daten zu unterstellenden erhöhten Asbestfeinstaubbelastungen, erlauben die, in der Gruppe der Wismutbeschäftigten erhobenen Befunde, keine Aussage zur Hypothese eines durch die Exposition gegenüber Alphastrahlung induzierten bösartigen Tumorgeschehens der Lungen-Rippenfellregion (Andersson et al. 1995). Auffällig ist zwar zunächst eine vergleichsweise erhöhte Zahl von Fällen gesicherter Mesotheliome ohne eindeutige staubanalytische Hinweise für eine erhöhte Asbestfeinstaubbelastung der Lungen. Auf Grunde der vorliegenden arbeitsanamnestischen Daten ist hier aber bei verschiedenen Fällen eine geringfügig erhöhte Asbestfeinstaubbelastung im Rahmen der Wismutbeschäftigung oder der Beschäftigungen vor oder nach der Wismutbeschäftigung wahrscheinlich. Auf Grund der lichtmikroskopisch dokumentierten, teils erheblichen sekundären Lungenveränderungen (starke Entzündung, Tumordurchsetzung, fortgeschrittene Autolyse) kann in einzelnen Fällen eine geringfügige Reduktion der staubanalytisch zu belegenden Asbestkörperzahl und somit eine geringfügig erhöhte, für die Initiation eines Mesothelioms aber ausreichende Asbestfeinstaubbelastung der Lungen, nicht ausgeschlossen werden.

Die vergleichenden pathologisch-anatomischen Untersuchungen der Organ- und Gewebepreparate aus der Uranerzbergarbeiterstudie mit Proben aus dem Deutschen Mesotheliomregister und Proben von Bergleuten aus dem Steinkohlenbergbau des Ruhrgebiets haben in Bezug auf die als Asbest-assoziiert zu wertenden Veränderungen der Lungen- und Pleurapreparate keine phänotypisch fassbaren auffälligen Unterschiede ergeben.

II.5. Zusammenfassung / Summary

Zusammenfassung

Von 1946 bis 1990 produzierten in Sachsen und Thüringen rund 400.000 Arbeiter ca. 220.000 Tonnen Uran unter der Organisation der SAG/SDAG Wismut, welche damit eine der weltgrößten Uranproduzentinnen ihrer Zeit war. Zur Untersuchung der Wirkung von Radon- und anderen Schadstoffexpositionen im Uranbergbau wird die 'Deutsche Uran-Bergarbeiterstudie' durchgeführt, weltweit eine der größten Untersuchungen zu diesem Fragenkomplex. Im Rahmen des Teilprojektes 'Pathologie' wurde 1993 das Archiv des Zentralen Pathologischen Instituts der Wismut, nach seiner Öffnung für wissenschaftliche Untersuchungen, an das Deutsche Krebsforschungszentrum Heidelberg überführt. Das Sektionsarchiv umfasst Material zu rund 29.000 Sektionsfällen. Von diesen waren für eine Auswertung 26.531 Obduktionsfälle geeignet, die zwischen 1957 und 1990 verstorben und beim Tod älter als 15 Jahre waren. Für 16.369 Männer und 1.114 Frauen konnten im Archiv als Wismutbeschäftigte identifiziert werden. Bei den übrigen Fällen handelt es sich um obduzierte Verstorbene entweder der "Normalbevölkerung" der Region oder um nicht als Wismutbeschäftigte identifizierte bzw. außerhalb der Wismut im Kohlebergbau Beschäftigte.

Auf Basis einer Untergruppe von 19.271 Männern wurden mögliche Auswirkungen von Schadstoffexpositionen im Rahmen der bergbaulichen Tätigkeit auf die Tumorentstehung und Entstehung anderer Erkrankungen in Abhängigkeit von Belastungen gegenüber Radon, uran-, arsen- und quarzhaltigen Stäuben untersucht. Die untersuchten Kollektive setzen sich zusammen aus 12.926 exponierten Uranbergarbeitern der SAG/SDAG Wismut (WLM (*working level months*) > 0; Kollektiv 3), 1.987 Kontrollen nicht exponierter Wismutbeschäftigter ($WLM = 0$; Kollektiv 2) und 4.358 Kontrollen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht bei der Wismut beschäftigt waren (Kollektiv 1).

Im Mittel liegen der Beginn der Exposition bei einem Alter von 33,5 Jahren, die Expositionsdauer bei 11,8 Jahren und das Todesalter bei 62,7 Jahren. Der Wert der Radon- und Radon-Folgeproduktbelastung beträgt im Mittel 725 WLM, mit Maximalwerten über 3000 WLM. Der Mittelwert inhalierter langlebiger Radionuklide (LRN) beträgt 9,7 kBq (U-238), mit Maximalwerten über 50 kBq.

Im Rahmen von referenzpathologischen Untersuchungen wurden von drei Referenzpathologen, als Basis für die weitere Auswertung der arbeitsanamnestischen Daten, insgesamt 5.270 Sektionsfälle mit Hinweis auf einen primären bösartigen Lungentumor begutachtet.

Die Daten wurden mittels eines Fall-Kontroll-Ansatzes mit der logistischen Regression ausgewertet. Als Fall wurde die jeweilige auszuwertende maligne Erkrankung gewählt. Als Kontrollen wurden an Herz-Kreislauf-Erkrankung Verstorbene ohne Silikose herangezogen, wobei angenommen wird, dass die Expositionsverteilung der Kontrollen mit der in der Grundpopulation vergleichbar ist und die Zuweisung zur Sektion ohne Kenntnis der Höhe der Strahlenbelastung erfolgte.

Zusammenfassend konnten folgende wesentlichen Befunde erhoben werden:

1. In den Sektionsprotokollen finden sich in den direkt zum Tode führenden Ursachen oder bei den Begleitkrankheiten insgesamt Angaben zu 8.882 Fällen mit bösartigen Erkrankungen (N = 6.402 für Kollektiv 3; N = 899 Kollektiv 2; N = 1.581 Kollektiv 1). Für primäre Neubildungen der Lungen zeigt sich in der Gruppe der exponierten Wismutbeschäftigten ein relativ erhöhter Anteil (N = 4.526 / 35,0% für Kollektiv 3; N = 377 / 19,0% Kollektiv 2; N = 472 / 10,8% Kollektiv 1).
2. Ein signifikanter Zusammenhang zeigt sich zwischen der WLM-Kategorie und den primären bösartigen Lungentumoren. In Abhängigkeit von der gewählten Referenz-Kategorie steigt das Odds Ratio (OR) in den hohen Belastungsgruppen auf rund 6 (Referenz: Wismutbeschäftigte >0-49 WLM) bis 11 (Referenz: Nicht-Wismutbeschäftigte). Das OR steigt kontinuierlich bis zu 1600 WLM an, um dann in ein Plateau überzugehen. Die signifikante Abhängigkeit für die Todesursache bösartiger Lungentumor besteht nicht allein zur WLM-Kategorie, sondern zeigt sich auch bei Betrachtung der Dosis-Kategorien für die langlebigen Radionuklide (LRN) und Arsen, falls für WLM adjustiert wird. Ein inverser Dosisrateneffekt konnte bei einer Unterteilung von <5 und ≥ 5 WL bis zur WLM-Kategorie 1200 nicht festgestellt werden.
3. Die Betrachtung des OR für das Vorliegen eines bestimmten führenden histomorphologischen Typs der Lungentumoren in Abhängigkeit von der WLM-

Kategorie zeigt, adjustiert für die Todesalter-Kategorien und die Todesjahr-Kategorien, zunächst für alle drei führenden histomorphologischen Tumortypen einen signifikanten Anstieg des OR mit steigenden WLM-Kategorien. Bis zur Kategorie 400-599 WLM ist ein deutlicher Unterschied des OR in Abhängigkeit vom führenden histomorphologischen Tumortyp nicht erkennbar. In höheren WLM-Kategorien zeigt sich dagegen für kleinzellige Karzinome und Plattenepithelkarzinome ein gegenüber Adenokarzinomen nahezu verdoppeltes OR.

4. In einer Untergruppe von 4.137 Beschäftigten lagen Angaben zum Rauchverhalten vor. Bei nicht strahlenexponierten Wismutbeschäftigten haben 6% der Nichtraucher und rund 19% der Raucher Lungentumoren. Bei strahlenexponierten Wismutbeschäftigten haben 18% der Nichtraucher und 34% der Raucher Lungentumoren. Der relative Anteil von kleinzelligen Karzinomen und Plattenepithelkarzinomen ist bei Rauchern gegenüber dem relativen Anteil bei Nie-Rauchern erhöht, der entsprechende Anteil der Adenokarzinome bei Rauchern gegenüber dem bei Nie-Rauchern erniedrigt.
5. Die Auswertung der Sektionsdiagnosen zeigt einen Anstieg des relativen Anteils der Silikosen in Abhängigkeit von der WLM-Kategorie. Die Korrelation spiegelt die für die untersuchten Kollektive zumindest für Bergbaubetriebe der Wismut in Sachsen gültige synchrone Belastung gegenüber quarzhaltigen Stäuben und ionisierenden Strahlen wider.
6. Aus den vorliegenden Daten ergeben sich keine Hinweise für kausale Zusammenhänge zwischen dem Vorliegen von Silikosen nach Angabe in den Sektionsdiagnosen und primären bösartigen Lungentumoren bei Wismutbeschäftigten. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass in der Gruppe der nicht an einem Lungentumor Verstorbenen möglicherweise ein höherer Anteil „Silikotiker“ seziert wurde.
7. Aus den durchgeführten molekularbiologischen Untersuchungen ergeben sich keine Hinweise für das Vorliegen wiederkehrender Mutation im Codon 249 des p53 Tumorsuppressorgens bei Wismutbeschäftigten wie sie von der Arbeitsgruppe um Taylor bei Uranbergarbeitern vom Colorado Plateau beschrieben wurde.

8. Die Ergebnisse der logistischen Regression ergeben keinen Hinweis für eine Dosisabhängigkeit bezüglich WLM oder Exposition durch langlebige Radionuklide und dem Auftreten von Lebertumoren bzw. Rachen-/Nasen-/Kehlkopftumoren.
9. Mittels Neutronen-Aktivierungs-Analysen wurden von 73 exponierten Uranbergarbeitern Organproben der im Archiv vorhandenen ganzen Lungen auf Schadstoffe des Grubenmilieus (U, Th, Cr, Co, Zn, As, Se, Rb, Sb, Sc) untersucht. Bis auf die physiologisch kontrollierten Elemente Se und Zn, zeigen alle Elemente bei hoher Streuung der Einzelwerte einen, wenn auch zum Teil sehr schwachen, Anstieg der Elementkonzentration bei höherer Belastung gegenüber LRN. Lediglich die Konzentration an Uran ist im Lungengewebe mit der LRN-Zufuhr statistisch signifikant korreliert. Tumorfremes Lungengewebe Verstorbener mit Lungentumor zeigen keine erhöhten Schadstoffgehalte gegenüber dem Gewebe Verstorbener ohne Lungentumor, insbesondere nicht für Uran, wobei für Arsen ein Trend nicht generell auszuschließen ist. Bei allen untersuchten Fällen ist zu beachten, dass der Expositionsbeginn für die hohen Belastungen im Mittel über 40 Jahre vor dem Tod liegt.
10. In einer ersten Analyse wurden die Urandepot-Messwerte einer ICRP-Modellrechnung nach Standardparametern gegenübergestellt. Es zeigt sich eine deutliche Überschätzung der Depots durch das Modell in Höhe von mehr als zwei Größenordnungen. Zur genaueren Klärung der Diskrepanz zwischen den Urandepot-Messwerten und den Modellvorhersagen der ICRP sowie zur weiteren Untersuchung einer möglichen erhöhten Schadstoffkonzentration im tumorfreien Lungengewebe wurde die Folgestudie 'Organbezogene schadstoffanalytische Untersuchungen an Gewebeproben ehemaliger Beschäftigter im Uranbergbau der SAG/SDAG Wismut' (Proj.-Nr.: BfS St.Sch.4281) durchgeführt. Auf den Bericht zu diesem Projekt wird in diesem Zusammenhang verwiesen.

Summary

Between 1946 and 1990 about 220,000 tons of uranium were produced in Saxonia and Thuringia by about 400,000 workers of the SAG/SDAG Wismut. Therefore, Eastern Germany became one of the largest producer of uranium of the world at that time. To investigate effects of exposure to radon and other hazardous substances during uranium mining, the German Uranium Miners Study is carried out, one of the largest studies on that topic. For the 'Pathology' sub study, the archives of the Department of the Central Institute of Pathology (ZPI) of the Wismut were opened for scientific investigations and in 1993 transferred to the German Cancer Research Centre Heidelberg. The archives contain material of about 29,000 autopsies. 26,531 autopsy cases of deceased between 1957 and 1990 and older than 15 years at time of death, were suitable for further evaluation. From these, 16,369 men and 1,114 women could be identified as uranium miners. The remaining autopsy cases were of deceased belonging to the "normal" population of the mining area, persons not identified as Wismut workers OR coal miners not employed by Wismut.

Based on a subgroup of 19,271 men, the effects of exposure to mining pollutants, such as radon, uranium-, arsenium- and quartz containing dusts, on the development of tumour and other diseases were investigated. The analysed exposure groups include 12,926 uranium miners of the SAG/SDAG Wismut ($WLM > 0$; group 3), 1,987 control cases of not exposed Wismut workers ($WLM = 0$; group 2), and 4,358 control cases most likely never employed by Wismut (group 1).

Mean age at the start of exposure is 33.5 years, mean duration of exposure is 11.8 years and mean age at death is 62.7 years. Mean radon and radon daughter exposure is 725 WLM with a maximum of more than 3,000 WLM. Mean exposure to long-lived radionuclides (LRN) is 9.7 kBq (U-238) with a maximum of more than 50 kBq. 5,270 autopsy cases with possible established primary malignant lung tumours were re-examined by three reference pathologists, serving as a basis for further work history evaluation.

The data were analysed as case-control study with death from cancer sites of interest as cases and death from cardiovascular diseases as controls using logistic regression under the assumption that the exposure distribution in the reference deaths was the same as in the source population and the assignment to autopsy was independent from radiation exposure level.

Concluding, the following major results were found:

1. Based on the main cause of death OR concurrent diseases as given in the autopsy protocols, 8,882 cases of malignant tumours were found (N = 6,402 for group 3; N = 889 for group 2; N = 1,581 for group 1). For primary malignant lung tumours, a higher incidence was found for exposed Wismut workers (N = 4,526 / 35,0% group 3; N = 377 / 19.0% group 2; N = 472 / 10.8% group 1).
2. A significant association between the WLM-category and lung cancers was shown. Dependent upon the definition of the reference category, the odds ratio (OR) increased for groups with high exposure to a level of about 6 (reference: exposed Wismut workers >0-50 WLM), and up to 11 (reference: control). The OR increased continuously up to 1600 WLM and formed a plateau for higher levels. Death from lung cancer was not only significantly associated to WLM categories, but also to long lived radionuclides (LRN) and arsenic when adjusted for WLM. An inverse dose rate effect could not be demonstrated in a stratified analysis with two WL categories (<5 and >=5 WL) up to 1200 WLM.
3. The OR for developing one of the three leading histomorphological types of lung tumours related to WLM categories, adjusted to age of death category and year of death category, increases significantly with rising WLM category. Up to category 400-599 WLM, no significant difference of OR related to the leading histomorphological tumour types can be determined. In higher WLM categories, small cell carcinomas (SCLC) and squamous cell carcinomas (SqCC) show an OR nearly twice as high as that of adenocarcinomas (AC).
4. Informations about smoking habits were available in a subgroup of 4,137 workers. For not exposed Wismut workers, 6% of non-smokers and about 19% of smokers show lung tumours. For exposed Wismut workers 18% of non-smokers and 34% of smokers develop lung tumours. The relative share of SCLC and SqCC is higher for smokers compared to non-smokers. In turn, the relative share of AC is lower in smokers than in non-smokers. An OR analysis showed that the insignificant trend towards a lower incidence of ACs for smokers remains, when adjusted to year of death category, age of death category and WLM category.

5. According to autopsy diagnoses, the relative share of silicosis cases increases with the WLM category. This mirrors, at least for the Wismut mining sites in Saxonia, the parallel exposure to quartz containing dust and ionizing radiation.
6. The available data give no indication for a causal connection between silicosis mentioned as autopsy diagnosis and primary malignant lung tumour for Wismut workers. However, there is a possibility that due to silicosis more workers without lung tumors were autopsied.
7. Molecular biological investigations reveals no evidence for repeated mutations of codon 249 of p53 tumour suppressor gene in Wismut workers, as has been shown for uranium workers of the Colorado Plateau by Taylor et al.
8. The results of the logistic regression analysis concerning the occurrence of liver tumours or of pharynx/ larynx/ nose tumours show no dose relation neither for WLM nor for the exposure to LRN.
9. By means of neutron activation analysis, samples of whole lungs of 73 miners were analysed for mining pollutant content (U, Th, Cr, Co, Zn, As, Se, Rb, Sb, Sc). Except for the physiologically regulated elements Se and Zn, all elements show high variation and a slight trend of higher deposits in the lung with increasing exposure to LRN. Only the accumulation of uranium in lung tissue is statistically significantly correlated to LRN exposure. Tumour free lung samples of deceased with lung tumours showed no statistical significant increased pollutant deposits when compared to samples of deceased without lung tumours, especially not for uranium. However, a trend for arsenic can not be excluded. One has to bear in mind, that the time between first exposure and death is more than 40 years on average.
10. A first analysis of measured uranium deposits according to the ICRP-standard model assumptions revealed a clear overestimation of the expected deposits by the model by more than two orders of magnitude. For a detailed investigation of the correlation of measured and ICRP modelled organ pollutant content as well as of a possibly raised pollutant content in tumour free samples of deceased miners with lung tumours, the study 'Investigation of Mining Pollutants in Organ Samples of Former Employees of the Uranium Mining Company SAG/SDAG Wismut' (Proj.-No.: BfS St.Sch.4281) was carried out. For further details see this report.

II.6. Literatur

- Abeloff MD, Eggleston JC, Mendelsohn G, Ettinger DS, Baylin SB. Changes in morphologic and biochemical characteristics of small cell carcinoma of the lung. *American Journal of Medicine* 66:757-764; 1979.
- Agricola G. *Bermannus oder über den Bergbau. Ein Dialog.* 1530 (Nachdruck Berlin 1955).
- Andersson M, Wallin H, Jonsson M, Nielsen LL, Visfeldt J, Vyberg M, Bennett WP, Debenedetti VMG, Travis LB, Storm HH. Lung carcinoma and malignant mesothelioma in patients exposed to Thorotrast: Incidence, histology and p53 status. *Int.J Cancer* 63:330-336; 1995.
- Archer VE. Radon, silicosis, and lung cancer. *Health Phys.* 70:268; 1996.
- Archer VE, Saccomanno G, Jones JH. Frequency of different histological types of bronchogenic carcinoma as related to radioation exposure. *Cancer* 34:2056-2060; 1974.
- Axelsson O, Dahlgren E, Jansson CD, Rehnlund SO. Arsenic exposure and mortality: a case-referent study from a Swedish Cu smelter. *Br.J Ind.Med.* 35:8; 1978.
- Bailey MR, Birchall A, Cuddihy RG, James AC, Roy M. Respiratory Tract Clearance Model for Dosimetry and Bioassay of Inhaled Radionuclides. *Radiation Protection Dosimetry* 38:153-158; 1991.
- Bair WJ. Overview of ICRP Respiratory Tract Model. *Radiation Protection Dosimetry* 38:147-152; 1991.
- Bair WJ. The ICRP Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection. *Radiation Protection Dosimetry* 60:307-310; 1995.
- Baker SJ, Fearon ER, Nigro JM, Hamilton SR, Preisinger AC, Jessup JM, Van Tuinen DH, Landbetter DH, Barker DF, Nakamura Y, Vogelstein B. Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. *Science* 244:217-221; 1989.
- Bartsch H, Hollstein M, Mustonen R, Schmidt J, Spiethoff A, Wesch H, Wiethage Th, Müller K-M. Screening for putative radon-specific p53 mutation hotspot in German uranium miners. *Lancet* 346:121; 1995.
- Bates S, Vousden K. Mechanisms of p53-mediated apoptosis. *Cellular and Molecular Life Sciences* 55:28-37; 1999.
- Bauer H-D. Studie zur retrospektiven Analyse der Belastungssituation im Uranerzbergbau der ehemaligen SDAG Wismut mit Ausnahme der Strahlenbelastung für die Zeit von 1946 bis 1990. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften. Sankt Augustin. 2000.
- Bauer H-D, Lehmann F, Ludwig T, Petschat U, Schulze U, Seitz G. Untersuchungen zur Staub- und Schwermetallbelastung sowie zur Strahlenbelastung durch Radionuklide in Stäuben in der Gang-Erzlagerstätte Schlema-Alberoda der WISMUT. Bergbau-Berufsgenossenschaft. Bergbau-Berufsgenossenschaft, Bochum. 1995.
- Becker N, Wahrendorf J. *Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland 1981-1990.* 3. Springer, Berlin. 1998.

- Beckmann U. Asbestfasermessungen in Bergbaubetrieben. *Kompass* 109:9-12; 1999.
- Betz E, Papadopoulos T, Buchwald J, Dämmrich JR, Müller-Hermelink HK. Surfactant protein gene expression in metastatic and micrometastatic pulmonary adenocarcinomas and other non small cell lung carcinomas: detection by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Cancer Research* 55:4283-4286; 1995.
- Boffetta P. Epidemiology of environmental and occupational cancer. *Oncogene* 23:6392-6403; 2004.
- Böttcher J, Büder W, Hamann M, Hamann S, Linkert K-H, Lipp U, Müller F, Rochhausen D, Rosenhahn L, Schröder B, Schuppan W, Schwarze K-H. Seilfahrt. SDAG Wismut, Chemnitz. Doris Bode Verlag GmbH Haltern. 1991.
- Brüske-Hohlfeld I, Schaffrath Rosario A, Wölke G, Heinrich J, Kreuzer M, Kreienbrock L, Wichmann H-E. Lungenkrebsrisiko bei Beschäftigten im Uranbergbau. Wichmann, H.-E., Jöckel, K.-H., and Robra, B. P. *ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberg/Lech*. 2004.
- Burnett RA, Howatson SR, Lang S, Lee FD, Lessells AM, McLaren KM, Nairn ER, Ogston S, Robertson AJ, Simpson JG, Smith GD, Tavadia HB, Walker F. Observer variability in histopathological reporting of non-small cell lung carcinoma on bronchial biopsy specimens. *Journal of Clinical Pathology* 49:130-133; 1996.
- Burnett RA, Swanson Beck J, Howatson SR, Lee H, Lesser EJ, McLaughlin JK, Ogston S, Robertson AJ, Simpson JG, Smith GD, Tavadia HB, Walker F. Observer variability in histopathological reporting of malignant bronchial biopsy specimens. *Journal of Clinical Pathology* 47:711-713; 1994.
- Butz M. Beruflich verursachte Krebserkrankungen - Eine Darstellung der im Zeitraum 1978 bis 2000 anerkannten Berufskrankheiten. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG). Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Sankt Augustin. 2002.
- Bülzebruck H, Bopp R, Drings P, Bauer E, Krysa S, Probst G, Van Kaick G, Müller K-M, Vogt-Moykopf I. New aspects in the staging of lung cancer: Prospective validation of the International Union Against Cancer TNM classification. *Cancer* 70:1102-1110; 1992.
- Campobasso O, Andrion A, Ribotta M, Ronco G. The value of the 1981 WHO histological classification in inter-observer reproducibility and changing pattern of lung cancer. *International Journal of Cancer* 53:205-208; 1993.
- Carbone D. The biology of the lung cancer. *Seminars in Oncology* 24:388-401; 1997.
- Chan DC, Soriano A, Kane MA, Helfrich B, Bunn PA. Biology of lung cancer. In: *The IASLC textbook of lung cancer*. Edt. Hansen, H. 27-73; 2000. Martin Dunitz, London.
- Darby SC, Whitley E, Howe GR, Hutchings SJ, Kusiak RA, Lubin JH, Morrison HI, Tirmarche M, Tomasek L, Radford EP, Roscoe RJ, Samet JM, Yao SX. Radon and Cancers Other Than Lung Cancer in Underground Miners: a Collaborative Analysis of 11 Studies. *J.Natl.Cancer Inst.* 87:378-384; 1995.
- Denissenko MF, Pao A, Tang M, Pfeifer GP. Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in *P53*. *Science* 274:430-432; 1996.

- Deutsche Forschungsgemeinschaft. MAK- und BAT-Werte-Liste 1999. Wiley-VCH, Weinheim. 1999.
- Dockhorn-Dworniczak B, Simon R, Brinkschmidt C, Poremba C, Böcker W. Molekularbiologie maligner Tumorerkrankungen. *Der Onkologe* 4:671-681; 1998.
- Drings P. Diagnostics and staging as a basis for planning therapy in lung cancer. *General Thoracic Surgery* :14-24; 1993.
- Ducatman B, Maymind M, Stead J. Pathologic characteristics and mechanisms of lung cancer in silica- and radon-exposed uranium miners - a feasibility study -. In: Berufsgenossenschaftliche Aktivitäten und Forschungsvorhaben zum Thema WISMUT - Erkenntnisstand und Perspektiven. Edt. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften. 173-177; 1997. Sankt Augustin.
- Ducke G. Asbesthaltige Produkte in Bergbaubetrieben. *Kompass* 105:598-605; 1995.
- Eitner F, Otto H. Zur Dignität der Asbestkörperchenzählung im Lungengewebe. *Arbeitsmedizin Sozialmedizin Präventivmedizin* 19:1-5; 1984.
- El Deiry WS, Tokino T, Velculescu VE, Levy DB, Parsons R, Trent JM, Lin D, Mercer WE, Kinzler KW, Vogelstein B. WAF1 a potential mediator of p53 tumor suppression. *Cell* 75:817-825; 1993.
- Enderle GJ, Friedrich K. East German Uranium Miners(Wismut) - Exposure Conditions and Health Consequences. *Stem Cells* 13:78-89; 1995.
- Ewers U, Fischer M, Müller K-M, Seemann J, Theile A, Welge P, Wittig P, Wittsiepe J. Inhalative Mehrfachbelastung der menschlichen Lunge durch karzinogene Metalle und Metalloide sowie durch Asbest. (Fb 877). Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund/Berlin. 2000.
- Finish Institute of Occupational Health. Asbestos, asbestosis and cancer. Proceedings of an international expert meeting. 1-98. Finish Institute of Occupational Health, Helsinki. 1997.
- Finkelstein MM. Silicosis, radon, and lung cancer risk in Ontario miners. *Health Phys.* 69:396-399; 1995.
- Fischer M, Herter P, Müller K-M. Elektronenmikroskopische Faseranalytik - Asbestbelastung der Lungen. *Kompass* 109:1-5; 1999.
- Fisseler-Eckhoff A, Müller K-M. Pathologie der Pulmonalarterien bei Lungentumoren. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 119:1415-1420; 1994.
- Fong KM, Sekido Y, Minna JD. Molecular pathogenesis of lung cancer. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 118:1136-1152; 1999.
- Fowler BA, Ishinishi N, Tsuchiya K, Vahter M. Arsenic. In: *Handbook of the Toxicology of Metals*. Edt. Friberg, L., Nordberg, G. F., and Vouk, V. B. 293; 1979. Elsevier/North-Holland, Amsterdam.
- Gazdar AF. The molecular and cellular basis of human lung cancer. *Anticancer Res* 14:261-267; 1994.
- Gilliland FD, Hunt WC, Archer VE, Saccomanno G. Radon progeny exposure and lung cancer risk among non-smoking uranium miners. *Health Physics* 79:365-372; 2000.

- Gonzales S, von Bassewitz DB, Grundmann E, Nakhosteen JA, Müller K-M. The ultrastructural heterogeneity of potentially preneoplastic lesions in the human bronchial mucosa. *Pathology Research and Practice* 181:408-417; 1986.
- Goodhead DT. Initial events in the cellular effects of ionizing radiations: clustered damage in DNA. *Int.J.Radiat.Biol.* 65:7-17; 1994.
- Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: Clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Research* 54:4855-4878; 1994.
- Griffin CA, Baylin SB. Expression of the c-myc oncogene in human small cell lung carcinoma. *Cancer Research* 45:272-275; 1985.
- Grosovsky AJ, de Boer JG, de Jong PJ, Drobetsky EA, Glickman BW. Base substitutions, frameshifts, and small deletions constitute ionizing radiation-induced point mutations in mammalian cells. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 85:185-188; 1988.
- Haugen A. Etiology of lung cancer. In: *The IASLC textbook of lung cancer*. Edt. Hansen, H. 1-12; 2000. Martin Dunitz, London.
- Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften. Berufsgenossenschaftliche Aktivitäten und Forschungsvorhaben zum Thema WISMUT - Erkenntnisstand und Perspektiven. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften. Sankt Augustin. 1997.
- Härting FH, Hesse W. Der Lungenkrebs, die Bergkrankheit in den Schneeberger Gruben. *Vierteljahresschrift für gerichtliche Medizin und öffentliches Sanitätswesen* 30:296-337; 1879.
- Heuchert G. Bewertung epidemiologischer Studien zur Analyse der Beziehungen zwischen silikoseinduzierenden Feinstaubexpositionen und Lungenkrebs. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (Sonderschrift S57), Berlin. 1999.
- Hirsch FR, Matthews MJ, Aisner S, Compobasso O, Elema JD, Gazdar AF, Mackay B, Nasiell M, Shimosato Y, Steele RH, Yesner R, Zettergreen L. Histopathologic classification of small cell lung cancer. Changing concepts and terminology. *Cancer* 62:973-977; 1988.
- Hollstein M, Bartsch H, Wesch H, Kure EH, Mustonen R, Mühlbauer KR, Spiethoff A, Wegener K, Wiethage T, Müller K-M. p53 gene mutation analysis in tumors of patients exposed to alpha-particles. *Carcinogenesis* :511-516; 1997.
- Höfler H. Spektrum neuroendokriner Tumoren der Lunge. *Der Pathologe* 18:322-323; 1997.
- IARC. Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. (68). IARC, Lyon. 1997.
- ICRP Publication 65. Protection Against Radon-222 at Home and at Work. ICRP. Pergamon Press. 1994.
- ICRP Publication 66. Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection. *Annals of the ICRP Vol. 24/1-3*. ICRP. Pergamon Press. 1994.

- ICRP Publication 67. International Commission on Radiological Protection, *Age-dependent Doses to Members of the Public from Intakes of Radionuclides: Part 2 Ingestion dose Coefficients*. ICRP Publ. 67, Oxford, Elsevier Science Ltd. ICRP. Pergamon Press. 1993.
- ICRP Publication 69. Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides: Part 3 Ingestion Dose Coefficients. A report of a Task Group of Committee 2 of the International Commission on Radiological Protection. ICRP. Pergamon Press. 1995.
- ICRP Publication 71. Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides: Part 4 Inhalation Dose Coefficients. A report of a Task Group Committee 2 of the International Commission on Radiological Protection. ICRP. 1996.
- ICRP Publikation 68. International Commission on Radiological Protection: Dose Coefficients for Intakes of Radionuclides by Workers. ICRP Publ. 68, Oxford, Elsevier Science Ltd. ICRP. Pergamon Press. 1994.
- Jacobi W, Henrichs K, Barclay D. Verursachungs-Wahrscheinlichkeit von Lungenkrebs durch die berufliche Strahlenexposition von Uran-Bergarbeitern der WISMUT AG. 1-58 (9 Anlagen). Institut für Strahlenschutz der Berufsgenossenschaft der Feinmechanik und Elektrotechnik, Köln. 1992a.
- Jacobi W, Henrichs K, Barclay D. Verursachungs-Wahrscheinlichkeit von Lungenkrebs durch die berufliche Strahlenexposition von Uran-Bergarbeitern der WISMUT AG. 1-58 (9 Anlagen). Institut für Strahlenschutz der Berufsgenossenschaft der Feinmechanik und Elektrotechnik, Köln. 1992b.
- Jacobi W, Roth P. Risiko und Verursachungs-Wahrscheinlichkeit von extrapulmonalen Krebserkrankungen durch die berufliche Strahlenexposition von Beschäftigten der ehemaligen WISMUT AG. Institut für Strahlenschutz der BG Feinmechanik und Elektrotechnik und der BG der chemischen Industrie, Köln. 1995.
- Jacobi W, Roth P, Noßke D. Mögliches Risiko und Verursachungs-Wahrscheinlichkeit von Knochen- und Leberkrebs durch die berufliche Alphastrahlen-Exposition von Beschäftigten der ehemaligen WISMUT - AG. Institut für Strahlenschutz der BG Feinmechanik und Elektrotechnik und der BG der chemischen Industrie, Köln. 1997.
- Jacobsen N, Hensten-Pettersen A, Hofsoy H. Some biological aspects of Ni. In: *Systemic Aspects of Biocompatibility*, Vol. 1. Edt. Williams, D. F. 115; 1981. CRC Press, Boca Raton, Fla.
- James AC, Stahlhofen W, Rudolf G, Egans MJ, Gehr P, Brian JK. The Respiratory Tract Deposition Model Proposed by the ICRP Task Group. *Radiation Protection Dosimetry* 38:159-165; 1991.
- Janus F, Albrechtsen N, Dornreiter I, Wiesmüller L, Grosse F, Deppert W. The dual role model for p53 in maintaining genomic integrity. *Cellular and Molecular Life Sciences* 55:12-27; 1999.
- Johnen G, Krismann M, Jaworska M, Müller K-M. CGH findings in neuroendocrine tumours of the lung. *Der Pathologe* 24:303-307; 2003.

- Kaufmann O, Dietel M. Thyroid transcription factor-1 is the superior immunohistochemical marker for pulmonary adenocarcinomas and large cell carcinomas compared to surfactant proteins A and B. *Histopathology* 36:8-16; 2000.
- Kelly G, Stegelmeier BL, Hahn FF. p53 alterations in plutonium-induced F344 rat lung tumors. *Radiation Research* 142:263-269; 1995.
- Kollmeier J, Müller K-M. Energiedispersive Röntgenmikroanalyse in Spiegelbildtechnik zur Differenzierung pulmonaler Fremdkörperriesenzellen. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 22:578-579; 1996.
- Kreuzer M, Brachner A, Lehmann F, Martignoni K, Wichmann H-E, Grosche B. Characteristics of the German uranium miners cohort study. *Health Physics* 83:26-34; 2002.
- Kreuzer M, Grosche B, Brachner A, Martignoni K, Schnelzer M, Schopka HJ, Brüske-Hohlfeld I, Wichmann H-E, Burkart W. The German Uranium Miners Cohort Study: Feasibility and First Results. *Radiation Research* 152:S56-S58; 1999a.
- Kreuzer M, Kreienbrock L, Gerken M, Heinrich J, Brüske-Hohlfeld I, Müller K-M, Wichmann H-E. Risk factors for lung cancer in young adults. *American Journal of Epidemiology* 147:1028-1037; 1998.
- Kreuzer M, Müller K-M, Brachner A, Gerken M, Grosche B, Wiethage T, Wichmann H-E. Histopathologic Findings of Lung Carcinoma in German Uranium Miners. *Cancer* 89:2613-2621; 2000.
- Kreuzer M, Müller K-M, Gerken M, Wichmann H-E. Lung cancer histologic types and age of onset. *Cancer* 85:1958-1965; 1999b.
- Lehmann F, Bauer KH, Ludwig T, Lutze H, Seitz G, Wolf F. Retrospektive Ermittlung der Strahlenexposition für Beschäftigte im Uranerzbergbau der DDR. *Die BG* 11:678-689; 1999.
- Lehmann F, Hambeck L, Linkert KH, Lutze H, Meyer H, Reiber H, Reinisch A, Renner HJ, Seifert T, Wolf F. Belastung durch ionisierende Strahlung im Uranerzbergbau der ehemaligen DDR. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften. Sankt Augustin. 1998.
- Levina EN. Nickel and its compounds. In: *Harmful Substances in Industry*, Vol. 3. Edt. Lazarev, N. V. and Gadaskina, I. D. 543; 1977. Khimija, Leningrad.
- Levine AJ, Chang AW, Dittmer D, Notterman DA, Silver A, Welsh D, Wu M. The p53 tumor suppressor gene. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 123:817-823; 1994.
- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland [see comments]. *New England Journal of Medicine* 343:78-85; 13-7-2000.
- Lubin JH, Boice JD, Edling C, Hornung RW, Howe G, Kunz E, Kusiak RA, Morrison HI, Radford EP, Samet JM, Tirmarche M, Woodward A, Shu Xiang Y, Pierce DA. Radon and Lung Cancer Risk: A Joint Analysis of 11 Underground Miners Studies. NIH Publication No. 94-3644. U.S. Department of Health and Human Services. 1994.

- Lubin JH, Boice JD Jr. Lung Cancer Risk From Residential Radon: Meta-analysis of Eighth Epidemiologic Studies. *J.Natl.Cancer Inst.* 89:49-57; 1997.
- Lubin JH, Boice JD Jr, Edling C, Hornung RW, Howe G, Kunz E, Kusiak RA, Morrison HI, Radford EP, Samet JM, Tirmarche M, Woodward A, Yao SX. Radon-Exposed Underground Miners and Inversice Dose-Rate (Protraction Enhancement) Effects. *Health Physics* 69:494-500; 1995.
- Mannino DM, Ford E, Giovanni GA, Thun M. Lung cancer deaths in the United States from 1979 to 1992: an analysis using multiple-cause mortality data. *International Journal of Epidemiology* 27:159-166; 1998.
- May P, May E. Twenty years of p53 research: structural and functional aspects of the p53 protein. *Oncogene* 18:7621-7636; 13-12-1999.
- McDonald JW, Taylor JA, Watson MA, Saccomanno G, Devereux TR. p53 and K-ras in radon associated lung adenocarcinoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 4:791-793; 1995.
- McDowell EM. Bronchogenic carcinomas. In: *Current problems in tumor pathology, lung carcinomas*. Edt. McDowell, E. M. 255-285; 1987. Churchill Livingstone, Harlow.
- Miyashita T, Reed JC. Tumor suppressor p53 is a direct transcriptional activator of the human bax gene. *Cell* 80:293-299; 1995.
- Monchaux G, Morlier JP. Influence of exposure rate on radon-induced lung cancer in rats. *J.Radiol.Prot.* 22:A81-A87; 2002.
- Monchaux G, Morlier JP, Altmeyer S, Debroche M, Morin M. Influence of Exposure Rate on Lung Cancer Induction in Rats Exposed to Radon Progeny. *Radiation Research* 152:S137-S140; 1999.
- Morris RD. Drinking water and cancer. *Environmental Health Perspectives* 103 Suppl 8:225-31:225-231; 1995.
- Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 111:1710-1717; 1997.
- Möglich W, Ziem H, Beck B, Werner I, Thürmer H. Asbest an Arbeitsplätzen in der DDR. *Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG)*. 1-113, Sankt Augustin. 1995.
- Müller K-M. Early cancer of the lung. *Recent Results in Cancer Research* 106:119-130; 1988.
- Müller K-M. Neues zur Pathologie der Lungentumoren. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie* 83:168-183; 1999.
- Müller K-M, Brämer UG, Hiddemann W. Probleme der morphologischen Klassifikation bösartiger Lungentumoren. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 12:459-465; 1986.
- Müller K-M, Fissler-Eckhoff A. Pathologie der Lungentumoren. In: *Thoraxtumoren: Diagnostik - Staging - gegenwärtiges Therapiekonzept*. Edt. Drings, P. and Vogt-Moykopf, I. 2 3-34; 1998a. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Müller K-M, Fissler-Eckhoff A, Reitemeyer E. Stromareaktionen in Lungentumoren - Tumorvernarbung und sogenanntes Narbenkarzinom. *Fortschritte der Medizin* 106:19-24; 1988.

- Müller K-M, Junker K, Wiethage Th. Nichtkleinzellige Lungentumoren - Morphologie, Tumorregression, Molekularpathologie. *Der Onkologe* 1:429-440; 1995.
- Müller K-M, Menne R. Small cell carcinoma of the lung: Pathological anatomy. *Recent Results in Cancer Research* 97:11-24; 1985.
- Müller K-M, Wiethage T. Rauchen und Krebs. In: *Die Onkologie*. Edt. Hiddemann, W., Huber, H., and Bartram, C. 299-308; 2004. Springer, Berlin.
- Müller K-M, Wiethage T, Krismann M, Junker K. Molekulare Pathologie bösartiger pulmonaler und pleuraler Tumoren - Teil 1: Pulmonale Tumoren. In: *Handbuch der molekularen Medizin - Bd. 10*. Edt. Ruckpaul, D. and Ganten, D. 29-64; 2002. Springer, Berlin.
- Müller K-M, Wiethage Th, Junker K. Pathologie kleinzelliger Lungentumoren. *Der Onkologe* 4:996-1004; 1998b.
- National Research Council (USA) - BEIR VI Committee. Health effects of exposure to Radon. National Academy Press, Washington D.C. 1999.
- NCRP Report No.78. Evaluation of Occupational and Environmental Exposures to Radon and Radon Daughters in the United States. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda. 1984.
- Noll S, Schaub-Kuhnen S. *Praxis der Immunhistochemie*. Höfler, H. and Müller, K.-M. Urban & Fischer, München. 2000.
- Norpoth K, Woitowitz H-J. Beruflich verursachte Tumoren. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln. 1994.
- Norseth T, Piscator M. Nickel. In: *Handbook on the Toxicology of Metals*. Edt. Friberg, L., Nordberg, G. F., and Vouk, V. B. 541; 1979. Elsevier/North-Holland, Amsterdam.
- Olivier M, Eeles R, Hollstein M, Khan MA, Harris CC, Hainaut P. The IARC TP53 Database: new online mutation analysis and recommendations to users. *Human Mutation* 19:607-614; 2002.
- Ootsuyama A, Makino H, Nagao M, Ochiai A, Yamauchi Y, Tanooka H. Frequent p53 mutation in mouse tumors induced by repeated beta-irradiation. *Mol.Carcinog.* 11:236-242; 1994.
- Oren M, Rotter V. p53 - the first twenty years. *Cellular and Molecular Life Sciences* 55:9-11; 1999.
- Otten H, Perlebach E, Piekarski C, Schulz H. Die Betreuung der ehemaligen Arbeitnehmer im Uranerzbergbau Wismut. *Die BG* 5:285-290; 1999.
- Pershagen G, Wall S, Taube A, Linnmann L. On the interaction between occupational arsenic exposure and smoking and its relationship to lung cancer. *Scand.J.work Environ.Health* 7:302-309; 1981.
- Petersen I, Bujard M, Petersen S, Wolf G, Goeze A, Schwendel A, Langreck H, Gellert K, Reichel M, Just K, du Manoir S, Cremer T, Dietel M, Ried T. Patterns of chromosomal imbalances in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung. *Cancer Research* 57:2331-2335; 1997.

- Petersen I, Langreck H, Wolf G, Schwendel A, Psille R, Vogt P, Reichel MB, Ried T, Dietel M. Small cell lung cancer is characterized by a high incidence of deletions on chromosomes 3p, 4q, 5q, 10q, 13q, and 17p. *British Journal of Cancer* 75:79-86; 1996.
- Pflaumbaum W, Blome H, Kleine H, Smola T. Gefahrstoffliste 2002 - Gefahrstoffe am Arbeitsplatz - BIA-Report 1/2002. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften. Sankt Augustin. 2002.
- Piekarski C, Morfeld P. Occupational Health Aspects of Uranium Mining in Thuringia and Saxony: An Historical View. *Appl.Occup.Environ.Hyg.* 12:915-918; 1997.
- Pinto SS, Henderson V, Enterline PE. Mortality experience of arsenic-exposed workers. *Arch* 33:325; 1978.
- Pohlabein H, Jöckel K, Müller K-M. The relation between various histological types of lung cancer and the number of years since cessation of smoking. *Lung Cancer* 18:223-229; 1997.
- Popp W, Vahrenholz C, Schuster H, Wiesner B, Bauer P, Täuscher F, Plogmann H, Morgenroth K, Konietzko N, Norpoth K. p53 mutations and codon 213 polymorphism of p53 in lung cancers of former uranium miners. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 125:309-312; 1999.
- Reger RB, Morgan WK. Respiratory cancers in mining. *Occup Med.* 8:185-204; 1993.
- Remmele W, Stegner HE. Vorschlag zur einheitlichen Definierung eines immunreaktiven Score (IRS) für den immunhistochemischen TMstrogenrezeptornachweis (ER-ICA) im Mammakarzinomgewebe. *Der Pathologe* 8:138-140; 1987.
- Roth JA. Molecular events in lung cancer. *Lung Cancer* 12:S3-S15; 1995.
- Rothmann KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 1998.
- Saccomanno G, Archer VE, Auerbach O, Kushner M, Saunders RP, Klein MG. Histological types of lung cancer among uranium miners. *Cancer* 27:515-523; 1971.
- Saccomanno G, Archer VE, Saunders RP, James LA, Beckler PA. Lung cancer of uranium miners of the Colorado plateau. *Health Physics* 10:1195-1201; 1964.
- Saccomanno G, Auerbach O, Kushner M, Harley NH, Michels RY, Andersson MW, Bechtel JJ. A Comparison between the Localization of Lung Tumors in Uranium Miners and in Nonminers from 1947 to 1991. *Cancer* 77:1278-1283; 1-4-1996.
- Saiki M, Saldiva PHN, Haertel Alice S. Evaluation of trace elements in lung samples from coal miners using neutron activation analysis. *Biological Trace Element Research* 71/72:291-297; 1999.
- Scheffler CL. *Abhandlung von der Gesundheit der Bergleute.* Chemnitz. 1770.
- Schmitz I, Fisseler-Eckhoff A, Erfkamp S, Twent U, Müller K-M, Becker H. Characterization of cytokeratin expression in squamous cell carcinoma of the lung - immunohistochemical and electronmicroscopical investigations. In: *International Congress for Lung Cancer.* Edt. Antypas, G. 123-127; 1994. Monduzzi, Bologna.

- Schraufnagel DE. Electron microscopy of the lung. Schraufnagel, D. E. (48). Dekker, New York. 1990.
- Schulz H. Die Zentrale Betreuungsstelle Wismut (ZeBWis). Aufgabe und Organisation. Die BG 1/93:30-34; 1993.
- Schulz H. Die Zentrale Betreuungsstelle Wismut im Rückblick: 1991-1999. Die BG 7:404-408; 1999.
- Smith AH, Hopenhayn-Rich C, Bates MN, Goeden HM, Hertz-Picciotto I, Duggan HM, Wood R, Kosnett MJ, Smith MT. Cancer risks from arsenic in drinking water. *Environmental Health Perspectives* 97:259-67:259-267; 1992.
- Sokoll G. Uranerzbergbau und Berufsgenossenschaften. Die BG 5:284; 1999.
- Stanley KE, Matthews MJ. Analysis of a pathology review of patients with lung tumors. *Journal of the National Cancer Institute* 66:989-992; 1981.
- Stram DO, Huberman M, Langholz B. Correcting for exposure measurement error in uranium miners studies: impact on inverse dose-rate effects. *Radiation Research* 154:738-739; 2000.
- StrlSchV. Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierenden Strahlen. Strahlenschutzverordnung vom 20. Juli 2001. BGBl I Nr. 28:1714; 2001.
- Taylor JA, Watson MA, Devereux TR, Michels RY, Saccomanno G, Anderson M. P53 mutation hotspot in radon-associated lung cancer. *Lancet* 343:86-87; 1994.
- Tomasek L, Placek V. Radon Exposure and Lung Cancer Risk: Czech Cohort Study. *Radiation Research* 152:S59-S63; 1999.
- Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E, and collaborators from 14 countries. Histological typing of lung and pleural tumors. World Health Organization. 3. Springer, Berlin. 1999.
- True LD. Atlas of diagnostic immunohistopathology. Lippincott, Philadelphia. 1990.
- Tseng JE, Rodriguez M, Ro J, Liu D, Hong WK, Mao L. Gender differences in p53 mutational status in small cell lung cancer. *Cancer Research* 59:5666-5670; 1999.
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Ionizing Radiation: Sources and Biological Effects. (E.82.IX.8), New York. 1982.
- Vähäkangas KH, Samet JM, Metcalf RA, Welsh JA, Bennett WP, Lane DP, Harris CC. Mutations of p53 and ras gene in radon associated lung cancer from uranium miners. *Lancet* 339:576-580; 1992.
- Venitt S, Biggs PJ. Radon Mycotoxins p53 and Uranium Mining. *Lancet* 343:795; 1994.
- Wesch H, Bartsch H, Hollstein M. Das histologische Material: Datenbasis und erste Auswertungen. In: Fachkolloquium 'Berufsgenossenschaftliche Aktivitäten und Forschungsvorhaben zum Thema Wismut - Erkenntnisstand und Perspektiven. Edt. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften. Dezember 59-70; 1997. Sankt Augustin.
- Wesch H, Bindl A, Spiethoff A, Duft H. Determination of uranium in the lungs of uranium miners. In: Health Effects of Internally Deposited Radionuclides. Edt. Kaick van, G. EUR 15877 EN 109-112; 1995a. ECSC-EC-EAEC, Brüssel.

- Wesch H, Spiethoff A. Lung cancer in uranium miners: burden with uranium and other contaminants. *Pathology, Research and Practice* 191:818; 1995b.
- Wesch H, Wiethage T, Spiethoff A, Wegener K, Müller K-M, Mehlhorn J. German Uranium Miner Study – Historical Background and Available Histopathological Material. *Radiation Research* 152:48-51; 1999.
- Wichmann H-E, Möhner M, Brüske-Hohlfeld I. Lungenkrebsrisiko durch berufliche Strahlenexposition in Kombination mit Asbest- und anderen relevanten zusätzlichen Expositionen von Uran-Bergarbeitern der Wismut AG - Gutachten. 1-24. GSF - Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH - Institut für Epidemiologie, München. 1996.
- Wiethage T, Wesch H, Hollstein M, Mehlhorn J, Wegener K, Schömig D, Spiethoff A, Bartsch H, Müller K-M. Deutsche Uranerzbergarbeiter-Studie – Teilprojekt Pathologie. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 25:358-360; 1999a.
- Wiethage T, Wesch H, Mehlhorn J, Hollstein M, Wegener K, Bartsch H, Müller K-M. Die Deutsche Uranbergarbeiter-Studie – Teilprojekt Pathologie. *Uranerzbergbau und Berufsgenossenschaften BG* 111:84-89; 2000.
- Wiethage T, Wesch H, Wegener K, Müller K-M, Mehlhorn J, Spiethoff A, Schömig D, Hollstein M, Bartsch H, the German Uranium Miner Study RGP. German Uranium Miner Study – Pathological and Molecular Genetic Findings. *Radiation Research* 152:52-55; 1999b.
- Wiethage T. Differentialdiagnose bösartiger Pleuratumoren - Immunhistochemische und molekularbiologische Befunde. 2001. Medizinische Fakultät der Universität-Gesamthochschule Essen.
- Woitowitz HJ. Kanzerogenität des aveolengängigen Anteils von Quarzstaub. *Arbeitsmedizin Sozialmedizin Präventivmedizin* 34:524-532; 1999.
- World Health Organization. International histological classification of tumours No. 1. 2(1). World Health Organization, Geneva. 1981.
- World Health Organization. The World Health Organization histological typing of lung tumours - second edition. *American Journal of Clinical Pathology* 77:123-136; 1982.
- World Health Organization. International Classification of Diseases - Relationship between Categories of Eighth and Ninth Revisions. World Health Organization, Geneva. 1984.
- Yang Q, Wesch H, Müller K-M, Bartsch H, Wegener K, Hollstein M. Analysis of radon-associated squamous cell carcinomas of the lung for a p53 gene hot spot mutation. *British Journal of Cancer* 82:763-766; 1999.
- Yao SX, Lubin JH, Qiao YL, Boice JD Jr, Li JY, Cai SK, Zhang FM, Blot WJ. Exposure to Radon Progeny, Tobacco Use and Lung Cancer in a Case-Control Study in Southern China. *Radiation Research* 138:326-336; 1994.
- Yokota J, Wada M, Shimosato Y, Terada M, Sugimura T. Loss of heterozygosity on chromosomes 3, 13, and 17 in small cell carcinoma and on chromosome 3 in adenocarcinoma of the lung. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 84:9252-9256; 1987.

II.7. Anhang

II.7.1. Publikationen aus dem Vorhaben 1994 – 2003

- Wesch H; Wegener K; Müller KM; Bartsch H; Hollstein M; Wiethege T; Spiethoff A; Mehlhorn J: Forschungsvorhaben Kohortenstudie bei Wismutangehörigen (Teilprojekt: Pathologie). In: Stand d. berufsgen. Aktiv. u. d. Forschungsvorh. auf dem Sektor Wismut. Hrsg.: Institut für Strahlenschutz (Berufsgenossenschaften). Köln: Institut für Strahlenschutz, (1994) 149-160.
- Bartsch H; Hollstein M; Mustonen R; Schmidt J; Spiethoff A; Wesch H; Wiethege T; Müller KM: Screening for putative radon-specific p53 mutation hotspot in German uranium miners. *The Lancet*, 346 (1995) 121.
- Wesch H; Bindl A; Spiethoff A; Duft H: Determination of uranium in the lungs of uranium miners. In: Health Effects of Internally Deposited Radionuclides (EUR 15877 EN). Hrsg.: G van Kaick et al. Brüssel: ECSC-EC-EAEC, (1995) 109-112.
- Wesch H; Spiethoff A: Lung cancer in uranium miners: burden with uranium and other contaminants. *Pathology, Research and Practice*, 191 (1995) 818.
- Müller KM; Wiethege T; Spiethoff A; Wegener K; Wesch H; Hollstein M; Bartsch H; Mehlhorn: Deutsche Wismutstudie - Morphologische und molekularbiologische Charakterisierung bösartiger Lungentumoren. *Pneumologie*, 50(S) (1996) 124.
- Wiethege T; Wesch H; Müller KM: Lungentumoren bei Beschäftigten der SDAG-Wismut. In: Abstractband 22. Deutscher Krebskongress. Hrsg.: K Havemann et al. Berlin: Omnimed Verlagsgesellschaft, (1996) 81.
- Wiethege T; Müller KM; Wegener K; Spiethoff A; Castro M; Wesch H: Histomorphological types of lung cancer in German uranium miners. In: Proceedings of the 2nd Int. Congress on LUNG CANCER, Crete (Greece). Hrsg.: G Antypas. Bologna: Monduzzi Editore, (1996) 83-87.
- Hollstein M; Bartsch H; Wesch H; Kure EH; Mustonen R; Mühlbauer KR; Spiethoff A; Wegener K; Wiethege T; Müller KM: p53 gene mutation analysis in tumors of patients exposed to α -particles. *Carcinogenesis*, 18 (1997) 511-516.
- Müller KM; Wiethege T; Wegener K; Spiethoff A; Wesch H; Hollstein M; Bartsch H: Pathologisch-anatomische und molekularbiologische Befunde bei Lungentumoren ehemaliger Uranerzbergarbeiter. In: Molekulare Marker bei beruflich verursachten Tumoren. Hrsg.: Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. Dortmund: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, (1997) 8-13.
- Spiethoff A; Wiethege T; Hollstein M; Wesch H: German uranium miners studies - research group pathology: evaluation of the central archive of the Institute of Pathology at Stollberg. First results. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*, 12:12 (1997) 964-969.
- Wesch H; Bartsch H; Hollstein M et al.: Das histologische Material: Datenbasis und erste Auswertungen. Fachkolloquium 'Berufsgenossenschaftliche Aktivitäten und Forschungsvorhaben zum Thema Wismut - Erkenntnisstand und Perspektiven. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Dezember 1997, 59-70.

- Hollstein M; Bartsch H; Wesch H et al.: p53-Bestimmungen in Tumoren von Patienten mit Belastungen durch Alpha-Strahlung. Kolloquium 'Berufsgenossenschaftliche Aktivitäten und Forschungsvorhaben zum Thema Wismut - Erkenntnisstand und Perspektiven. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Dezember 1997, 59-70.
- Müller K-M; Bartsch H; Hollstein M et al.: Pathologisch-anatomische Befunde im Autopsiematerial ehemaliger Uranbergarbeiter der SAG/SDAG Wismut. Kolloquium 'Berufsgenossenschaftliche Aktivitäten und Forschungsvorhaben zum Thema Wismut - Erkenntnisstand und Perspektiven. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Dezember 1997, 156-162.
- Wiethage Th, Wesch H, Hollstein M, Mehlhorn J, Wegener K, Schömig D, Spiethoff A, Bartsch H und Müller K-M: Deutsche Uranerzbergarbeiter-Studie – Teilprojekt Pathologie. *Atemw. Lungenkrkh.* 25: 358-60 (1999)
- Wesch H, Wiethage Th, Spiethoff A, Wegener K, Müller K-M, and Mehlhorn J: German Uranium Miner Study – Historical Background and Available Histopathological Material. *Radiation Research* 152, S48-S51 (1999)
- Wiethage Th, Wesch H, Wegener K, Müller K-M, Mehlhorn J, Spiethoff A, Schömig D, Hollstein M, Bartsch H and the German Uranium Miner Study, Research Group Pathology: German Uranium Miner Study – Pathological and Molecular Genetic Findings. *Radiation Research* 152, S52-S55 (1999)
- Wiethage Th, Wesch H, Mehlhorn J, Hollstein M, Wegener K, Bartsch H, Müller K-M: Die Deutsche Uranbergarbeiter-Studie – Teilprojekt Pathologie. *Uranerzbergbau und Berufsgenossenschaften.* BG 111 (2):84-89 (2000)
- Yang Q,, Wesch H, Müller K-M, Bartsch H, Wegener K, Hollstein M: Analysis of radon-associated squamous cell carcinomas of the lung for a *p53* gene hotspot mutation. *British Journal of Cancer* 82(4), 763-766 (2000)
- Wiethage T, Wesch H, Müller K-M: Radon – ein strahlendes Thema: Daten und Fakten des Pathologen. *Atemw.-Lungenkrkh.* Jahrgang 26, Nr.12/2000, 617-624 (2000)

II.7.2. Archiv

II.7.2.1. Sektionsprotokolle

1957 - 1969

12.4.63

459/62
Dr.med.Vetter
(Arnold)

P.

1.10.1899

Strassenbauerbeiter, 1948-52
Hydrierwerk Zeitz, Zement- u.
Schwefelstaubexposition.
BAK Gera

1.8.62, 5.45 Uhr
2.8.62, 8.00 Uhr

Terminales Herz-Kreislaufversagen bei ausgesprochener
Kachexie. Fortbestehender Seropneumothorax links bei dringendem Ver-
dacht auf Ca. des li. Lungenunterlappenbronchus. DD. chron. Pneumonie.

159 cm	1270 g	1380 g	
41,2 kg	225 g	205 g	
	160 g		1310 g

Metastasiertes Bronchialcarcinom.
Seropneumothorax links. Lungenatelektase links.

2.

Gelb-weiße, etwa kirschgroße, hilusnahe, tumoröse Parenchym-
verdichtung in der Umgebung des linken Hauptbronchus ohne
makroskopisch nachweisbare Infiltration der Bronchialschleimhaut.
Mäßige Vergrößerung der auf der Schnittfläche gelb-weiß ge-
fleckten, einen glasigen zähflüssigen Schleim absondernden
paratrachealen Lymphknoten. Flächenhafte, tumoröse Ver-
bräuerung und Verhärtung der Pleura parietalis im Bereiche
des linken Zwerchfelles, der linksseitigen Pleura mediasti-
nalis und der linken Pericardhälfte. Grau-weiße, weichere,
fibrinöse dicke Auflagerungen der Pleura visceralis der linken
Lunge. Derbe metastatische Durchsetzung der paraaortalen,
paketartig verbackenen, lumbalen Lymphknoten, Solitärmeta-
stase des caudalen Poles der rechten Niere von Kirschgröße.
Multiple klein- bis mittelknotige, stellenweise konfluierende
Metastasen der Brustwirbel- und Lendenwirbelkörper.

b.w.

1957 – 1969: Nachträgliche Codierung mit ICD 9

Untersuchungsvorhaben "Radiologische Erfassung, Untersuchung und Bewertung bergbaulicher Altlasten;
Gesundheitliche Bewertung; Teilprojekt Pathologie"
Deutsches Krebsforschungszentrum, Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg

Dokumentation Autopsieberichte 1957 - 1969

Autopsienummer: 459162
Pathologie: Dr. Mehlhorn, Dortmund

Ergebnis der Autopsie	ICD 9
1. Direkt zum Tode führende Krankheit	
a) <u>Metastatisches Pleura-mesotheliom, li.</u>	<u>√ 863.1.2</u> a)
Vorangegangene Ursachen oder Krankheitszustände, welche zu der oben angegebenen Todesursache geführt haben, mit dem Grundleiden an letzter Stelle	
b) _____	_ _ _ _ b)
c) _____	_ _ _ _ c)
2. Andere wesentliche Krankheiten, die zum Tod beigetragen haben, ohne mit der Ursache a) im Zusammenhang zu stehen	
<u>Chron. obstruktives Emphysem</u>	<u>491.1.2</u>
<u>Coronarsklerose</u>	<u>411.9</u>
_____	_ _ _ _
_____	_ _ _ _
3. Ergebnis der Tumorphistologie	
<u>proliferes epitheliales Mesotheliom</u>	M <u>905.2</u> <u>3</u>
_____	M _ _ _ _

4. Schweregrad der Silikose: 0 I II III

5. Bemerkungen: _____

1962
Datum

[Signature]
Unterschrift

1970 - 1978 ICD 8

Gesundheitswesen Wismut
Zentrales Pathologisches Institut
915 Stollberg

Sektions-Nr.: 777/72
 Tag und Stunde der Sektion: 18. 09. 1972
 Obduzent: R. Möller/Fachärztin
 Anwesend bei der Sektion: ---

Leichenöffnungsbefund für verstorbene Personen, die ein Jahr oder älter sind

Dieser Leichenöffnungsbefund ist eine Urkunde, deren Verwendung zu wissenschaftlichen oder gutschafterlichen Zwecken nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Institutsleiters zulässig ist.

Name: _____ Vorname: _____ Geburtsdatum: 01.07.1925

Zuletzt Wohnhaft gewesen: Gablenz, Alfred-Richworth-Str. 21 c Verdau
 (Postleitzahl, Ort) (Straße) (Kreis)

Tätigkeit a) erlernt: _____
 b) hauptsächlich ausgeübt: _____
 c) zuletzt ausgeübt: _____

Klinik/Station: Poliklinik Crimmitschau, Bereitschaftsdienst

Tag der Klinikaufnahme: _____ Tag und Stunde des Todes: 16.09.1972, 16.40 Uhr

Feststellungen bei der Leichenschau (Eintragungen lt. Totenschein)

I. Direkt zum Tode führende Krankheit oder Krankheitszustand

a) Progressive Tumorerkrankung 1 6 2
 bedingt durch (o. Folge von)

Vorausgehende Krankheitszustände (falls vorhanden), die zur Ursache a) geführt haben, mit dem Grundleiden an letzter Stelle

b) Lungen tuberkulose 0 1 0
 bedingt durch (o. Folge von)

c) Bronchialcarcinom? 1 6 2

II. Andere wesentl. Krankheitszustände, die zum Tode beigetragen haben (Begleitkrankheiten), ohne mit der Ursache a) im Zusammenhang zu stehen

Silikose 5 1 5

Feststellungen des Pathologen

I. Direkt zum Tode führende Krankheit oder Krankheitszustand

a) Metastasiertes Mammacarcinom, Zustand nach Tumorexstirpation 1 7 4
 bedingt durch (o. Folge von)

Vorausgehende Krankheitszustände (falls vorhanden), die zur Ursache a) geführt haben, mit dem Grundleiden an letzter Stelle

b) _____
 bedingt durch (o. Folge von)

c) _____

II. Andere wesentl. Krankheitszustände, die zum Tode beigetragen haben (Begleitkrankheiten), ohne mit der Ursache a) im Zusammenhang zu stehen

Silikotuberkulose 0 1 0
Bronchopneumonie 4 8 5

Bestätigung des angegebenen Grundleidens ja teilweise nein

Allgemeine Maße

Größe 170 cm
 Hirn 1700 g
 Herz 240 g
 Milz 180 g

Leber 1700 g
 Nieren 350 g

Gewicht 53 kg
 re. Lunge _____ g
 li. Lunge 2320 g
 Länge insges. _____ g

III-C-11 K.G. 14-M 3146 71 (10)

II.7.2.2. Diagnosevalidierung - Programmablauf

Die Arbeitsweise des Programms ist in den folgenden Abbildungen an Hand einer Differenz in der vierten Stelle des ICD-Codes dargestellt.

Originaltext auf Sektionsprotokoll
 Immunoblastisches Lymphom 200.0

Gesamt: 20222 falsche: 32 unbestimmte: 0 richtige: 300 geprüfte: 300

Abbildung 58 Aufruf des Datensatzes. Die in der Datenbank vorhandenen Stammdaten und die Todesursachen (Leichenschau und Sektion) werden angezeigt. Bei den bereits überprüften Todesursachen ist ‚richtig‘, ‚falsch‘ oder ‚unbestimmt‘ eingetragen. Die Stammdaten werden mit dem Sektionsprotokoll verglichen.

Datensatz überprüfen

Übersicht:

Sektionsnummer: 309/85

Name: D...

Vorname: E...

Geburtsdatum: 09.Mai.1918

Todesdatum: 26.Apr.1985

Daten z. P. fehlerhaft

männlich

weiblich

unbekannt

ICD:

202.9	richtig
537.6	richtig
202.9	richtig
250.0	richtig
200.0	richtig
502.-	richtig

ICD: 200.0

Richtig Falsch Unbest.

Textsuche... Finden

Auswahl:

Alle Datensätze

Nur geprüfte Datensätze

Nur ungeprüfte Datensätze

und 'Unbestimmte' Datensätze

Vorheriger Nächster

Gesamt: 20222 falsche: 32 unbestimmte: 0 richtige: 300 geprüfte: 300

Abbildung 59 Durch Doppelklick auf den zu überprüfenden ICD-Code erscheint der dazu im Programm hinterlegte Klartext.

Datensatz überprüfen

Übersicht:

Sektionsnummer: 309/85

Name: D...

Vorname: E...

Geburtsdatum: 09.Mai.1918

Todesdatum: 26.Apr.1985

Daten z. P. fehlerhaft

männlich

weiblich

unbekannt

ICD:

202.9	richtig
537.6	richtig
202.9	richtig
250.0	richtig
200.0	falsch
502.-	richtig

ICD:

Richtig Falsch Unbest.

Textsuche... Finden

Auswahl:

Alle Datensätze

Nur geprüfte Datensätze

Nur ungeprüfte Datensätze

und 'Unbestimmte' Datensätze

Vorheriger Nächster

Gesamt: 20222 falsche: 33 unbestimmte: 0 richtige: 300 geprüfte: 300

Abbildung 60 Der angezeigte Text stimmt nicht mit dem Originaltext auf dem Sektionsprotokoll überein und wird als ‚falsch‘ gekennzeichnet.

Datensatz überprüfen

Übersicht:

Sektionsnummer: 309/85

Name: D...

Vorname: E...

Geburtsdatum: 09.Mai.1918

Todesdatum: 26.Apr.1985

Daten z. P. fehlerhaft männlich weiblich unbekannt

ICD:

202.9	richtig
537.6	richtig
202.9	richtig
250.0	richtig
200.0	falsch
502.-	richtig

ICD: 200.0

Richtig Falsch Unbest.

Textsuche... Finden

Auswahl:

Alle Datensätze

Nur geprüfte Datensätze

Nur ungeprüfte Datensätze

und 'Unbestimmte' Datensätze

Vorheriger Nächster

Gesamt: 20222 falsche: 33 unbestimmte: 0 richtige: 300 geprüfte: 300

Textsuche

Lymphom

Abbrechen Suchen

Abbildung 61 Mit der Textsuche wird der Originaltext gesucht, um die korrekte Verschlüsselung zu finden.

Datensatz überprüfen

Übersicht:

Sektionsnummer: 309/85

Name: D...

Vorname: E...

Geburtsdatum: 09.Mai.1918

Todesdatum: 26.Apr.1985

Daten z. P. fehlerhaft männlich weiblich unbekannt

ICD:

202.9	richtig
537.6	richtig
202.9	richtig
250.0	richtig
200.0	falsch
502.-	richtig

ICD: 200.0

Richtig Falsch Unbest.

Textsuche... Finden

Auswahl:

Alle Datensätze

Nur geprüfte Datensätze

Nur ungeprüfte Datensätze

und 'Unbestimmte' Datensätze

Vorheriger Nächster

Gesamt: 20222 falsche: 33 unbestimmte: 0 richtige: 300 geprüfte: 300

MALIGNES LYMPHOBLASTISCHES LYMPHOM

200.2

HIGH GRADE MALIGNANT LYMPHOBLASTIC LYMPHOMA

BURKITT-LYMPHOM

BURKITT-LYMPHOM

BURKITT-LYMPHOM

200.8

IMMUNOBLAST. MALIGNANT

IMMUNOZYTISCHES MALIGNES LYMPHOM

MALIGNES LYMPHOM (IMMUNOCYTOM)

IMMUNOBLAST. LYMPHOM

201.9

HODGKIN-LYMPHOM

Vorschlag bestätigen

ICD-Vorschlag: 200.8

Abbrechen Eintragen

Abbildung 62 Der Text wurde gefunden und ein Vorschlag für die ICD-Codierung gemacht. Durch Anklicken von ‚Eintragen‘ wird der Vorschlag in die Datenbanktabelle übernommen.

Datensatz überprüfen

Übersicht:

Sektionsnummer: 309/85

Name: D...

Vorname: E...

Geburtsdatum: 09.Mai.1918 Todesdatum: 26.Apr.1985

Daten z. P. fehlerhaft männlich weiblich unbekannt

ICD: 200.0

Auswahl:

Alle Datensätze

Nur geprüfte Datensätze

Nur ungeprüfte Datensätze

und 'Unbestimmte' Datensätze

ICD:		
202.9		richtig
537.6		richtig
202.9		richtig
250.0		richtig
200.0	(200.8)	falsch
502.-		richtig

MALIGNES LYMPHOBLASTISCHES LYMPHOM

200.2

- HIGH GRADE MALIGNES LYMPHOM VOM BURKITT TYP
- LYMPHOBLASTISCHES LYMPHOM VOM BURKITT-TYP CS IV A
- BURKITT-LYMPHOM, MESENTERIALWURZEL
- BURKITT-LYMPHOM CS IV
- BURKITT-LYMPHOM

200.8

- IMMUNOBLAST. MAL. LYMPHOM IV
- IMMUNOZYTISCHES MALIGNES LYMPHOM
- MALIGNES LYMPHOM (IMMUNOCYTOM)
- IMMUNOBLAST. LYMPHOM

201.9

- HODGKIN-LYMPHOM

Gesamt: 20222 falsche: 33 unbestimmte: 0 richtige: 300 geprüfte: 300

Abbildung 63 Der Vorschlag wird im Programm angezeigt. Alle mit ‚falsch‘ gekennzeichneten ICDs müssen einen Vorschlag eingetragen haben. Die mit ‚unbestimmt‘ gekennzeichneten ICDs werden nochmals von einem der Studienpathologen überprüft.

II.7.3.2. Referenzpathologie Lungentumoren

Untersuchungsvorhaben "Radiologische Erfassung, Untersuchung und Bewertung bergbaulicher Altlasten;
Gesundheitliche Bewertung; Teilprojekt Pathologie"
Deutsches Krebsforschungszentrum, Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg

Referenzpathologie Lungentumoren

Autopsienummer:

«Autopsie»

Anzahl Schnitte:

«Schnitte»

Pathologie:

Dortmund

Bei Doppel- bzw. Kombinationstumoren
sind Mehrfachnennungen erforderlich.

Wenn Kombinationstumor, welches ist
der dominante Typ

Kleinzelliges Bronchialkarzinom

Kleinzelliges Bronchialkarzinom

Platteneithelkarzinom

Platteneithelkarzinom

Adenokarzinom

Adenokarzinom

Großzelliges Bronchialkarzinom

Großzelliges Bronchialkarzinom

Adenosquamoses Karzinom

Anderes (welches)

NSCLC

Anderes (welches) _____

Keine Festlegung möglich

Doppeltumor

Unklar (nicht klassifizierbar)

Kein Bronchialkarzinom

Mesotheliom

oder Primaertumor _____

Keine / zu wenig Lungenschnitte

Metastasen: ja

nein

nicht beurteilbar

Lokalisation:

Knochen Gehirn

Leber Niere

Herz Lymphknoten

Nebenniere

Sonstige _____

Silikose: ja nein nicht beurteilbar

Silikose nur in Lymphknoten:

Tuberkulose: ja nein nicht beurteilbar

Bemerkungen:

Datum

Unterschrift

II.7.3.3. Lokalisation Lungentumoren

Uranbergarbeiterstudie - Pathologie

Lokalisation Lungentumoren

Sektionsnummer: _____

- | | | | | | |
|---------------|--------------------------|--------------------|--------------|--------------------------|--------------------|
| Rechts | <input type="checkbox"/> | Peripher | Links | <input type="checkbox"/> | Peripher |
| | <input type="checkbox"/> | Zentral | | <input type="checkbox"/> | Zentral |
| | <input type="checkbox"/> | Stammbronchus | | <input type="checkbox"/> | Stammbronchus |
| | <input type="checkbox"/> | Subsegmentbronchus | | <input type="checkbox"/> | Subsegmentbronchus |
| | <input type="checkbox"/> | Pleura | | <input type="checkbox"/> | Pleura |
| | <input type="checkbox"/> | Narbenkarzinom | | <input type="checkbox"/> | Narbenkarzinom |
| | <input type="checkbox"/> | Resektion | | <input type="checkbox"/> | Resektion |
| | <input type="checkbox"/> | Bestrahlung | | <input type="checkbox"/> | Bestrahlung |
| | <input type="checkbox"/> | ohne Angabe | | <input type="checkbox"/> | ohne Angabe |

- | | | | | | | | | |
|------------|--------------------------|-------------------------|------------|--------------------------|-------------------------|------------|--------------------------|-------------------------|
| ROL | <input type="checkbox"/> | Zentral | RML | <input type="checkbox"/> | Zentral | RUL | <input type="checkbox"/> | Zentral |
| | <input type="checkbox"/> | Peripher | | <input type="checkbox"/> | Peripher | | <input type="checkbox"/> | Peripher |
| | <input type="checkbox"/> | Bronchus | | <input type="checkbox"/> | Bronchus | | <input type="checkbox"/> | Bronchus |
| | <input type="checkbox"/> | Hauptbronchus | | <input type="checkbox"/> | Hauptbronchus | | <input type="checkbox"/> | Hauptbronchus |
| | <input type="checkbox"/> | Segmentbronchus | | <input type="checkbox"/> | Segmentbronchus | | <input type="checkbox"/> | Segmentbronchus |
| | <input type="checkbox"/> | Subsegment-
bronchus | | <input type="checkbox"/> | Subsegment-
bronchus | | <input type="checkbox"/> | Subsegment-
bronchus |
| | <input type="checkbox"/> | Narbenkarzinom | | <input type="checkbox"/> | Narbenkarzinom | | <input type="checkbox"/> | Narbenkarzinom |
| | <input type="checkbox"/> | Resektion | | <input type="checkbox"/> | Resektion | | <input type="checkbox"/> | Resektion |
| | <input type="checkbox"/> | Bestrahlung | | <input type="checkbox"/> | Bestrahlung | | <input type="checkbox"/> | Bestrahlung |
| | <input type="checkbox"/> | ohne Angabe | | <input type="checkbox"/> | ohne Angabe | | <input type="checkbox"/> | ohne Angabe |

- | | | | | | |
|------------|--------------------------|-------------------------|------------|--------------------------|------------------------|
| LOL | <input type="checkbox"/> | Zentral | LUL | <input type="checkbox"/> | Zentral |
| | <input type="checkbox"/> | Peripher | | <input type="checkbox"/> | Peripher |
| | <input type="checkbox"/> | Bronchus | | <input type="checkbox"/> | Bronchus |
| | <input type="checkbox"/> | Hauptbronchus | | <input type="checkbox"/> | Hauptbronchus |
| | <input type="checkbox"/> | Segmentbronchus | | <input type="checkbox"/> | Segmentbronchus |
| | <input type="checkbox"/> | Subsegment-
bronchus | | <input type="checkbox"/> | Subsegment
bronchus |
| | <input type="checkbox"/> | Narbenkarzinom | | <input type="checkbox"/> | Narbenkarzinom |
| | <input type="checkbox"/> | Resektion | | <input type="checkbox"/> | Resektion |
| | <input type="checkbox"/> | Bestrahlung | | <input type="checkbox"/> | Bestrahlung |
| | <input type="checkbox"/> | ohne Angabe | | <input type="checkbox"/> | ohne Angabe |

- Unbekannte Lokalisation**
- Peripher
 - Narbenkarzinom
 - Resektion
 - Trachea
 - ohne Angabe

Jahr der Vorbehandlung (Resektion, Bestrahlung) _____ (unbekannt = 99)

II.7.3.4. Referenzpathologie Lebertumoren

Radiologische Erfassung, Untersuchung und Bewertung bergbaulicher Altlasten;
Gesundheitliche Bewertung; Teilprojekt: Pathologie

Referenzpathologie Lebertumoren

Autopsie Nr. (Stollberg): «Sektionsnr» Anzahl der Objektträger: «Anzahl»

Referenzpathologie: Zeichen der Referenzpathologie:

Tumor in Leber ja nein unklar

Primärer Lebertumor ja nein unklar

wenn NEIN → wahrscheinlicher Primärtumor: _____

Tumorhistologie
(führender Typ)

- Hepatozelluläres Karzinom
 Cholangiozelluläres Karzinom
 Angiosarkom
 Hämangioendotheliom
 Hämangiom
 Adenom
 Fokale noduläre Hyperplasie

 keine Tumorpräparate
 unklar
 Metastase in der Leber

Metastasen
(des Lebertumors)

- ja nein unklar
 Lunge Knochen Herz Gehirn
 Niere N-niere Gehirn Lymphknoten
 Sonstige _____

Leberzirrhose ja nein unklar

Leberfibrose ja nein unklar

Leberzellverfettung ja nein unklar

Hepatitis ja nein unklar

Ätiologie _____ unklar

Speichersubstanzen ja nein unklar

Übereinstimmung mit Autopsiebericht? ja nein unklar

Abweichung wenn NEIN _____

Tumorfreies Lebergewebe für **Analytik**? ja nein unklar

Anmerkungen:

Datum: _____ 200__

 Unterschrift

II.7.4. Zusammenarbeit mit anderen Einrichtungen

II.7.4.1. Vorbereitende Arbeiten für Kooperationsprojekt mit dem Institut für anorganische und angewandte Chemie der Universität Hamburg

Ergänzend zu den im Antrag ausgewiesenen Untersuchungen wurden entsprechend den Ausführungen im Projektstatusbericht 2000 auf Initiative des Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) und des Bundesamtes für Strahlenschutz vorbereitende Arbeiten für eine Kooperation mit dem Institut für Anorganische und Angewandte Chemie der Universität Hamburg (Prof. Knöchel) durchgeführt.

In diesem Zusammenhang wurden die nachfolgenden Arbeiten durchgeführt:

- Übernahme von Paraffinblöcken im DKFZ für die Untersuchungen vorselektierter Sektionsfälle.
- Anfertigung von Schnittpräparaten, histochemische Färbung und orientierende pathologisch anatomische Begutachtung der Präparate.
- Selektion tumorfreier, organrepräsentativer Gewebeproben aus den Lungen, den Lymphknoten und der Leber.
- Anfertigung von Schnittpräparaten verschiedener Schnittdicken (5 µm, 10 µm, 20 µm) von Paraffinblöcken selektierten Proben. Parallel hierzu Präparation von korrespondierenden gefärbten Schnittpräparaten der entsprechenden Gewebeproben am Beginn und Ende jeder Serie.
- Aufbringen der Schnittpräparate auf Acrylpolymer-Trägerfolien bzw. Thermanox-Träger. Die Trägermaterialien wurden vom Institut für Anorganische und Angewandte Chemie in Hamburg zur Verfügung gestellt.
- Bilddokumentation der angefertigten Präparate und Kennzeichnung von Arealen mit visuell erhöhter Deposition von exogenen Fremdstoffpartikeln unter Einsatz des DISKUS-Bilddokumentations-Systems (Abbildung 66). Erfassung der Bilddokumente in einer Windows-kompatiblen Bilddatenbank.
- Kodierung der Proben.
- Versand der Proben nach Hamburg.

Bilddokumentation der vorbereitenden Arbeiten für das Kooperationsprojekt mit dem Institut für anorganische und angewandte Chemie der Universität Hamburg.

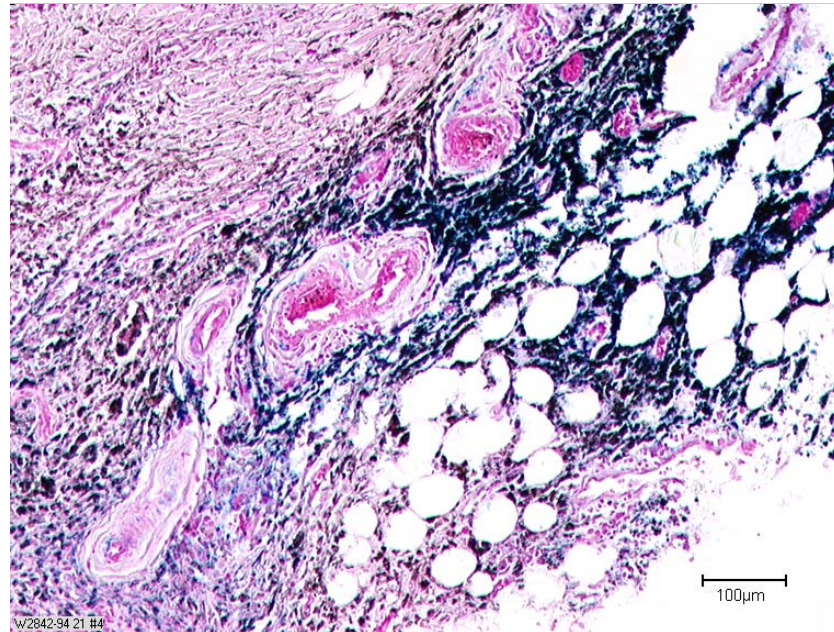


Abbildung 64 Berliner-Blau-Reaktion zum lichtmikroskopischen Nachweis Eisenhaltiger Mischstäube im Lungengewebe.

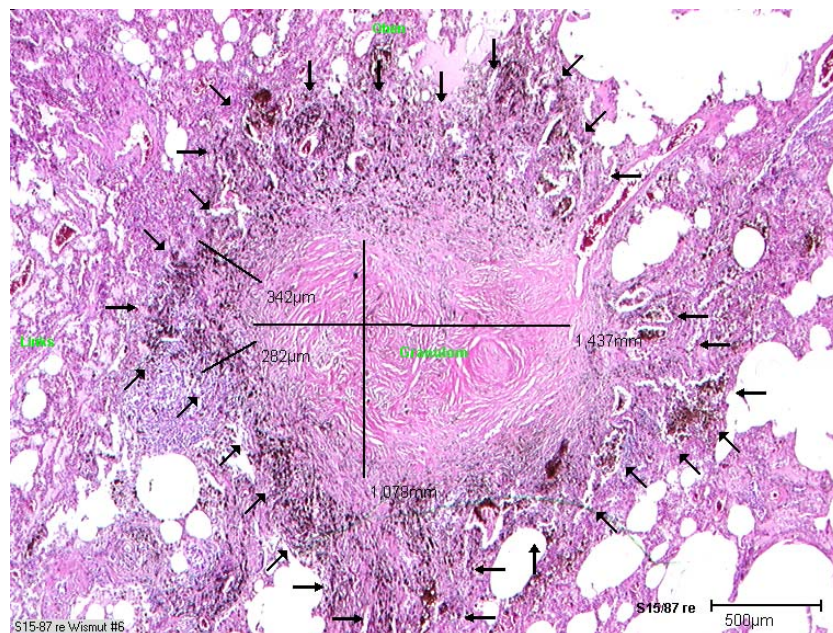


Abbildung 65 Vermessung eines silikotischen hyalinschwieligen Granuloms im Lungengewebe (ca. 1078 x 1437 μm) mit Kennzeichnung (Pfeile) der Gewebsareale mit einer lichtmikroskopisch darstellbar erhöhten Deposition von Mischstaubpartikeln.

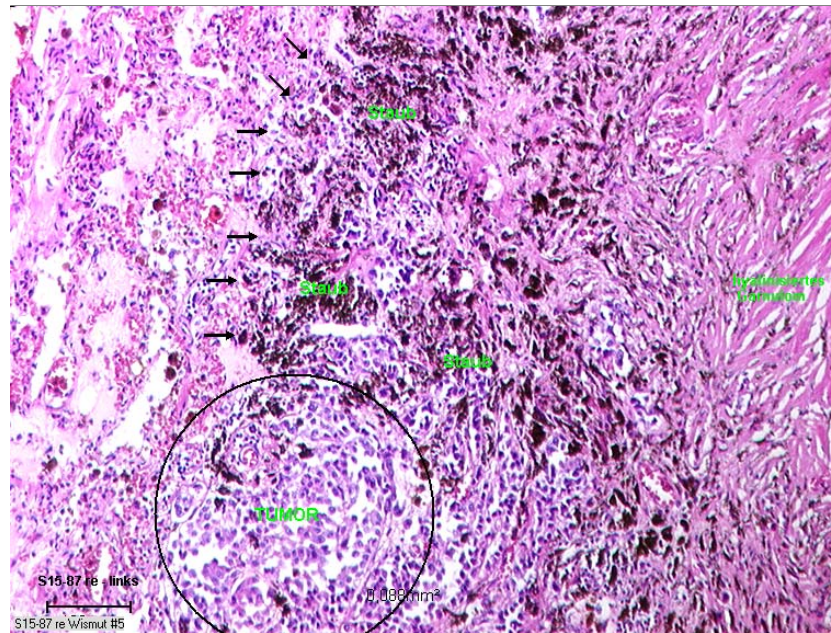


Abbildung 66 Mischstaubschwiele in enger räumlicher Beziehung zu Anteilen eines primären bösartigen Lungentumors. Kennzeichnung der Tumoreareale (Kreis) und der lichtmikroskopisch fassbaren erhöhten Deposition von Mischstaubpartikeln (Pfeile).



Abbildung 67 Kennzeichnung der lichtmikroskopisch fassbaren erhöhten Deposition von Mischstaubpartikeln (Pfeile) nach Aufziehen eines ungefärbten, nicht entparaffinierten Gewebeschnitts auf einen Thermanox-Träger.

II.7.5. Datenbank-Dokumentation

Datenbank-Dokumentation

für das Forschungsvorhaben

**Radiologische Erfassung, Untersuchung und Bewertung
bergbaulicher Altlasten - Gesundheitliche Bewertung.
Teilprojekt: Pathologie**

Datenbank
uranpatho.mdb



Das Zentrale Pathologische Institut in Stollberg (um 1960)

Inhalt

1. EINFÜHRUNG.....	4
2. ÜBERSICHT	6
3. ÜBERSICHT TABELLEN.....	7
3.1 Alphabetische Liste mit Kurzbeschreibung	7
4. BESCHREIBUNG DER EINZELNEN TABELLEN.....	9
4.1 Stammdaten	9
4.1.1 Stammdaten*	9
4.1.2 AuswStamm	10
4.2 Todesursachen	14
4.2.1 ICD8ICD9Umsetztabelle.....	14
4.2.2 TodursICD9 (nur Fälle aus dem Archiv der Pathologie Stollberg)	14
4.2.3 TodursOriginal (Fälle Archiv Pathologie Stollberg und anderer Pathologien).....	16
4.3 Messwerte	18
4.3.1 Messwerte_Lunge_NAA	18
4.4 Lungentumoren und Referenzpathologie	19
4.4.1 InfoLutuLokalisation	19
4.4.2 ReferenzLebertumoren	20
4.4.3 ReferenzLutu1	22
4.4.4 ReferenzLutu2	24
4.4.5 ReferenzLutu3	25
4.5 Belastungsdaten	26
4.5.1 AuswBelast.....	26
4.5.2 BERUF	29
4.5.3 BerufUmgesetzt030701	29
4.5.4 Fehler.....	30
4.5.5 Objekt_Klartext.....	30
4.5.6 RAUCHEN.....	31
4.5.7 Taetigkeiten_Klartext.....	31
4.5.8 WLM	32
4.5.9 WLM_Fehl.....	32
4.5.10 WLM_Schi	33
4.5.11 WLM_Zeit.....	33
5. ABFRAGEN	35
5.1 Datenübersichten	35
5.1.1 Alle Sektionsfälle des Archivs Stollberg.....	35
5.1.2 Weitere Sektionsfälle, die nicht aus dem Archiv Stollberg stammen.....	36
5.1.3 Sektionsnummer zu Studiennummer suchen.....	36
5.2 Suche nach einzelnen Diagnosen	36
5.2.1 Sektionsdiagnosen alle Fälle	36
5.2.2 Leichenschaudiagnosen alle Fälle	37
5.2.3 Sektionsdiagnosen der Auswertefälle.....	38

5.3	Messwerte	38
5.4	Übersicht der Fälle mit vorhandenem Material	38
5.5	Berufsanamnesen	39
5.5.1	Einzelne Anamnesen original aus Tabelle „BERUF“	39
5.5.2	Einzelne Anamnesen mit Klartext der Tätigkeit.....	39
5.6	Referenzpathologie	39
5.6.1	Ergebnis aller von 3 Referenzpathologen begutachteten Fällen.....	39
5.6.2	Ergebnis der von 3 Referenzpathologen begutachteten Fällen, die in den Auswertekollektiven des Abschlussberichts berücksichtigt sind.....	40
5.6.3	Ergebnis der von 3 Referenzpathologen begutachteten Fällen, die in den Auswertekollektiven des Abschlussberichts berücksichtigt sind und mit Übereinstimmung hinsichtlich Kleinzeller/Nicht-Kleinzeller	40
5.6.4	Ergebnis der von 3 Referenzpathologen begutachteten Fällen, die in den Auswertekollektiven des Abschlussberichts berücksichtigt sind und mit Übereinstimmung hinsichtlich des führenden Lungentumortyps.....	41

Einführung

Die vorliegende Datenbank enthält die während der Durchführung des Forschungsvorhabens: „Radiologische Erfassung, Untersuchung und Bewertung bergbaulicher Altlasten - Gesundheitliche Bewertung. Teilprojekt: Pathologie“ erhobenen Daten.

Im Rahmen des Projektes wurde das Material und die Sektionsprotokolle des Zentralen Pathologischen Instituts der SDAG Wismut an das DKFZ transferiert. Aus den Sektionsprotokollen wurden die Stammdaten (Sektionsbuchnummer, Nachname, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum, Todesdatum) erfasst. Nach 1991 wurden Präparate im Rahmen von Gutachten auch von der Wismutregion in das Archiv aufgenommen.

Für die Jahrgänge 1970 bis 1992 wurden von den Sektionsprotokollen die ICD-Codes der Diagnosen der Autopsie und der Leichenschau (wenn vorhanden) doppelt erfasst, in zwei separaten Dateien gespeichert und anschließend nach Überprüfung zusammengeführt. Neben der direkt zum Tode führenden Krankheit wurden sämtliche Begleitkrankheiten sowie der Histologiebefund in die Datenbank eingegeben. Der Klartext wurde nicht erfasst.

Die Jahrgänge 1970 – 1978 waren nach der 8. Revision der ICD codiert, ab 1979 nach der 9. Revision. Für eine einheitliche Auswertung der Studie wurden die nach ICD 8 codierten Diagnosen nach dem Vorschlag der World Health Organization (WHO World Health Organization 1984) umcodiert. Hierzu wurden zunächst die Häufigkeit der in der Datenbank gespeicherten Diagnosen in eine Datei ausgegeben und die zugehörigen ICD 9 Diagnose(n) anhand der Umsetzungsvorschläge der WHO erfasst. Mit Hilfe eines Programms wurden die Diagnosen umgesetzt und in einer neuen Tabelle für die Auswertung gespeichert.

Die Arbeitsanamnesen wurden vom Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG) mit den Beschäftigungszeiträumen zur Verfügung gestellt und die Expositionen mit dem Auswertprogramm der Bergbau-Berufsgenossenschaft (Stand Juni 2003) berechnet. Die Detailergebnisse sind in den einzelnen Tabellen dieser Datenbank gespeichert.

Alle verfügbaren Schnittpräparate von Sektionsfällen mit Hinweisen für das Vorliegen eines primären bösartigen Lungentumors in den Sektionsberichten wurden von drei Referenzpathologen pathologisch-anatomisch begutachtet. Die Ergebnisse der Begutachtung wurden für jeden Referenzpathologen in einer separaten Tabelle gespeichert und für die Auswertung zusammengeführt.

Details der Vorgehensweise können dem Abschlussbericht des Projektes entnommen werden.

Die Datenbank liegt in anonymisierter Form vor. Mit Hilfe der Studiennummer und der Stammdaten-Tabelle, die nicht Bestandteil dieser Datenbank ist, können bei Bedarf weitere Informationen aus anderen Archiven erhalten werden.

Die vorliegende Datenbank kann im Rahmen einer Kooperationsvereinbarung mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ)² genutzt werden. Die Tabelle „*Stammdaten*“ kann von der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA)³ angefordert werden, so dass auf die Präparate des Archivs bzw. auf weitere Gesundheitsdaten zugegriffen werden kann.

Publikationen unter Verwendung dieser Datenbank, sofern eine Auswertung mit den berufsanamnestischen Daten erfolgt, müssen mit dem Hinweis

Die berufsanamnestischen und Expositionsdaten der Wismut-Beschäftigten wurden vom Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften e.V. zur Verfügung gestellt.

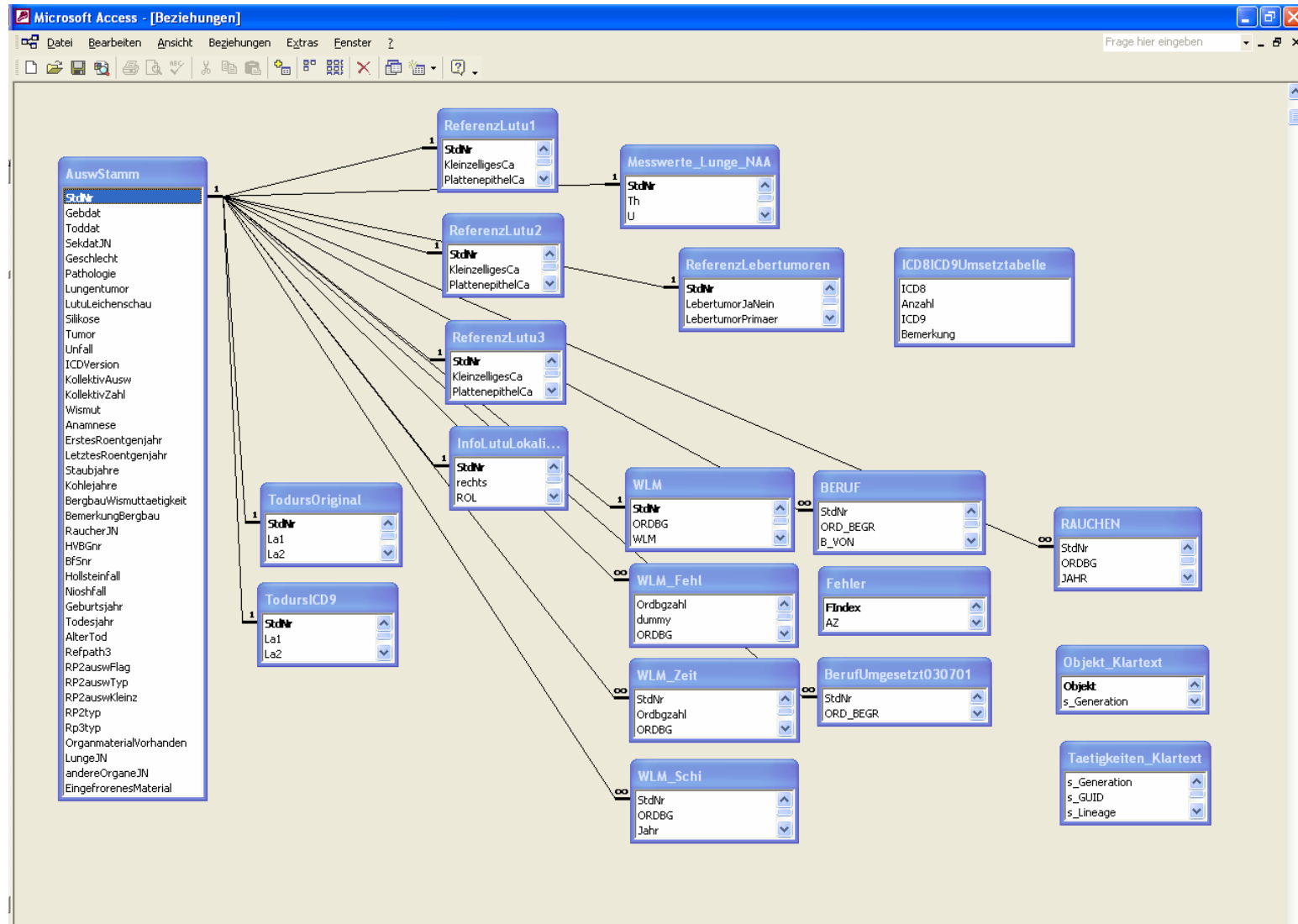
versehen sein.

² Ansprechpartner (Stand: Juli 2004):

DKFZ: Prof. Dr. N. Becker, Deutsches Krebsforschungszentrum, Forschungsschwerpunkt Krebsrisikofaktoren und Prävention, Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg

³ BAuA: Dr. H.-G. Gille, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Nöldnerstr. 40-42, 10317 Berlin

Übersicht



Übersicht Tabellen

Alphabetische Liste mit Kurzbeschreibung

Tabelle	Beschreibung	Gruppe
AuswBelast	Tabelle mit den für die Auswertung der Belastungsdaten berechneten Werten oder zusammengefassten Daten	Belastungsdaten
AuswStamm	Tabelle mit berechneten Werten oder zusammengefassten Patientenstammdaten für die Auswertung oder für die Auswertung abgeleiteten Patientendaten	Stammdaten
BERUF	WLM-Berechnung. Originalanamnesen (HVBG) vom 26.06.2003	Belastungsdaten
BerufUmgesetzt030701	WLM-Berechnung. Originalanamnesen (HVBG) vom 26.06.2003. Umsetzprogramm (Stand: 25.06.2003)	Belastungsdaten
Fehler	WLM-Berechnung Auflistung der bei der Berechnung aufgetretenen Fehler. Originalanamnesen (HVBG) vom 26.06.2003, Berechnungsprogramm BBG (Stand: 19.06.2003)	Belastungsdaten
ICD8ICD9Umsetztabelle	Zuordnung ICD8 / ICD9 bei Umcodierung	Todesursachen
InfoLutuLokalisation	Original. Erfassung der Lokalisation des Lungentumors.	Referenz-pathologie
Messwerte_Lunge_NAA	Messwerte Spurenelemente im Lungengewebe. Methode NAA. 73 ganze Lungen	Messwerte
Objekt_Klartext	Originaldaten HVBG Originalanamnesen (HVBG) vom 26.06.2003, Berechnungsprogramm BBG (Stand: 19.06.2003)	Belastungsdaten
RAUCHEN	Originaldaten HVBG Originalanamnesen (HVBG) vom 10.05.1999	Belastungsdaten
ReferenzLebertumoren	Referenzpathologie Lebertumoren (n=243) mit Ergebnis der histologischen Begutachtung	Referenz-pathologie
ReferenzLutu1	Ergebnisse Referenzpathologie Lungentumoren: Pathologie 1	Referenz-pathologie
ReferenzLutu2	Ergebnisse Referenzpathologie Lungentumoren: Pathologie 2	Referenz-pathologie
ReferenzLutu3	Ergebnisse Referenzpathologie Lungentumoren: Pathologie 3	Referenz-pathologie
Stammdaten (nicht auf CD)	Personenbezogene Daten mit Verknüpfung (Studiennummer) zu den Auswertetabellen. Mit dieser Tabelle, die auf der separaten Datenbank <i>uranzuordn.mdb</i> enthalten ist, können die Sektionsbuchnummern sowie - bei Bedarf - die Patientendaten der Studiennummer zugeordnet werden.	Stammdaten
Taetigkeiten_Klartext	Originaldaten HVBG Originalanamnesen (HVBG) vom 26.06.2003, Berechnungsprogramm BBG (Stand: 19.06.2003)	Belastungsdaten

Tabelle	Beschreibung	Gruppe
TodursICD9	Todesursachen ICD 9 Codierung nach Umsetzung; nur Fälle der Pathologie Stollberg	Todesursachen
TodursOriginal	Todesursachen original ICD8 bzw. ICD9 für die Fälle der Pathologie Stollberg und Fälle anderer Pathologien.	Todesursachen
WLM	Gesamtergebnis der Berechnung (WLM-Berechnung). Originalanamnesen (HVBG) vom 26.06.2003, Berechnungsprogramm BBG (Stand: 19.06.2003)	Belastungsdaten
WLM_Fehl	Fehlzeiten (WLM-Berechnung) Originalanamnesen (HVBG) vom 26.06.2003, Berechnungsprogramm BBG (Stand: 19.06.2003)	Belastungsdaten
WLM_Schi	Schichten (WLM-Berechnung). Originalanamnesen (HVBG) vom 26.06.2003, Berechnungsprogramm BBG (Stand: 19.06.2003)	Belastungsdaten
WLM_Zeit	Ergebnis der Berechnungen pro Zeitschicht (WLM-Berechnung). Originalanamnesen (HVBG) vom 26.06.2003, Berechnungsprogramm BBG (Stand: 19.06.2003)	Belastungsdaten

Beschreibung der einzelnen Tabellen

Stammdaten

Stammdaten*

Mit dieser Tabelle kann der laufenden Studiennummer die Sektionsnummer aus dem Sektionsarchiv zugeordnet werden, wenn die Datenbank *uranzuordn.mdb* zur Verfügung steht.

Feldname	Feld-daten-typ	Feld-größe	Beschreibung
StdNr	Integer	2	Laufende Studiennummer
Sekspezial	Long Integer	4	Sektionsnummer als 6-stellige Zahl im Format (Jahr, laufende Nummer viertellig) jj0xxx Pathologie Stollberg jj1xxx Pathologie Stollberg jj3xxx Pathologie Aue jj5xxx Pathologie Chemnitz jj6xxx Pathologie Dresden jj7xxx Pathologie Gera jj8xxx Pathologie Plauen
Seknr	Text	255	Sektionsnummer wie im Sektionsprotokoll mit / (z.B. 1/57)
Nachname	Text	30	Nachname
Vorname	Text	30	Vorname
Geschlecht	Text	1	m männlich w weiblich leer unbekannt
Gebdat	Datum	8	Geburtsdatum TT.MM.JJJJ (mit Nullen)
Toddat	Datum	8	Todesdatum TT.MM.JJJJ (mit Nullen)

* nicht auf der CD ausgeliefert

AuswStamm

Die Tabelle enthält die Grunddaten der Stammdaten-Tabelle in anonymer Form sowie weitere Informationen zur Wismuttätigkeit, die nicht in den Arbeitsanamnesen enthalten sind sowie für die Auswertung erforderliche aus den Sektionsprotokollen und der Referenzpathologie zusammengefasste Informationen.

Feldname	Feld- daten- typ	Feld- größe	Beschreibung
StdNr	Integer	2	Laufende Studiennummer
Gebdat	Datum	8	Geburtsdatum TT.MM.JJJJ (mit Nullen)
Toddat	Datum	8	Todesdatum TT.MM.JJJJ (mit Nullen)
SekdatJN	Text	1	j, falls Todesdatum unbekannt und für Berechnungen das Sektionsdatum als Todesdatum verwendet wurde
Geschlecht	Integer	2	1 = männlich, 2 = weiblich, 0 = unbekannt, leer = nicht aus Stollberg stammende Fälle
Pathologie	Text	1	S=Stollberg, D=Dresden, G=Gera, P=Plauen, A=Aue, C=Chemnitz
Lungentumor	Integer	2	0 = nein, 1 = ja, -1 = Todesursache fehlt Lungentumor: <i>ICD 9 162</i> Nach Befund Autopsie ohne Berücksichtigung, ob es sich um die direkte Todesursache oder eine begleitende Krankheit handelt
LutuLeichenschau	Integer	2	0 = nein, 1 = ja, -1 = Todesursache fehlt Lungentumor: <i>ICD 9 162</i> Nach Befund Leichenschau ohne Berücksichtigung, ob es sich um die direkte Todesursache oder eine begleitende Krankheit handelt
Silikose	Integer	2	0 = nein, 1 = ja, -1 = Todesursache fehlt Silikose: <i>ICD 9 500, 502-505</i> Nach Befund Autopsie ohne Berücksichtigung, ob es sich um die direkte Todesursache oder eine begleitende Krankheit handelt
Tumor	Integer	2	0 = nein, 1 = ja, -1 = Todesursache fehlt Tumor: <i>ICD 9 140 – 208</i> Nach Befund Autopsie ohne Berücksichtigung, ob es sich um die direkte Todesursache oder eine begleitende Krankheit handelt
Unfall	Integer	2	1: falls in Leichenschau oder Sektion bei der direkt zum Tode führenden Krankheit oder den vorangegangenen Ursachen ICD 9: 800 – 995 codiert ist.

Feldname	Feld- daten- typ	Feld- größe	Beschreibung
ICDVersion	Integer	2	8 = Originalcodierung mit ICD 8 (1970 – 1978) 9 = Originalcodierung mit ICD 9 (ab 1979 und Nachcodierung der nicht codierten Sektionsprotokolle 1957 – 1969)
KollektivAusw	Text	15	Bezeichnung der 3 Auswertekollektive: Nicht-Wismut, WLM 0, WLM >0
KollektivZahl	Integer	2	Bezeichnung der 3 Auswertekollektive: 1, 2, 3
Wismut	Integer	2	1 = Wismutbeschäftigung; 0 = keine Wismutbeschäftigung bekannt nach Abgleich mit HVBG-Daten, Personaldaten der Wismut, Röntgenkartei des Silikosearchivs
Anamnese	Text	1	J = Anamnese mit WLM-Berechnung; F = Anamnese mit fehlerhafter Berechnung oder fehlerhafte Anamnese; N = keine Anamnese
ErstesRoentgenjahr	Integer	2	Angaben Röntgenkartei Jahr des ersten Röntgendatums (zweistellig)
LetztesRoentgenjahr	Integer	2	Angaben Röntgenkartei Jahr des letzten Röntgendatums (zweistellig)
Staubjahre	Integer	2	Angaben Röntgenkartei Anzahl Staubjahre Wismut
Kohlejahre	Integer	2	Angaben Röntgenkartei >0: Anzahl Jahre Tätigkeit im Kohlebergbau vor Beginn der Wismuttätigkeit laut Angabe des Beschäftigten
BergbauWismuttaetigkeit	Integer	2	Überprüfung von Fällen, bei denen keine Wismutbeschäftigung bekannt war, für Forschungsprojekt 4281 2 = Bergbautätigkeit; 3 = Wismut im Sektionsprotokoll erwähnt
BemerkungBergbau	Text	255	Erläuterung zur Bergbautätigkeit im Sektionsprotokoll
RaucherJN	Integer	2	Zusammenfassung der Information aus der Tabelle RAUCHEN: 0 = Nichtraucher (zu allen Zeiträumen immer Nichtraucher angegeben) 1 = Raucher (mindestens in einem Zeitraum eine der 5 Raucherkategorien) 9 = keine Angaben leer = Person nicht in Raucherdatei des HVBG
HVBGnr	Double	8	HVBG Belastungsdaten: ZeBWis Ordnungsbegriff Aktenzeichen

Feldname	Feld- daten- typ	Feld- größe	Beschreibung
BfSnr	Long Integer	4	Datenabgleich mit BfS-Studie
Hollsteinfall	Text	1	1: Publikation in "Carcinogenesis" 1997 (50 Fälle); 2: Publikation in "British Journal of Cancer", Yang et al. (46 Fälle); 3: in beiden Publikationen
Nioshfall	Text	1	Kooperation mit NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health, USA) 1 oder 2: 1. bzw. 2. Lieferung von Material
Geburtsjahr	Integer	2	Jahr der Geburt (vierstellig)
Todesjahr	Integer	2	Jahr des Todes (vierstellig)
AlterTod	Single	4	Alter bei Tod, 1 Nachkommastelle -1 = Geburtsdatum fehlt
Refpath3	Integer	2	3 = Fall mit Lungentumor wurde von 3 Referenzpathologen begutachtet
Rp3typ	Text	20	Lungentumortyp übereinstimmend bei allen 3 Referenzpathologen (nur bei Fällen, die von 3 Pathologen beurteilt wurden, auch Fälle, die nicht RP2auswFlag = 1 haben) Adeno Ca Adenosquam. Grosszeller keine 3 (Beurteilung nur bei 2 von 3 Pathologen identisch oder bei allen 3 Pathologen unterschiedl.) Kleinzeller Platteneipi Sonstige unklar/kein
RP2typ	Text	20	Lungentumortyp übereinstimmend bei mind. 2 von 3 Referenzpathologen (nur bei Fällen, die von 3 Pathologen beurteilt wurden, auch Fälle, die nicht RP2auswFlag = 1 haben) Adeno Ca Adenosquam. Grosszeller keine 2 (Beurteilung aller 3 Pathologen unterschiedlich) Kleinzeller Platteneipi Sonstige unklar/kein

Feldname	Feld- daten- typ	Feld- größe	Beschreibung
RP2Kleinz	Text	20	RP2typ unterteilt nach Kleinzeller / nicht Kleinzeller K = Kleinzeller nK = kein Kleinzeller (Adeno-Ca, Plattenepithel-Ca, adenosqamös, Grosszeller)
RP2auswFlag	Integer	2	1 = Fall aus den Auswertekollektiven, der für die Auswertung der Referenzpathologie herangezogen wurde, wobei mind. 2 Pathologen übereingestimmt haben
RP2auswTyp	Text	20	Lungentumortyp – führender Tumortyp – (mit Adeno Ca, Plattenepi. Ca oder Kleinzelligem Ca) bei den Fällen mit 1 bei RP2auswFlag
RP2auswKleinz	Text	20	Kleinzeller / nicht Kleinzeller bei den Fällen mit 1 bei RP2auswFlag K = Kleinzeller nK = kein Kleinzeller (Adeno- oder Plattenepithel-Ca)
OrganmaterialVorhanden	Text	1	j, falls formalinfixiertes oder eingefrorenes Organmaterial vorhanden ist
LungeJN	Text	1	j, falls formalinfixiertes oder eingefrorenes Lungengewebe vorhanden ist
andereOrganeJN	Text	1	j, falls formalinfixiertes oder eingefrorenes Gewebe anderer Organe als Lunge vorhanden ist
EingefrorenesMaterial	Text	1	j, falls eingefrorenes Material vorhanden ist

Todesursachen

ICD8ICD9Umsetztabelle

Für eine einheitliche Auswertung der Studie wurden die nach ICD 8 codierten Diagnosen nach dem Vorschlag der World Health Organization (WHO World Health Organization 1984) umcodiert. Dies wurde mit Hilfe eines im Rahmen des Projekts erstellten Programms durchgeführt und in der Tabelle *TodursICD9* gespeichert. Die Tabelle enthält die entsprechende Umsetzliste.

Feldname	Feld-daten-typ	Feld-größe	Beschreibung
ICD8	Text	20	Original ICD8 Codierung
Anzahl	Integer	2	Häufigkeit der jeweiligen ICD8 Codierung
ICD9	Text	30	Der ICD8 entsprechende ICD9 Code +: ICD8 wird in zwei ICD9 Codes umgesetzt
Bemerkung	Text	255	Erläuterungen zur Umsetzung einzelner ICD8 Codes

TodursICD9 (nur Fälle aus dem Archiv der Pathologie Stollberg)

Todesursachen (ICD 9) aller Sektionsfälle aus dem Archiv Stollberg. Nach Umsetzung ICD 8 auf ICD9 bzw. Nachcodierung der nicht codierten Sektionsdiagnosen vor 1970 unter Benutzung der Tabelle *TodursOriginal*.

Erläuterung zu den Feldnamen

L: Feststellung bei der Leichenschau

A: Ergebnis der Autopsie

E: Zusatzklassifikation der äußeren Ursachen bei Verletzungen und Vergiftungen

V: Zusatzklassifikation für Faktoren, die den Gesundheitszustand und die Inanspruchnahme von Einrichtungen des Gesundheitswesens beeinflussen

M: Ergebnis der Histologie

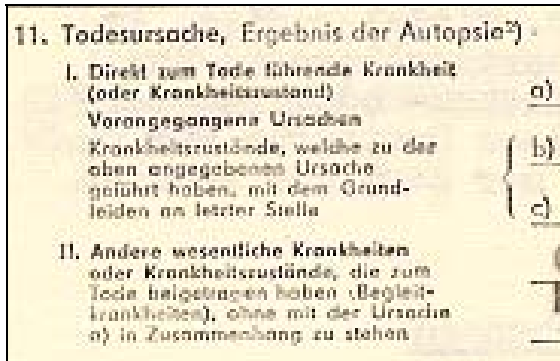
a: direkt zum Tode führende Krankheit oder Krankheitszustand.

b und **c:** Vorangegangene Ursachen. Krankheitszustände, welche zu der bei a angegebenen Ursache geführt haben, mit dem Grundleiden an letzter Stelle.

a, b und **c** sind im Sektionsprotokoll so bezeichnet.

d bis **f:** Andere wesentliche Krankheiten oder Krankheitszustände, die zum Tode beigetragen haben (Begleitkrankheiten), ohne mit der Ursache **a**) in Zusammenhang zu stehen (Bezeichnung fortgeführt, ohne im Sektionsprotokoll so bezeichnet zu sein).

(zu **a** bis **f:** **1** und **2** sind ausgefüllt, wenn zwei gleichwertige ICD-Codes im Protokoll nebeneinander aufgeführt sind).



Feldname	Feld- daten- typ	Feld- größe	Beschreibung
StdNr	Integer	2	Laufende Studiennummer
La1	Text	5	direkt zum Tode führende Krankheit
La2	Text	5	"
Lb1	Text	5	Vorangegangene Ursachen
Lb2	Text	5	"
Lc1	Text	5	Vorangegangene Ursachen
Lc2	Text	5	"
Ld1	Text	5	Begleitkrankheiten
Ld2	Text	5	"
Le1	Text	5	"
Le2	Text	5	"
Lf1	Text	5	"
Lf2	Text	5	"
Lg1	Text	5	"
Lg2	Text	5	"
Aa1	Text	5	direkt zum Tode führende Krankheit
Aa2	Text	5	"
Ab1	Text	5	Vorangegangene Ursachen
Ab2	Text	5	"
Ac1	Text	5	Vorangegangene Ursachen
Ac2	Text	5	"
Ad1	Text	5	Begleitkrankheiten
Ad2	Text	5	"
Ae1	Text	5	"
Ae2	Text	5	"
Af1	Text	5	"
Af2	Text	5	"
Ag1	Text	5	"
Ag2	Text	5	"
ELa1	Text	1	E oder V beim jeweils angegebenen Feld
ELb1	Text	1	"
ELc1	Text	1	"
ELd1	Text	1	"
ELe1	Text	1	"
ELf1	Text	1	"
ELg1	Text	1	"
EAA1	Text	1	"

Feldname	Feld-daten-typ	Feld-größe	Beschreibung
EAb1	Text	1	"
EAc1	Text	1	"
EAd1	Text	1	"
E Ae1	Text	1	"
E Af1	Text	1	"
E Ag1	Text	1	"
M1	Text	6	Ergebnis der Histologie
M2	Text	6	"
M3	Text	6	"

TodursOriginal (Fälle Archiv Pathologie Stollberg und anderer Pathologien)

Original-Codierung der Todesursachen aller Sektionsfälle (Archiv Stollberg und andere Institute für Pathologie). Die nicht codierten Sektionsdiagnosen 1957 – 1969 wurden nach ICD 9 nachcodiert; 1970 – 1978: ICD 8; ab 1979: ICD 9

In dieser Tabelle sind auch die bekannten Todesursachen der nicht aus dem Archiv Stollberg stammenden Fälle gespeichert.

Erläuterungen zu den Feldnamen siehe 0

Feldname	Feld-daten-typ	Feld-größe	Beschreibung
StdNr	Integer	2	Laufende Studiennummer
La1	Text	5	
La2	Text	5	
Lb1	Text	5	
Lb2	Text	5	
Lc1	Text	5	
Lc2	Text	5	
Ld1	Text	5	
Ld2	Text	5	
Le1	Text	5	
Le2	Text	5	
Lf1	Text	5	
Lf2	Text	5	
Lg1	Text	5	
Lg2	Text	5	
Aa1	Text	5	
Aa2	Text	5	
Ab1	Text	5	
Ab2	Text	5	
Ac1	Text	5	
Ac2	Text	5	
Ad1	Text	5	
Ad2	Text	5	
Ae1	Text	5	

Feldname	Feld- daten- typ	Feld- größe	Beschreibung
Ae2	Text	5	
Af1	Text	5	
Af2	Text	5	
Ag1	Text	5	
Ag2	Text	5	
ELa1	Text	1	
ELb1	Text	1	
ELc1	Text	1	
ELd1	Text	1	
ELe1	Text	1	
ELf1	Text	1	
ELg1	Text	1	
Ea1	Text	1	
EAb1	Text	1	
EAc1	Text	1	
EAd1	Text	1	
E Ae1	Text	1	
E Af1	Text	1	
E Ag1	Text	1	
M1	Text	6	
M2	Text	6	
M3	Text	6	

Messwerte

Messwerte_Lunge_NAA

Ergebnisse der Messungen verschiedener Spurenelemente und Schadstoffe des Grubenmilieus mit Neutronenaktivierungsanalyse (NAA) im Lungengewebe (Fälle mit vorhandenem formalinfixierten Lungenmaterial bzw. mit formalinfixierten ganzen Lungen).

Feldname	Feld-daten-typ	Feld-größe	Beschreibung
StdNr	Integer	2	Laufende Studiennummer
Th	Double	8	Thorium (ng/g _{tr})
U	Double	8	Uran (ng/g _{tr})
Cr	Double	8	Chrom (µg/g _{tr})
Co	Double	8	Kobalt (ng/g _{tr})
Zn	Double	8	Zink (µg/g _{tr})
As	Double	8	Arsen (µg/g _{tr})
Se	Double	8	Selen (µg/g _{tr})
Rb	Double	8	Rubidium (µg/g _{tr})
Sb	Double	8	Antimon (ng/g _{tr})
Sc	Double	8	Scandium (ng/g _{tr})

Die Tabellen Messwerte_Lunge_ICPMS, Messwerte_Leber_ICPMS und Messwerte_LK_ICPMS werden nach Freigabe des Forschungsberichts 4281 für weitere 224 Fälle nachgeliefert.

Lungentumoren und Referenzpathologie

InfoLutuLokalisation

Erfassung der Lokalisation der Lungentumoren aus dem Text des Sektionsberichts

Feldname	Feld- daten- typ	Feld- größe	Beschreibung
StdNr	Integer	2	Laufende Studiennummer
rechts	Text	2	P eripher / R esektion / St ammbronchus / Pl eura / Be strahlung / o hne Angabe / N arbenkarzinom / Su bsegmentbronchus / Z entral
ROL	Text	2	B ronchus / H auptbronchus / P eripher / R esektion / Se gmentbronchus / Be strahlung / o hne Angabe / N arbenkarzinom / Su bsegmentbronchus / Z entral
RML	Text	2	siehe ROL
RUL	Text	2	siehe ROL
links	Text	2	Siehe rechts
LOL	Text	2	siehe ROL
LUL	Text	2	siehe ROL
unbekannt	Text	2	Seite und Lungenlappen nicht angegeben. P eripher / R esektion / o hne Angabe / N arbenkarzinom / T rachea
JahrResektion	Integer	2	99 = unbekannt. Feld ausgefüllt bei Vorbehandlung durch Resektion oder Bestrahlung. Jahreszahl 2stellig oder 4stellig
LokalisationsKlasse	Text	20	Auswertefeld: nur ausgefüllt bei Auswertefällen Kollektiv 1, 2, 3 und Lungentumor ja <u>Werte:</u> nur rechts (nur in einem oder mehreren rechten Lappen), nur links (nur in einem oder mehreren linken Lappen), beide (Angaben in rechten und linken Lappen), o.A. (ohne Angabe), Trachea

ReferenzLebertumoren

Die Tabelle enthält die Daten des Erfassungsbogen für die Referenzpathologie der Lebertumoren.

Feldname	Feld- daten- typ	Feld- größe	Beschreibung
StdNr	Integer	2	Laufende Studiennummer
LebertumorJaNein	Integer	2	Lebertumor laut Sektion ICD 155
LebertumorPrimaer	Text	15	Ist der Tumor in der Leber ein primärer Tumor?
PrimaerWahrscheinlich	Text	50	Andererer Primärtumor, z.B. Lungentumor, falls es kein primärer Lebertumor ist:
Tumorhistologie	Text	50	<u>Histologie des Lebertumors</u> <ul style="list-style-type: none"> • Adenom • Angiosarkom • Cholangiozelluläres Karzinom • Hepatozelluläres Karzinom • Keine Tumorpräparate • Metastase in der Leber • sonstige • unklar
SonstigeTumorhistologie	Text	50	Freitext bei Angabe von „sonstige“ bei Tumorhistologie
MetastasenDesLebertumors	Text	15	Gibt es Metastasen des Lebertumors? <ul style="list-style-type: none"> • ja • nein • unklar • keine Angabe
MetastaseArt	Text	50	Metastasenorgan
MetLunge	Boolean	1	Metastase Lunge
MetKnoch	Boolean	1	Metastase Knochen
MetHerz	Boolean	1	Metastase Herz
MetGehirn	Boolean	1	Metastase Gehirn
MetNiere	Boolean	1	Metastase Niere
MetNNiere	Boolean	1	Metastase Nebenniere
MetLymphkn	Boolean	1	Metastase Lymphknoten
MetSonst	Boolean	1	Metastase sonstige
SonstigeMetastase	Text	50	Freitext bei „sonstige“ Metastasen
Leberzirrhose	Text	15	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein • unklar • keine Angabe
Leberfibrose	Text	15	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein • unklar • keine Angabe

Feldname	Feld- daten- typ	Feld- größe	Beschreibung
Leberzellverfettung	Text	15	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein • unklar • keine Angabe
Hepatitis	Text	15	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein • unklar • keine Angabe
Aetiologie	Text	50	<u>Ätiologie des Lebertumors</u> Freitext oder unklar
Speichersubstanzen	Text	15	<u>Sind Speichersubstanzen vorhanden?</u> <ul style="list-style-type: none"> • ja • nein • unklar
UebereinstimmungAutopsie	Text	15	Stimmt die referenzpathologische Beurteilung mit dem Ergebnis der Sektion überein?
Abweichung	Text	100	Kommentar, falls Abweichung von der Sektion vorhanden
TumorfreesLebergewebe	Text	15	Ist tumorfrees Lebergewebe für analytische Untersuchungen vorhanden?
Anmerkungen	Memo	0	Allgemeine Bemerkungen und Angabe zu Speichersubstanzen
TumorhistKombi	Text	50	Bei Kombihistologie Angabe zur weiteren Histologie
aetioausw	Text	3	<u>Auswertefeld für Ätiologie: Zusammenfassung der Angaben aus „Aetiologie“</u> alk alkoholtoxisch cho cholangitisch hep hepatisch oa ohne Angabe pzi Pigmentzirrhose s sonstige u unklar

ReferenzLutu1

Die Tabelle enthält die Daten des Erfassungsbogens für die Referenzpathologie der Lungentumoren für den Referenzpathologen 1.

Feldname	Feld- daten- typ	Feld- größe	Beschreibung
StdNr	Integer	2	Laufende Studiennummer
KleinzelligesCa	Text	1	j falls zutreffend
PlattenepithelCa	Text	1	"
AdenoCa	Text	1	"
GrosszelligesCa	Text	1	"
AdenoaquamoesesCa	Text	1	"
NSCLC	Text	1	"
AnderesCa	Text	30	Freitext
Doppeltumor	Text	1	j falls zutreffend
Unklar	Text	1	"
KeinBronchialCa	Text	1	"
MesotheliomJN	Text	1	"
Primaertumor	Text	30	Freitext (falls nicht als Lungentumor beurteilt)
zusaetzlicherPrimaertumor	Text	30	Freitext (außer dem Lungentumor)
zuwenigSchnitte	Text	1	j falls zutreffend
KoKleinzelligesCa	Text	1	j falls zutreffend (dominanter Typ bei Kombinationstumoren)
KoPlattenepithelCa	Text	1	"
KoAdenoCa	Text	1	"
KoGrosszelligesCa	Text	1	"
KoAnderesCa	Text	30	"
KoKeineFestlegung	Text	1	"
Metastasen	Text	1	j ja n nein b nicht beurteilbar
KnochenMet	Text	1	j falls zutreffend
LeberMet	Text	1	"
HerzMet	Text	1	"
GehirnMet	Text	1	"
NierenMet	Text	1	"
LymphknotenMet	Text	1	"
NebenniereMet	Text	1	j falls zutreffend
LokSonstigeMet	Text	30	Freitext bei weiteren Metastasen
LokSonst1Met	Text	30	Freitext bei weiteren Metastasen
LokSonst2Met	Text	30	Freitext bei weiteren Metastasen
SilikoseJN	Text	1	j ja n nein b nicht beurteilbar
SiliNurLymphknoten	Text	1	j falls zutreffend
Tuberkulose	Text	1	j ja n nein b nicht beurteilbar

Feldname	Feld- daten- typ	Feld- größe	Beschreibung
Bemerkung	Text	1	j falls vorhanden. Text muss im Originalbogen nachgelesen werden.
FehlerAusw	Text	1	0 kein Fehler, Angaben zum histologischer Typ liegen für Auswertung vor 1 fehlerhafte oder unvollständige Angaben, nicht in die Auswertung übernommen
TypAusw	Text	8	k kleinzellig p Plattenepithel a AdenoCa g grosszellig b anderes q adenosquamös c NSCLC u unklar w zu wenig Schnitte m Mesotheliom n kein Lungentumor und Kombinationen bei Doppeltumoren (z.B. kp)
ZusatzTypAusw	Text	1	k Kombitumor d Doppeltumor e Einzeltumor n kein Tumor m Mesotheliom u unklar w zu wenig Schnitte
HistologieTyp	Text	1	K kleinzellig B nicht kleinzellig (Plattenepithel / Adeno / grosszellig / adenosquamoses / NSCLC) C anderes Bronchial-Ca / Doppeltumor N kein Bronchial-Ca / Mesotheliom U unklar / nicht klassifizierbar / zu wenig oder keine Lungenschnitte

ReferenzLutu2

Die Tabelle enthält die Daten des Erfassungsbogens für die Referenzpathologie der Lungentumoren für den Referenzpathologen 2.

Feldbeschreibung siehe Tabelle *ReferenzLutu1*

Feldname	Feld- daten- typ	Feld- größe	Beschreibung
StdNr	Integer	2	Laufende Studiennummer
KleinzelligesCa	Text	1	
PlattenepithelCa	Text	1	
AdenoCa	Text	1	
GrosszelligesCa	Text	1	
AdenoaquamoesesCa	Text	1	
NSCLC	Text	1	
AnderesCa	Text	30	
Doppeltumor	Text	1	
Unklar	Text	1	
KeinBronchialCa	Text	1	
MesotheliomJN	Text	1	
Primaertumor	Text	30	
zusaetzlicherPrimaertumor	Text	30	
zuwenigSchnitte	Text	1	
KoKleinzelligesCa	Text	1	
KoPlattenepithelCa	Text	1	
KoAdenoCa	Text	1	
KoGrosszelligesCa	Text	1	
KoAnderesCa	Text	30	
KoKeineFestlegung	Text	1	
Metastasen	Text	1	
KnochenMet	Text	1	
LeberMet	Text	1	
HerzMet	Text	1	
GehirnMet	Text	1	
NierenMet	Text	1	
LymphknotenMet	Text	1	
NebenniereMet	Text	1	
LokSonstigeMet	Text	30	
LokSonst1Met	Text	30	
LokSonst2Met	Text	30	
SilikoseJN	Text	1	
SiliNurLymphknoten	Text	1	
Tuberkulose	Text	1	
Bemerkung	Text	1	
FehlerAusw	Text	1	
HistologieTypAusw	Text	1	
TypAusw	Text	8	
ZusatzTypAusw	Text	1	
HistologieTyp	Text	1	

ReferenzLutu3

Die Tabelle enthält die Daten des Erfassungsbogens für die Referenzpathologie der Lungentumoren für den Referenzpathologen 3.

Feldbeschreibung siehe Tabelle *ReferenzLutu1*

Feldname	Feld- daten- typ	Feld- größe	Beschreibung
StdNr	Integer	2	Laufende Studiennummer
KleinzelligesCa	Text	1	
PlattenepithelCa	Text	1	
AdenoCa	Text	1	
GrosszelligesCa	Text	1	
AdenoaquamoesesCa	Text	1	
NSCLC	Text	1	
AnderesCa	Text	30	
Doppeltumor	Text	1	
Unklar	Text	1	
KeinBronchialCa	Text	1	
MesotheliomJN	Text	1	
Primaertumor	Text	30	
zusatzlicherPrimaertumor	Text	30	
zuwenigSchnitte	Text	1	
KoKleinzelligesCa	Text	1	
KoPlattenepithelCa	Text	1	
KoAdenoCa	Text	1	
KoGrosszelligesCa	Text	1	
KoAnderesCa	Text	30	
KoKeineFestlegung	Text	1	
Metastasen	Text	1	
KnochenMet	Text	1	
LeberMet	Text	1	
HerzMet	Text	1	
GehirnMet	Text	1	
NierenMet	Text	1	
LymphknotenMet	Text	1	
NebenniereMet	Text	1	
LokSonstigeMet	Text	30	
LokSonst1Met	Text	30	
LokSonst2Met	Text	30	
SilikoseJN	Text	1	
SiliNurLymphknoten	Text	1	
Tuberkulose	Text	1	
Bemerkung	Text	1	
FehlerAusw	Text	1	
HistologieTypAusw	Text	1	
TypAusw	Text	8	
ZusatzTypAusw	Text	1	
HistologieTyp	Text	1	

Belastungsdaten

AuswBelast

Die Tabelle enthält für die Auswertung benötigte Informationen, die aus den verschiedenen Tabellen der Berufsanamnesen übernommen bzw. verdichtet wurden.

Feldname	Feld-daten-typ	Feld-größe	Beschreibung
StdNr	Integer	2	Laufende Studiennummer
WLM	Double	8	WLM aus der Tabelle WLM
Alpha	Double	8	Langlebige Radionuklide (kBq ²³⁸ U) Entspricht <u>Alpha</u> aus der Tabelle WLM (kBq h m ⁻³ multipliziert mit der Atemrate des Hauers – 1,32 m ³ h ⁻¹)
Gamma	Double	8	Gamma aus der Tabelle WLM
beginnwismut	Datum	8	Beginn der Wismutbeschäftigung (aus Tabelle BERUF)
endewismut	Datum	8	Ende der Wismutbeschäftigung (aus Tabelle BERUF)
beginnexpo_of	Datum	8	Beginn der Exposition (erstes Datum mit Angabe einer Belastung aus Tabelle WLM_Zeit – WLM und/oder Alpha)
endeexpo_of	Datum	8	Ende Exposition (letztes Datum mit einer Belastung aus Tabelle WLM_Zeit – WLM und/oder Alpha)
tageu	Double	8	Anzahl der Tage mit Kennzeichnung „U“ in Tabelle WLM_Zeit Feld O_U (-9 bei WLM/Alpha nicht berücksichtigt)
tageo	Double	8	Anzahl der Tage mit Kennzeichnung „O“ in Tabelle WLM_Zeit Feld O_U (-9 bei WLM/Alpha nicht berücksichtigt)
J1	Double	8	Summe der in Tabelle WLM_Zeit , Feld lfdSchlüssel mit „1“ gekennzeichneten Zeit in Jahren (2 Nachkommastellen)
J2	Double	8	Summe der in Tabelle WLM_Zeit , Feld lfdSchlüssel mit „2“ gekennzeichneten Zeit in Jahren (2 Nachkommastellen)
J3	Double	8	Summe der in Tabelle WLM_Zeit , Feld lfdSchlüssel mit „3“ gekennzeichneten Zeit in Jahren (2 Nachkommastellen)
J4	Double	8	Summe der in Tabelle WLM_Zeit , Feld lfdSchlüssel mit „4“ gekennzeichneten Zeit in Jahren (2 Nachkommastellen)
J5	Double	8	Summe der in Tabelle WLM_Zeit , Feld lfdSchlüssel mit „5“ gekennzeichneten Zeit in Jahren (2 Nachkommastellen)
J9	Double	8	Summe der in Tabelle WLM_Zeit , Feld lfdSchlüssel mit „7“ oder „8“ gekenn- zeichneten Zeit in Jahren (2 Nachkomma- stellen)

Feldname	Feld- daten- typ	Feld- größe	Beschreibung
sath	Long Integer	4	Beschäftigung in Sachsen oder/und Thüringen 0 nicht zuzuordnen 1 nur Sachsen 2 nur Thüringen 3 Sachsen und Thüringen
TageArsenK10	Double	8	Anzahl der Tage mit Arsenfaktor 0 aus der Tabelle WLM_Zeit , also ohne Arsenbelastung
TageArsenK11	Double	8	Anzahl der Tage mit Arsenfaktor 1 (bei Belastung, d.h. Taetigkeitsfaktor_Alpha >0; TageGesamt aus Tabelle WLM_Zeit)
ArsenK11Belast	Double	8	Multiplikation der Anzahl der Tage mit Arsenfaktor 1 mit Taetigkeits- faktor_Alpha, anschließend summiert (Taetigkeitsfaktor_Alpha >0 und TageGesamt aus Tabelle WLM_Zeit)
TageArsenK2	Double	8	Anzahl der Tage mit Arsenfaktor 2
ArsenK12 Belast	Double	8	<i>Siehe ArsenK11Belast</i>
TageArsenK13	Double	8	Anzahl der Tage mit Arsenfaktor 3
ArsenK13 Belast	Double	8	<i>Siehe ArsenK11Belast</i>
wlm_46_50	Double	8	WLM in den Jahren 1946 - 1950
alpha_46_50	Double	8	Alpha in den Jahren 1946 - 1950
gamma_46_50	Double	8	Gamma in den Jahren 1946 - 1950
tage_46_50	Double	8	Anzahl der Tage mit Belastung in den Jahren 1946 - 1950
wlm_51_55	Double	8	WLM in den Jahren 1951 - 1955
alpha_51_55	Double	8	Alpha in den Jahren 1951 - 1955
gamma_51_55	Double	8	Gamma in den Jahren 1951 - 1955
tage_51_55	Double	8	Anzahl der Tage mit Belastung in den Jahren 1951 - 1955
wlm_56_60	Double	8	WLM in den Jahren 1956 - 1960
alpha_56_60	Double	8	Alpha in den Jahren 1956 - 1960
gamma_56_60	Double	8	Gamma in den Jahren 1956 - 1960
tage_56_60	Double	8	Anzahl der Tage mit Belastung in den Jahren 1956 - 1960
wlm_61_65	Double	8	WLM in den Jahren 1961 - 1965
alpha_61_65	Double	8	Alpha in den Jahren 1961 - 1965
gamma_61_65	Double	8	Gamma in den Jahren 1961 - 1965
tage_61_65	Double	8	Anzahl der Tage mit Belastung in den Jahren 1961 - 1965
wlm_66_70	Double	8	WLM in den Jahren 1966 - 1970
alpha_66_70	Double	8	Alpha in den Jahren 1966 - 1970
gamma_66_70	Double	8	Gamma in den Jahren 1966 - 1970
tage_66_70	Double	8	Anzahl der Tage mit Belastung in den Jahren 1966 - 1970
wlm_ab71	Double	8	WLM in den Jahren ab 1971

Feldname	Feld- daten- typ	Feld- größe	Beschreibung
alpha_ab71	Double	8	Alpha in den Jahren ab 1971
gamma_ab71	Double	8	Gamma in den Jahren ab 1971
tage_ab71	Double	8	Anzahl der Tage mit Belastung in den Jahren ab 1971
wisbegjahr	Integer	2	Jahr des Beschäftigungsbeginns
alterwisbeg	Double	8	Alter bei Beschäftigungsbeginn
alterwisend	Double	8	Alter bei Beschäftigungsende
alterexpbeg	Double	8	Alter bei Expositionsbeginn
alterexpend	Double	8	Alter bei Expositionsende
expobegjahr	Integer	2	Jahr des Expositionsbeginns
wisendjahr	Integer	2	Jahr des Beschäftigungsendes
expoendjahr	Integer	2	Jahr des Expositionsendes
wisdauer	Double	8	Dauer der Beschäftigung (Jahre)
expdauer	Double	8	Dauer der Exposition (Jahre)
wislatenz	Double	8	Zeitraum Ende Beschäftigung – Tod (Jahre)
expolatenz	Double	8	Zeitraum Ende Exposition – Tod (Jahre)
wisbeglatenz	Double	8	Zeitraum Beginn Beschäftigung – Tod (Jahre)
expobeglatenz	Double	8	Zeitraum Beginn Exposition – Tod (Jahre)
gebjahrcat	Integer	2	Geburtsjahrkategorie für die Auswertefälle 1 <1890 2 1890 - 1894 3 1895 - 1899 4 1900 - 1904 5 1905 - 1909 6 1910 - 1914 7 1915 - 1919 8 1920 - 1924 9 1925 - 1929 10 1930 - 1934 11 1935 - 1939 12 >=1940
todjahrcat	Integer	2	Todesjahrkategorie für die Auswertefälle 1 <1960 2 1960 - 1964 3 1965 - 1969 4 1970 - 1974 5 1975 - 1979 6 1980 - 1984 7 1985 - 1989 8 1990

BERUF

Die Tabelle enthält die Zeiträume der Arbeitsanamnesen mit Tätigkeiten und Arbeitsorten (original HVBG)

Erläuterung siehe „Dokumentation zum Programm ANA_UMS“ (HVBG)

Feldname	Feld-daten-typ	Feld-größe	Beschreibung
StdNr	Integer	2	Laufende Studiennummer
ORD BEGR	Double	8	<i>Original HVBG</i>
B VON	Datum	8	<i>Original HVBG</i>
B BIS	Datum	8	<i>Original HVBG</i>
OBJEKT	Text	3	<i>Original HVBG</i>
SCHACHT	Text	10	<i>Original HVBG</i>
SCHACHTBEZ	Text	30	<i>Original HVBG</i>
TAETIG	Double	8	<i>Original HVBG</i>
ARBEITSORT	Double	8	<i>Original HVBG</i>

BerufUmgesetzt030701

Die Tabelle enthält die Ergebnisse des HVBG-Umsetzprogramms für die Tätigkeiten

Erläuterung siehe „Dokumentation zum Programm ANA_UMS“ (HVBG)

Feldname	Feld-daten-typ	Feld-größe	Beschreibung
StdNr	Integer	2	Laufende Studiennummer
ORD BEGR	Double	8	<i>Original Ergebnistabelle Umsetzprogramm</i>
B VON	Datum	8	<i>Original Ergebnistabelle Umsetzprogramm</i>
B BIS	Datum	8	<i>Original Ergebnistabelle Umsetzprogramm</i>
OBJEKT	Text	3	<i>Original Ergebnistabelle Umsetzprogramm</i>
SCHACHT	Text	10	<i>Original Ergebnistabelle Umsetzprogramm</i>
SCHACHTBEZ	Text	30	<i>Original Ergebnistabelle Umsetzprogramm</i>
TAETIG	Double	8	<i>Original Ergebnistabelle Umsetzprogramm</i>
ARBEITSORT	Double	8	<i>Original Ergebnistabelle Umsetzprogramm</i>
LOESCHKZ	Text	1	<i>Original Ergebnistabelle Umsetzprogramm</i>
BBG OBJ	Text	7	<i>Original Ergebnistabelle Umsetzprogramm</i>
BBG_TAET	Text	5	<i>Original Ergebnistabelle Umsetzprogramm</i>
BBG_O5U	Text	7	<i>Original Ergebnistabelle Umsetzprogramm</i>
BBG T5U	Text	5	<i>Original Ergebnistabelle Umsetzprogramm</i>
ORIG OBJ	Text	9	<i>Original Ergebnistabelle Umsetzprogramm</i>
OHNE BER	Text	1	<i>Original Ergebnistabelle Umsetzprogramm</i>
FEHLER	Text	1	<i>Original Ergebnistabelle Umsetzprogramm</i>

Fehler

Liste der Fehler beim Umsetzprogramm als Klartext

Erläuterung siehe Dokumentation zum Programm zur Berechnung der Belastung durch ionisierende Strahlung „Handbuch für die Jacobi-Datenbank“ (HVBG)

Feldname	Feld-daten-typ	Feld-größe	Beschreibung
FIndex	Long Integer	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
AZ	Text	50	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Datum	Datum	8	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Fehler	Text	255	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Fehler_Nr	Integer	2	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>

Objekt_Klartext

Liste der Objekte ergänzt um qualitative Angaben der Arsenbelastung sowie der Zuordnung des Objektes zu Sachsen oder Thüringen.

Erläuterung siehe Dokumentation zum Programm zur Berechnung der Belastung durch ionisierende Strahlung „Handbuch für die Jacobi-Datenbank“ (HVBG)

Feldname	Feld-daten-typ	Feld-größe	Beschreibung
Objekt	Text	6	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
s_Generation	Long Integer	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
s_GUID	GUID	16	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
s_Lineage	Binär-daten (Bitmap OLE-Objekt)	0	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Betriebsart	Text	1	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Klartext	Text	40	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Arsenklasse	Text	10	Qualitative Angabe der Arsenbelastung laut Bergbau-BG nn keine x schwach xx mittel xxx stark
Arsenfaktor	Integer	2	Arsenklasse als Zahlenwert 0 - 3
ThuerSachs	Text	10	Angaben der Bergbau-BG S Sachsen T Thüringen ST Sachsen und Thüringen

RAUCHEN

Rauchergewohnheiten – Originaldaten des HVBG (nicht für alle Wismutbeschäftigten vorhanden)

Feldname	Feld-daten-typ	Feld-größe	Beschreibung
StdNr	Integer	2	Laufende Studiennummer
ORDBG	Double	8	ZeBWis Ordnungsbegriff Aktenzeichen
JAHR	Double	8	Jahr der Rauchergewohnheit
KLASS	Text	1	Raucheranamnese laut Schlüssel: 0 – Nichtraucher 1 – seit mind. 1 Jahr Nichtraucher 2 – Gelegenheitsraucher 3 – ausschließlich Pfeifen-/Zigarrenraucher 4 – Zigarettenraucher seit weniger als 5 Jahren bzw. weniger als 10 tägl. 5 - Zigarettenraucher seit mind. 5 Jahren bzw. 10 Zigaretten und mehr tägl. 9 – keine Angaben verfügbar

Taetigkeiten_Klartext

Liste der Tätigkeiten im Klartext

Erläuterung siehe Dokumentation zum Programm zur Berechnung der Belastung durch ionisierende Strahlung „Handbuch für die Jacobi-Datenbank“ (HVBG)

Feldname	Feld-daten-typ	Feld-größe	Beschreibung
s_Generation	Long Integer	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
s_GUID	GUID	16	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
s_Lineage	Binär-daten (Bitmap OLE-Objekt)	0	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Taetigkeit	Text	5	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Klartext	Text	60	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>

WLM

Diese Tabelle enthält die Gesamtstrahlenbelastung für Radon und –folgeprodukte, für die langlebigen Radionuklide sowie für die Gammastahlung.

Erläuterung siehe Dokumentation zum Programm zur Berechnung der Belastung durch ionisierende Strahlung „Handbuch für die Jacobi-Datenbank“ (HVBG)

Feldname	Feld-daten-typ	Feld-größe	Beschreibung
StdNr	Integer	2	Laufende Studiennummer
ORDBG	Text	50	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
WLM	Double	8	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Alpha	Double	8	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i> Ohne Atemrate (kBq h m⁻³)
Gamma	Double	8	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Status	Boolean	1	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Fehler	Integer	2	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Datum	Datum	8	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
LRN_Aequi	Double	8	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Gamma_Aequi	Double	8	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Summe_Aequi	Double	8	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
HVBGnr	Double	8	ORDBG als Zahl

WLM_Fehl

Fehlzeiten – Ergebnistabelle des Berechnungsprogramms

Erläuterung siehe Dokumentation zum Programm zur Berechnung der Belastung durch ionisierende Strahlung „Handbuch für die Jacobi-Datenbank“ (HVBG)

Feldname	Feld-daten-typ	Feld-größe	Beschreibung
StdNr	Integer	2	Laufende Studiennummer
Ordbgzahl	Double	8	ORDBG als Zahl
ORDBG	Text	50	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Jahr	Long Integer	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Tage	Long Integer	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
WLM_Faktor	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
WLM_Wert	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
WLM_Ergeb	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Alpha_Faktor	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Alpha_Wert	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Alpha_Ergeb	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
LRN_Aequi	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Gamma_Faktor	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Gamma_Wert	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Gamma_Ergeb	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Gamma_Aequi	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Summe_Aequi	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>

WLM_Schi

Erläuterung siehe Dokumentation zum Programm zur Berechnung der Belastung durch ionisierende Strahlung „Handbuch für die Jacobi-Datenbank“ (HVBG)

Feldname	Feld- daten- typ	Feld- größe	Beschreibung
StdNr	Integer	2	Laufende Studiennummer
ORDBG	Text	50	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Jahr	Long Integer	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Tage	Long Integer	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
WLM_Faktor	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
WLM_Wert	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
WLM_Ergeb	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Alpha_Faktor	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Alpha_Wert	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Alpha_Ergeb	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
LRN_Aequi	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Gamma_Faktor	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Gamma_Wert	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Gamma_Ergeb	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Gamma_Aequi	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Summe_Aequi	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>

WLM_Zeit

Belastungsdaten nach Zeitschichten unterteilt – Ergebnistabelle des Berechnungsprogramms.

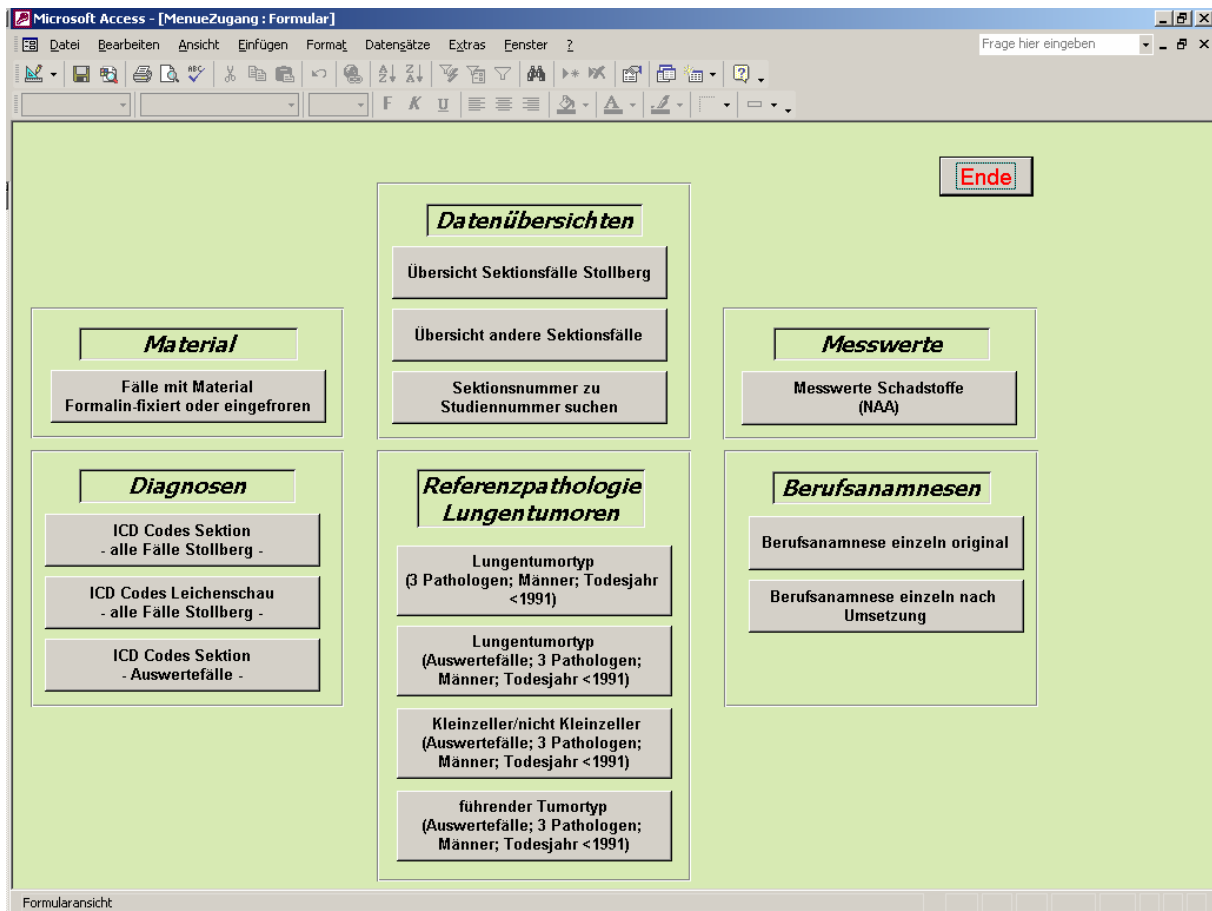
Gesamte Tätigkeitsdauer nach Jahresschichten unterteilt, bei Wechsel der Tätigkeit oder des Arbeitsorts auch mehrere Zeitschichten pro Jahr.

Erläuterung siehe Dokumentation zum Programm zur Berechnung der Belastung durch ionisierende Strahlung „Handbuch für die Jacobi-Datenbank“ (HVBG)

Feldname	Feld- daten- typ	Feld- größe	Beschreibung
StdNr	Integer	2	Laufende Studiennummer
Ordbgzahl	Double	8	ORDBG als Zahl
ORDBG	Text	50	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Taetigkeit	Text	50	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Objekt	Text	50	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Berechnung_vom	Datum	8	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Berechnung_bis	Datum	8	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Taetigkeitsfaktor_WLM	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Taetigkeitsfaktor_Alpha	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Taetigkeitsfaktor_Gamma	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
WLM_Jahr	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Alpha_Jahr	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Gamma_Jahr	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>

Feldname	Feld- daten- typ	Feld- größe	Beschreibung
Tag	Long Integer	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
O U	Text	50	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
lfdSchluessel	Long Integer	4	Schlüssel für Arbeitsort aus Tabelle BERUF übertragen <ol style="list-style-type: none"> 1 unter Tage (mehr als 50%) 2 Aufbereitung 3 Bergmännisch 4 Über Tage 5 Über Tage und unter Tage (bis 50%) 7 keine Lohnunterlagen zu finden 8 Unterlagen vernichtet
Ergeb_WLM	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Ergeb_LRN	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Ergeb_Gamma	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
LRN_Aequi	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Gamma_Aequi	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Summe_Aequi	Single	4	<i>Original Ergebnistabelle Berechnungsprogramm</i>
Arsenfaktor	Single	4	Arsenfaktor aus Tabelle Objekt_Klartext für das entsprechende Objekt (Hilfsfeld) Zahlenwert 0 - 3
ThuerSachs	Text	2	Arbeitsort in Thüringen oder Sachsen nach Tabelle Objekt_Klartext
WLM_Fehl	Single	4	aus Tabelle WLM_Fehl übertragen
Alpha_Fehl	Single	4	aus Tabelle WLM_Fehl übertragen
Gamma_Fehl	Single	4	aus Tabelle WLM_Fehl übertragen
WLM	Single	4	WLM mit Berücksichtigung der Fehlzeiten
Alpha	Single	4	Alpha mit Berücksichtigung der Fehlzeiten
Gamma	Single	4	Gamma mit Berücksichtigung der Fehlzeiten
Jahr	Integer	2	Jahr der Beschäftigung (Hilfsfeld)
Fehltage	Integer	2	aus Tabelle WLM_Fehl übertragen
TageGesamt	Integer	2	Gesamtzahl der Tage unter Berücksichtigung der Fehltage

Abfragen



Datenübersichten

Alle Sektionsfälle des Archivs Stollberg

Aufruf Befehlsschaltfläche

Übersicht Sektionsfälle Stollberg

Abfragename

Alle_Stollbergfaelle

Kurzbeschreibung

Abfrage ausgewählter Daten aller Datensätze der Stollberg-Fälle

Ergebnis

Liste mit Studiennummer, Geburts- und Todesdatum, Sterbealter, Geschlecht, Wismutzugehörigkeit, Information über das Vorliegen einer Berufsanamnese, Angabe des Auswertekollektivs bei den für den Abschlussbericht der Uranbergarbeiterstudie verwendeten Fällen, WLM, Alpha (kBq ^{238}U) und Gamma (mSv).

Weitere Sektionsfälle, die nicht aus dem Archiv Stollberg stammen

<i>Aufruf Befehlsschaltfläche</i>	Übersicht andere Sektionsfälle
<i>Abfragenname</i>	Nicht_Stollbergfaelle
<i>Kurzbeschreibung</i>	Abfrage ausgewählter Daten aller Datensätze der im Archiv vorhandenen Fälle, die nicht aus dem Institut für Pathologie Stollberg stammen.
<i>Ergebnis</i>	Liste mit Studiennummer, Geburts- und Todesdatum, Geschlecht, Wismutzugehörigkeit, Information über das Vorliegen einer Berufsanamnese, Angabe des Instituts für Pathologie

Sektionsnummer zu Studiennummer suchen



<i>Aufruf Befehlsschaltfläche</i>	Sektionsnummer zu Studiennummer suchen
<i>Abfragenname</i>	StammdatenSek
<i>Kurzbeschreibung</i>	<p>Im Formular wird zu der Studiennummer die entsprechende Sektionsnummer einschließlich Geburts- und Todesdatum, Geschlecht, Institut für Pathologie und Information, ob als Todesdatum das Sektionsdatum herangezogen wurde.</p> <p>Die Suchfunktion ist nur möglich, wenn die Verknüpfung zu Tabelle „Stammdaten“ aus der Datenbank uranzuordn.mdb besteht.</p> <p>Sonst erscheint die Fehlermeldung: <i>Die auf diesem Formular oder Bericht angegebene Datenherkunft ‚StammdatenSek‘ ist nicht vorhanden.</i></p>
<i>Ergebnis</i>	Anzeige der oben genannten Stammdaten im Formular

Suche nach einzelnen Diagnosen

Sektionsdiagnosen alle Fälle

<i>Aufruf Befehlsschaltfläche</i>	ICD Codes Sektion - alle Fälle Stollberg -
<i>Abfragenname</i>	Sektionsdiagnosen_alleFaelle
<i>Kurzbeschreibung</i>	Abfrage sucht alle Fälle, bei denen in den Sektionsdiagnosen der eingegebene ICD-Code bzw. die Codes im eingegebenen Bereich vorkommen. Bei der Abfrage werden alle Felder durchsucht (direkte Todesursachen und Begleitkrankheiten).

Beispiel

alle Lungentumoren	
von ICD 162	bis ICD 162.9
	

Die Abfrage sucht nur nach Fällen aus dem Archiv Stollberg.

Wichtig: bei „>= **Diagnose 1**“ dreistelligen Code eingeben (z.B. 038 statt 38)

Bei „<= **Diagnose 2**“ immer dreistelligen Code plus „.9“ eingeben, damit alle Zeichen (z.B. auch ?) nach dem Punkt mit berücksichtigt werden.

Ergebnis

Liste mit Studiennummer und allen Diagnosen (Leichenschau und Sektion) zu den gefundenen Fällen

Leichenschaudiagnosen alle Fälle

Aufruf Befehlsschaltfläche



Abfragename

Leichenschaudiag_alleFaelle

Kurzbeschreibung

Abfrage sucht alle Fälle, bei denen in den Leichenschaudiagnosen der eingegebene ICD-Code bzw. die Codes im eingegebenen Bereich vorkommen. Bei der Abfrage werden alle Felder durchsucht (direkte Todesursachen und Begleitkrankheiten).

Die Abfrage sucht nur nach Fällen aus dem Archiv Stollberg.

Wichtig: Die Leichenschaudiagnosen sind erst ab 1970 vorhanden!

Eingabe des ICD-Codes wie bei den Sektionsdiagnosen

Ergebnis

Liste mit Studiennummer und allen Diagnosen der Leichenschau zu den gefundenen Fällen

Sektionsdiagnosen der Auswertefälle

<i>Aufruf Befehlsschaltfläche</i>	ICD Codes Sektion - Auswertefälle -
<i>Abfragenname</i>	Sektionsdiagnosen_Auswertefaelle
<i>Kurzbeschreibung</i>	<p>Abfrage sucht aus den 19.271 Auswertefällen alle Fälle, bei denen in den Sektionsdiagnosen der eingegebene ICD-Code bzw. die Codes im eingegebenen Bereich vorkommen. Bei der Abfrage werden alle Felder durchsucht (direkte Todesursachen und Begleitkrankheiten), z.B. 5375 Lungentumoren mit 162...</p> <p>Wichtig: bei „>= Diagnose 1“ dreistelligen Code eingeben (z.B. 038 statt 38)</p> <p>Bei „<= Diagnose 2“ immer <u>dreistelligen Code plus „9</u>“ eingeben, damit alle Zeichen (z.B. auch ?) nach dem Punkt mit berücksichtigt werden.</p>
<i>Ergebnis</i>	Liste mit Studiennummer und allen Sektionsdiagnosen zu den gefundenen Fällen

Messwerte

<i>Aufruf Befehlsschaltfläche</i>	Messwerte Schadstoffe
<i>Abfragenname</i>	Messwerte
<i>Kurzbeschreibung</i>	<p>Abfrage listet die mit Neutronen-Aktivierung-Analyse gewonnenen Messergebnisse für 73 Fälle mit formalin-fixiertem Lungengewebe und vorhandener Arbeitsanamnese auf für Thorium (ng/g_{tr}), Uran (ng/g_{tr}), Chrom (µg/g_{tr}), Kobalt (ng/g_{tr}), Zink (µg/g_{tr}), Arsen (µg/g_{tr}), Selen (µg/g_{tr}), Rubidium (µg/g_{tr}), Antimon (ng/g_{tr}), Scandium (ng/g_{tr})</p>
<i>Ergebnis</i>	Liste mit Studiennummer, Messergebnissen, WLM, Alpha (kBq ²³⁸ U) und Gamma (mSv)

Übersicht der Fälle mit vorhandenem Material

<i>Aufruf Befehlsschaltfläche</i>	Fälle mit Material Formalin-fixiert oder eingefroren
<i>Abfragenname</i>	Organmaterial_vorhanden
<i>Kurzbeschreibung</i>	<p>Abfrage sucht Fälle, für die formalin-fixiertes oder eingefrorenes Lungengewebe oder Material von anderen Organen vorhanden ist.</p>
<i>Ergebnis</i>	Liste mit Studiennummer, Pathologie, Angabe des Materials, WLM, Alpha (kBq ²³⁸ U) und Gamma (mSv)

Berufsanamnesen

Einzelne Anamnesen original aus Tabelle „BERUF“

<i>Aufruf Befehlsschaltfläche</i>	Berufsanamnese einzeln original
<i>Berichtsname</i>	Anamnesen_original
<i>Abfragename</i>	Anam_einzeln_original
<i>Kurzbeschreibung</i>	Berichtsblatt mit Studiennummer, HVBG-Nummer, Zeiträumen, Tätigkeiten (vierstellige Nummer) und Arbeitsorten in chronologischer Reihenfolge
<i>Ergebnis</i>	Bericht mit Anamnese

Einzelne Anamnesen mit Klartext der Tätigkeit

<i>Aufruf Befehlsschaltfläche</i>	Berufsanamnese einzeln nach Umsetzung
<i>Berichtsname</i>	AnamneseMitTaetig
<i>Abfragename</i>	Anam_einzeln_mit_Taetigkeit
<i>Kurzbeschreibung</i>	Berichtsblatt mit Studiennummer, HVBG-Nummer, Zeiträumen, Tätigkeiten (vierstellige Nummer) Arbeitsorten und Tätigkeiten (fünfstellige Nummer nach Umsetzung und Klartext) in chronologischer Reihenfolge
<i>Ergebnis</i>	Bericht mit Anamnese

Referenzpathologie

Ergebnis aller von 3 Referenzpathologen begutachteten Fällen

<i>Aufruf Befehlsschaltfläche</i>	Lungentumortyp (3 Pathologen; Männer; Todesjahr <1991)
<i>Abfragename</i>	Refpath_alleLutu3Pathol
<i>Kurzbeschreibung</i>	Abfrage listet Fälle entsprechend der im Abschlussbericht der Uranbergarbeiterstudie beschriebenen Auswertung der Referenzpathologie der Lungentumoren. Aufgelistet werden Fälle mit Lungentumor laut Sektionsprotokoll, Todesjahr<1991, Geschlecht männlich und von 3 Referenzpathologen begutachtet.
<i>Ergebnis</i>	Liste mit Studiennummer, Lungentumortyp, Geschlecht, Todesjahr, Lungentumor, Anzahl der Referenzpathologen

Ergebnis der von 3 Referenzpathologen begutachteten Fällen, die in den Auswertekollektiven des Abschlussberichts berücksichtigt sind

	Lungentumortyp (Auswertefälle;3 Pathologen; Männer; Todesjahr <1991)
<i>Aufruf Befehlsschaltfläche</i>	
<i>Abfragename</i>	Refpath_FaelleKollektive
<i>Kurzbeschreibung</i>	Abfrage listet Fälle entsprechend der im Abschlussbericht der Uranbergarbeiterstudie beschriebenen Auswertung der Referenzpathologie der Lungentumoren, die in den Auswertekollektiven berücksichtigt sind. Aufgelistet werden Fälle mit Lungentumor laut Sektionsprotokoll, Todesjahr<1991, Geschlecht männlich und von 3 Referenzpathologen begutachtet.
<i>Ergebnis</i>	Liste mit Studiennummer, Lungentumortyp, Geschlecht, Todesjahr, Lungentumor, Anzahl der Referenzpathologen, Kollektiv

Ergebnis der von 3 Referenzpathologen begutachteten Fällen, die in den Auswertekollektiven des Abschlussberichts berücksichtigt sind und mit Übereinstimmung hinsichtlich Kleinzeller/Nicht-Kleinzeller

	Kleinzeller/nicht Kleinzeller (Auswertefälle; 3 Pathologen; Männer; Todesjahr <1991)
<i>Aufruf Befehlsschaltfläche</i>	
<i>Abfragename</i>	Refpath_Tumtyp
<i>Kurzbeschreibung</i>	Abfrage listet Fälle entsprechend der im Abschlussbericht der Uranbergarbeiterstudie beschriebenen Auswertung der Referenzpathologie der Lungentumoren, die in den Auswertekollektiven berücksichtigt sind und hinsichtlich der Beurteilung Kleinzeller / nicht Kleinzeller bei mindestens 2 Pathologen übereinstimmen. Aufgelistet werden Fälle mit Lungentumor laut Sektionsprotokoll, Todesjahr<1991, Geschlecht männlich und von 3 Referenzpathologen begutachtet.
<i>Ergebnis</i>	Liste mit Studiennummer, Lungentumortyp, Kleinzeller/Nicht-Kleinzeller, Geschlecht, Todesjahr

Ergebnis der von 3 Referenzpathologen begutachteten Fällen, die in den Auswertekollektiven des Abschlussberichts berücksichtigt sind und mit Übereinstimmung hinsichtlich des führenden Lungentumortyps

<i>Aufruf Befehlsschaltfläche</i>	führender Tumortyp (Auswertefälle; 3 Pathologen; Männer; Todesjahr <1991)
<i>Abfragename</i>	Refpath_AuswFuehrenderTumtyp
<i>Kurzbeschreibung</i>	Abfrage listet Fälle entsprechend der im Abschlussbericht der Uranbergarbeiterstudie beschriebenen Auswertung der Referenzpathologie der Lungentumoren, die in den Auswertekollektiven berücksichtigt sind und hinsichtlich der Beurteilung des führenden Tumortyp Adeno-Carcinom, Plattenepithel-Carcinom oder kleinzelliges Carcinom bei mindestens 2 Pathologen übereinstimmen. Aufgelistet werden Fälle mit Lungentumor laut Sektionsprotokoll, Todesjahr<1991, Geschlecht männlich und von 3 Referenzpathologen begutachtet.
<i>Ergebnis</i>	Liste mit Studiennummer, führender Lungentumortyp, Kleinzeller/Nicht-Kleinzeller bezüglich des führenden Lungentumortyps, Geschlecht, Todesjahr