

Aus der Frauenklinik des Klinikums St. Elisabeth Straubing,
Akademisches Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München
Leiter: Prof. Dr. med. Volker Zahn

**Umweltfaktoren, Pestizide und Brustkrebs -
eine klinische Fall-Kontroll-Studie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Achim-Jürgen Spechter

aus

Landshut

2005

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Volker Zahn
Mitberichterstatter: PD Dr. med. K. Radon
Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Klaus Peter
Tag der mündlichen Prüfung: 11. November 2004

MEINEM VATER

INHALTSVERZEICHNIS

VERZEICHNIS DER TABELLEN	I
VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN	II
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
1. EINFÜHRUNG	1
2. TEIL I: ZUM STAND DER FORSCHUNG: MAMMAKARZINOME UND UMWELT-RISIKOFAKTOREN	3
2.1 MAMMAKARZINOM	3
EXKURS: MODELLE DER KARZINOMENTSTEHUNG	5
2.2 MASTOPATHIE	6
2.3 EPIDEMIOLOGIE	6
2.3.1 INZIDENZ	6
2.3.2 MORTALITÄT	9
2.4 UMWELT- UND RISIKOFAKTOREN ALLGEMEIN	9
2.4.1 GENETISCHE FAKTOREN	10
2.4.2 ERNÄHRUNG	11
2.4.3 HORMONELLE FAKTOREN	15
EXKURS: EINTRAG VON ÖSTROGEN WIRKSAMEN SUBSTANZEN IN DIE UMWELT	21
2.4.4 RADIOAKTIVITÄT	23
2.4.5 SOZIOÖKONOMISCHER STATUS	24
2.4.6 KÖRPERLICHE AKTIVITÄT	24
2.4.7 ELEKTROMAGNETISCHE FELDER, NACHTLICHT	25
2.4.8 NIKOTIN	26
2.4.9 VIREN	27
2.4.10 SONSTIGE UMWELTFAKTOREN	28
3. TEIL II: LITERATURÜBERSICHT PESTIZIDE, ORGANOCHLORVERBINDUNGEN UND BRUSTKREBS	30
3.1 PESTIZIDE: EINTEILUNG, HISTORISCHER ÜBERBLICK	30
3.2 AUSWIRKUNGEN AUF DIE MENSCHLICHE GESUNDHEIT	32
3.2.1 VERGIFTUNGEN	32
3.2.2 KANZEROGENITÄT	32
EXKURS: DISKUSSION DER WISSENSCHAFTLICHEN DATENGRUNDLAGE UND CHEMISIERUNG	34
3.3 EPIDEMIOLOGISCHE STUDIEN	35
3.3.1 STUDIEN AUS DER LANDWIRTSCHAFT	35
3.3.2 STUDIEN ÜBER BELASTUNGEN AM ARBEITSPLATZ	36
3.3.3 ÖKOLOGISCHE STUDIEN UND CLUSTER-STUDIEN	39
3.3.4 STUDIEN ZU NICHT-BERUFSBEDINGTEN PESTIZIDBELASTUNGEN U. BRUSTKREBS	41
3.3.4.1 STUDIEN ÜBER RÜCKSTÄNDE IM FETTGEWEBE	41
3.3.4.2 STUDIEN ÜBER RÜCKSTÄNDE IM SERUM/PLASMA	50
3.3.5 WEITERE STUDIEN	62

4.	TEIL III: CHEMISCH-EXPERIMENTELLE DATEN	65
4.1	DDT	65
EXKURS: HUMANES BIO-MONITORING		66
4.2	HEXACHLORBENZOL (HCB)	70
4.3	HEXACHLORCYCLOHEXAN (HCH)	73
4.4	PYRETHROIDE	76
4.5	PENTACHLORPHENOL (PCP)	80
4.6	POLYCHLORIERTE BIPHENYLE (PCB)	84
EXKURS: CYTOCHROM-P450 UND ÖSTROGENMETABOLISMUS		87
4.7	PRÜFVERFAHREN ZUR FESTSTELLUNG HORMONELLER WIRKSAMKEIT	91
4.8	EFFEKTE VON SUBSTANZGEMISCHEN	93
5.	TEIL IV: KLINISCHE STUDIE	96
5.1	ZWECK DER VORLIEGENDEN STUDIE	96
5.2	PATIENTINNEN UND METHODEN	96
5.2.1	LABORANALYSEN	99
5.2.2	STATISTISCHE ANALYSEN	102
5.3	ERGEBNISSE	103
5.4	EINZELFALLDARSTELLUNGEN	111
5.5	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	114
5.6	DISKUSSION DER METHODEN	122
5.6.1	FALL-KONTROLL-STUDIEN	122
5.6.2	LABORMESSMETHODEN	125
6.	SCHLUSSFOLGERUNGEN UND ZUKUNFTSPERSPEKTIVEN	127
7.	ZUSAMMENFASSUNG/ABSTRACT	129
LITERATURVERZEICHNIS		131
DANKSAGUNG		IV
LEBENSLAUF		V

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1:	Modifizierte WHO-Klassifikation der invasiven und nicht-invasiven Mammakarzinome mit Angabe der Häufigkeit	3
Tabelle 2:	Prozentualer Anteil von Umweltfaktoren an Malignomen	9
Tabelle 3:	Hormonvermittelte Risikofaktoren für das Mammakarzinom	16
Tabelle 4:	Pestizide: Wirkstoffgruppen und Angriffsorte	30
Tabelle 5:	Chemikalien, die an Ratten oder Mäusen Brustdrüsentumore verursachen	33
Tabelle 6:	Übersicht der Studien mit Messung von Pestiziden im Gewebe und Brustkrebsrisiko	47
Tabelle 7:	Übersicht der Studien mit Messung von Pestiziden im Serum und Brustkrebsrisiko	58
Tabelle 8:	Charakteristika der Pyrethroid-Wirkstoffgruppen	78
Tabelle 9:	Relative Wirkstärken, gemessen an der Proliferation von MCF-7-Brustkrebszellen	91
Tabelle 10:	Relative Östrogenrezeptor-Bindungsaffinitäten	91
Tabelle 11:	Eigenschaften der Patientinnen der Fall- und Kontrollgruppe	97
Tabelle 12:	Konzentrationen der Organochlorverbindungen im Brustgewebe der Fall- und Kontrollgruppe	105
Tabelle 13:	Prozentuale Verteilung der mittleren Konzentrationen chlorierter Kohlenwasserstoffe im malignen und benignen Brustgewebe	105
Tabelle 14:	DDE- und DDT-Konzentrationen pro Patientin und Anteil von DDE an der Gesamtkonzentration von DDE und DDT	108
Tabelle 15:	Gehalte an Organochlorverbindungen einer Patientin aus Rumänien verglichen mit den arithmetischen Mittelwerten der Kontrollgruppe	111
Tabelle 16:	Vergleich der Pestizid-Konzentrationen zwischen Fall- und Kontrollgruppe, Gesamtkollektiv und einer Patientin mit proliferativer Mastopathie	124

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1:	Verlauf von Mortalität an und Inzidenz vom Mammakarzinom in verschiedenen Krebsregistern Deutschlands	6
Abbildung 2:	Vergleich der altersstandardisierten Inzidenzrate von Brustkrebs zwischen Miyagi-Japan und Birmingham-England	7
Abbildung 3:	Strukturformel DDT	65
Abbildung 4:	Strukturformel HCB	70
Abbildung 5:	Strukturformel HCH	73
Abbildung 6:	Grundgerüst einiger Pyrethroide	76
Abbildung 7:	Strukturformel PCP	80
Abbildung 8:	PCB-Grundgerüst	84
Abbildung 9:	Malignom-Häufigkeit in der Familienanamnese	98
Abbildung 10:	Korrelation zwischen Fettgehalt der Proben und Alter der Patientinnen	104
Abbildung 11:	PCB-Konzentrationen in Fall- und Kontrollgruppe	106
Abbildung 12:	β -HCH-Konzentrationen in Fall- und Kontrollgruppe	106
Abbildung 13:	PCP-Konzentrationen in Fall- und Kontrollgruppe	107
Abbildung 14:	HCB-Konzentrationen in Fall- und Kontrollgruppe	107
Abbildung 15:	Korrelation zwischen β -HCH- und DDT-Konzentration im Gesamtkollektiv (n=16)	109
Abbildung 16:	Korrelation zwischen β -HCH- und DDT-Konzentration im Gesamtkollektiv ohne „Ausreißer“ (n=15)	109
Abbildung 17:	Korrelation zwischen Anzahl der Geburten und DDT-Konzentration	110
Abbildung 18:	Korrelation zwischen HCB-Konzentration und Alter der Karzinompatientinnen	110
Abbildung 19:	Korrelation zwischen HCB-Gehalt und BMI	111
Abbildung 20:	Vergleich zwischen gesundem und malignem Mammagewebe bei einer 44jährigen Patientin der Fallgruppe	113
Abbildung 21:	HCB-Gehalte im malignen und benignen Mammagewebe verschiedener Studien ...	120
Abbildung 22:	DDE-Gehalte im malignen und benignen Mammagewebe verschiedener Studien ...	121

Abkürzungsverzeichnis

BBA	Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft
BMI	Body-Mass-Index (kg/m^2)
DES	Diethylstilbestrol
Dmba	7,12-dimethylbenz[α]anthracen
EMF	Elektromagnetische Felder
EPA	Environmental Protection Agency der USA
ER	Östrogen-Rezeptor
IARC	Internationale Krebsforschungsagentur der WHO
NTP	National Toxicology Program der EPA
OR	Odds Ratio
PCB	Polychlorierte Biphenyle
PCDD/PCDF	Polychlorierte di-Benzodioxine/Polychlorierte di-Benzofurane
SD	Standardabweichung
SHBG	Sex-Hormone-Binding-Globulin
UBA	Umweltbundesamt

1. Einführung

Brustkrebs ist in Deutschland die häufigste Malignomerkrankung und Todesursache der Frau; gegenwärtig wird in der Bundesrepublik etwa jede neunte Frau in ihrem Leben an Brustkrebs erkranken. Dieses Risiko hat sich in den vergangenen 50 Jahren in den westlichen Industriestaaten mehr als verdoppelt. Durch die Diagnose Brustkrebs verliert eine Frau in den USA durchschnittlich über 19 Lebensjahre (SEER 2003).

Parallel zu dieser dramatischen Zunahme der Brustkrebsinzidenz in den vergangenen 100 Jahren hat die Anwendung von Pestiziden zugenommen: Die amerikanische Umweltbehörde Environmental Protection Agency registriert weltweit 50 000 Biozidpräparate, denen 600 Wirkstoffe und 1400 Zusatzstoffe zu Grunde liegen (MARQUARDT & SCHÄFER 1994). 1998 waren in Deutschland 1115 Pflanzenbehandlungsmittel mit 277 Wirkstoffen zugelassen (AKKAN ET AL. 2003).

Die Chemisierung unserer zivilisierten Umwelt hat dazu geführt, dass die Menschen kontinuierlich multiplen komplexen chemischen Mischungen gegenüber exponiert sind, die in vielfältiger Weise Reaktionswege beeinflussen (MCKINNEY 1997) und sich so am Stoffwechsel und an der Mammakarzinogenese beteiligen können (CARSON 1962). Bereits 1993 wurde in den USA festgestellt, dass bezüglich Brustkrebs Umwelteinflüsse oder kausale Ätiologien bisher nicht adequat untersucht sind, und auf öffentlichen Druck hin wurden mehrere große Forschungsvorhaben zu diesem Komplex initiiert (JENKS 1994).

Die Ätiologie des Mammakarzinoms ist vielfältig:

Nur ein kleiner Anteil kann genetischen Ursachen oder den wenigen anerkannten Risikofaktoren zugeordnet werden. Aktuelle und ältere Schätzungen gehen dahin, dass Umweltfaktoren im weitesten Sinne als Faktoren der Ernährung und des Lebensstiles für über 60% des Brustkrebsrisikos verantwortlich sind (DOLL & PETO 1981, LICHTENSTEIN ET AL. 2000, WOLFF ET AL. 2003). Zu den Lebensstilfaktoren gehört die Adipositas, die in den USA schätzungsweise für 20% aller Todesfälle durch Malignome bei Frauen verantwortlich zeichnet (CALLE ET AL. 2003). Zu den Ernährungsfaktoren gehört die Belastung der Nahrungsmittel mit Rückständen von chlororganischen Pestiziden und sonstigen in der Umwelt persistenten Verbindungen wie PCP und den polychlorierten Biphenylen (PCB). Bei den meisten dieser Verbindungen wurde erst in den letzten Jahren eine hormonimitierende Aktivität nachgewiesen (KORACH 1993). Schätzungen gehen dahin, dass über 1000 Industriechemikalien östrogen oder hormonimitierend wirken (CRISP ET AL. 1998, SRU 1999). Ob diese Umweltöstrogene oder sogenannten Xenoöstrogene für die Zunahme der Brustkrebsinzidenz verantwortlich sind, wurde bereits vor zehn Jahren beginnend diskutiert (DAVIS ET AL. 1993, HUNTER & KELSEY 1993, MAASS 1993, EPSTEIN 1994b, KEY & REEVES 1994, LEWIS 1994, MACMAHON 1994, SAFE 1997a). Östrogene sind selbst sowie als Bestandteile der postmenopausalen Hormonersatztherapie und der oralen Kontrazeptiva Humankarzinogene nach der IARC und nach dem NTP der USA.

Während früher zur Brustkrebs-Prävention viel Hoffnung auf die Weiter-Entwicklung von Medikamenten wie Tamoxifen gesetzt wurde (BAUM ET AL. 1991) und die Prävention des Mammakarzinoms Thema vieler wissenschaftlicher Arbeiten war (COSTA 1992, EPSTEIN 1994a, GOFMAN 1995), taucht der Begriff der Prävention im Kontext mit Brustkrebs heute vorwiegend in populär-wissenschaftlichen Büchern auf (KLEINE-GUNK 1999, PLANT 2001, ARNOT 2002), so dass der Eindruck entstehen kann, dass die Wissenschaft sich trotz oder wegen der überaus großen Bedeutung der Lebensstilintervention von der Prävention zur Therapie dieser wichtigsten Malignomerkrankung der Frau zurückgezogen hat.

Im Rahmen dieser Arbeit soll in vier Teilen zu folgenden zentralen Fragen Stellung genommen werden:

- Teil I: Welchen Einfluss haben Umweltfaktoren im weitesten Sinne auf die Entstehung des Mammakarzinoms?
- Teil II: Gibt es Hinweise für eine Beteiligung von Pestiziden und persistenten chlororganischen Substanzen bei der Mammakarzinogenese? Wie ist der gegenwärtige epidemiologische Kenntnisstand zu diesem Thema?
- Teil III: Welche chemisch-experimentellen Daten existieren zu Vorkommen, Verwendung, Metabolismus, Toxizität, östrogener Wirkung und Kanzerogenität von DDT/DDE, HCB, HCH, Pyrethroiden, PCP und PCB in-vivo und in-vitro?
- Teil IV: Gibt es in einem Kollektiv von Patientinnen der Frauenklinik am Klinikum St.-Elisabeth in Straubing (Chefarzt Prof. Dr. med. V. Zahn) Unterschiede in den Konzentrationen der o.g. chlororganischen Substanzen und Pyrethroiden im Fettgewebe der Mamma zwischen Patientinnen mit Mammakarzinom und solchen mit benignen Veränderungen der Mamma?

Teil I: Zum Stand der Forschung: Mammakarzinome und Umwelt-Risikofaktoren

2.1 Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist nach heutigem Kenntnisstand eine sehr heterogene Erkrankung bzw. Entität.

Diese Heterogenität spiegelt sich auch in der modifizierten WHO-Klassifikation von 1981 der invasiven und nicht-invasiven Mammakarzinome wider:

Tabelle 1: Modifizierte WHO-Klassifikation der invasiven und nicht-invasiven Mammakarzinome mit Angabe der Häufigkeit

Nicht-invasive Karzinome

- Intraduktales Karzinom (DCIS)
 - Mit Paget-Erkrankung der Brustdrüse
- Lobuläres Karzinom in situ (LCIS)

Invasive Karzinome

- Invasives duktale Karzinom
 - Mit Paget-Erkrankung der Brustdrüse
 - Invasives duktale Karzinom mit prädominierender intraduktaler Komponente
 - Invasives lobuläres Karzinom
 - Muzinöses Karzinom
 - Medulläres Karzinom
 - Invasives papilläres Karzinom
 - Tubuläres Karzinom
 - Adenoid-zystisches Karzinom
 - Sekretorisches (juveniles) Karzinom
 - Apokrines Karzinom
 - Karzinom mit Metaplasie
 - Karzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen
 - Zystisch-hypersekretorisches Karzinom
 - Mit Invasion
 - Karzinom mit endokriner Differenzierung
 - Glykogenreiches Karzinom
 - Lipidreiches (lipidbildendes) Karzinom
 - Invasives kribiformes Karzinom
-
- Häufigkeit 65-80%
- Häufigkeit 6-15%
- Häufigkeit 1-2%
- Häufigkeit 3%
- Häufigkeit 1-7%
- Häufigkeit 1-10%
- Häufigkeit ca.1%

In der histologischen Klassifikation der invasiven Karzinome ist am häufigsten das invasive duktale Karzinom mit einer Häufigkeit zwischen 65 und 80%. Pathologisch wird dieser Tumor auch als „not otherwise specified“ (NOS) bezeichnet. Der Häufigkeit nach folgen das invasive

lobuläre Karzinom (6-15%), das medulläre (ca. 3%), das tubuläre (1-10%), das muzinöse (1-2%) und das papilläre Karzinom (1-7%). Nach anderen Berechnungen umfassen diese letztgenannten fünf Karzinome etwa 20-30% aller Mammakarzinome. Die übrigen Formen werden mit einer Häufigkeit von jeweils unter 1% festgestellt.

Makroskopisch handelt es sich bei *invasiven duktalen Karzinomen* um runde oder polyzyklische Tumore, die vom Epithel der terminalen Gänge ausgehen. Mammografisch imponieren radiäre Ausläufer, sog. Krebsfüßchen. Das tumoreigene Bindegewebe neigt zur Retraktion, so dass die betroffene Haut sich zu verkleinern scheint; es kommt zur Einziehung der über dem Karzinom gelegenen Haut. Auch ist sie nicht mehr verschiebbar. Zu über 50% kommen invasive duktale Tumorkomponenten in Kombination mit tubulären vor.

Das *invasive lobuläre Karzinom* imponiert durch die Stellung der kleinzelligen Tumorzellen, die "schießscheibenartig" die Milchgänge und Lobuli umkreisen. Auch hier sind häufig tubuläre oder andere Komponenten beigemischt, so dass man häufig Mischtypen oder Varianten findet. Lobuläre Karzinome sind gewöhnlich im oberen äußeren Quadranten lokalisiert, haben aber die Tendenz zum bilateralen Befall.

Tubuläre Karzinome sind üblicherweise hochdifferenziert und langsam wachsend. Makroskopisch sind die Tumoren den Ductuli des normalen Milchgangsystems sehr ähnlich. Etwa 85% der tubulären Karzinome sind kleiner als 1 cm.

Invasive duktale Karzinome (NOS) und lobuläre Karzinome weisen die schlechteste Prognose auf, während papilläre, muzinöse und die langsam wachsenden, hochdifferenzierten tubulären Karzinome ohne duktal infiltrierende Komponente die beste Prognose haben.

Anatomisch finden sich die meisten Tumore im kranialen äußeren Quadranten (ca. 50%), im kranialen inneren Quadranten und im Mamillenbereich werden jeweils ca. 15% gefunden, ca. 12% im kaudalen äußeren und ca. 6% im kaudalen inneren Quadranten. Dieser unterschiedliche Befall der Quadranten wird mit dem relativ großen Anteil des Drüsenkörpers in dieser Region erklärt. Je nach Lokalisation des Tumors findet auch der überwiegende Lymphabfluss statt, zumeist also in die axillären Lymphknoten. Bei der gesunden Mamma wird die Lymphe zu 97% zu den axillären Lymphknoten drainiert (MEURET 1995). Angemerkt werden muss jedoch, dass auch bei lateraler Tumorlokalisierung parasternale bzw. mediastinale Lymphknoten als primäre Abflusswege im Sinne von „Wächterlymphknoten“ (sentinel lymph node) dienen können (HEIDENREICH ET AL. 2001). Da beim Staging aber nur axilläre und infra- oder supraklavikuläre Lymphknoten berücksichtigt werden, gilt eine mediale Tumorlokalisierung als erhöhter Risikofaktor für eine unerkannte lymphogene und -über den Venenwinkel hämatogene- Metastasierung.

Der axilläre Lymphknotenstatus gilt aber weiterhin als der stärkste Prognosefaktor für Rezidiv und Überleben!

Die hämatogene Metastasierung erfolgt in fast alle Organsysteme. Prädilektionsstellen sind Knochensystem, Hepar, Pulmo und Lymphknoten, daneben Pleura und Haut. In Abhängigkeit von Tumorstadium und Rezeptorstatus entwickeln fast 20% aller Mammakarzinom-Patientinnen Knochenmetastasen; bevorzugt befallen werden Becken, Lendenwirbelkörper, Schädelkalotte, Femur und Rippen. Lobuläre Karzinome zeigen eine häufige Metastasierung ins ZNS, die Meningen, Retro- und Peritoneum, Uterus und Ovarien. Selten wird auch eine Metastasierung in den Cervix uteri beobachtet (HEPP ET AL. 1999).

Exkurs: Modelle der Karzinomentstehung

Beim Prozess der Krebsentstehung geht man von einem Mehrstufenmodell aus, welches die Initiation, Promotion, Konversion und Progression umfasst (SEIDEL 1996). Obwohl inzwischen anerkannt wird, dass der Prozess der Karzinogenese mehr als nur diese Schritte umfasst und komplexer ist (THOMPSON ET AL. 1992), werden diese Begriffe weiterhin verwendet, um chemische und natürliche Substanzen und deren Einfluss auf die Krebsentstehung beurteilen und beschreiben zu können.

Initiation ist charakterisiert als irreversible Veränderung einer Zelle, wahrscheinlich durch einen DNA-Schaden, der nicht repariert wird und nach einem Replikationsschritt zu einer Mutation, z.B. einer Translokation oder andersartigen Aktivierung von Protoonkogenen oder auch einem Verlust eines Tumor-Suppressor-Gens, führt. Dieser Schaden ist folglich dauerhaft. Die Zelle verfügt danach über die Fähigkeit zur unkontrollierten Proliferation, sie ist transformiert.

Die Promotion ist jeder Mechanismus, der eine beschleunigte Zellteilung veranlasst und so die Tumorentstehung beschleunigt; Wachstumsfaktoren beispielsweise treiben die Zelle von der G1 zur S-Phase der Mitose. Meist reagieren initiierte Zellen stärker auf einen Promotor als normale Zellen, so dass es zu einer selektiven klonalen Expansion kommt (FORTH ET AL. 2001). Die im Laufe der letzten Jahre gewonnenen Erkenntnisse haben zur Definition eines dritten Stadiums geführt, der Progression: Dabei kommt es durch weitere Mutationen zu einer Zunahme der Wachstumsautonomie, des destruierenden Potentials und der Metastasierungsfähigkeit des Tumorgewebes. Die Progression ist somit meist erst die klinische Manifestation eines organüberschreitenden, infiltrativ wachsenden Tumors (NEUMANN 1996).

Initiation und Progression sind Schritte, die gewöhnlich mit einer Genschädigung, d.h. einer genotoxischen Wirkung der jeweiligen Substanz, assoziiert sind. Für Initiatoren gilt die Annahme, dass es keine Konzentrationsschwelle gibt, unterhalb der keine Wirkung auftritt (SEIDEL 1996). Substanzen, die als Tumorpromotoren klassifiziert werden, stimulieren die Zell-Proliferation reversibel, d.h. nur in einem begrenzten Zeitraum nach Gabe des Initiators. Dies ist der wesentliche Unterschied zu der irreversiblen Wirkung der Initiation. Ob diese promovierenden Substanzen dann als Karzinogen bezeichnet werden dürfen, ist wissenschaftlich umstritten (KLAUNIG & RUCH 1990). Argumentiert wird, dass Stoffe, die die Zellteilung fördern, die Wahrscheinlichkeit für spontane Mutationen erhöhen und so indirekt die DNA schädigen können (BARRETT 1993).

Ein weiteres Modell der Karzinogenese rückt die Interaktion der Zellen untereinander in den Blickpunkt (YAMASAKI 1990): Dabei wird die Signalübertragung via gap junctions unterbrochen und so unkontrolliertes Wachstum zugelassen. Neben den Effekten auf die DNA muss die Bewertung möglicherweise karzinogener Substanzen auch diesen Aspekt beachten.

Auf die Therapie primärer Mammakarzinome wird in dieser Arbeit nicht eingegangen.

2.2 Mastopathie

Die Mastopathia cystica fibrosa ist eine benigne Veränderung der Brust, welche sich klinisch manifestiert durch meist zyklussynchrone lokalisierte Schmerzen, derbe Bezirke in der Mamma und Knötchen mit Größenschwankungen. Sie wird histologisch nach PRECHTEL in drei Stadien eingeteilt:

- I : Nicht-proliferative Mastopathie (70% der Fälle)
- II : Proliferative Mastopathie ohne Zellatypien (25% der Fälle)
- III: Proliferative Mastopathie mit Zellatypien (5% der Fälle)

Die proliferative Mastopathie, insbesondere im Stadium III nach PRECHTEL mit Atypien gilt als anerkannter Risikofaktor für das Mammakarzinom mit einem Entartungsrisiko von 5-11% (BALTZER & MICKAN 1994). Das relative Brustkrebsrisiko liegt im Stadium III bei 3,5 und steigt mit positiver Familienanamnese auf 9 an (MEURET 1995).

2.3 Epidemiologie

2.3.1 Inzidenz

Der Brustkrebs ist der häufigste Tumor der Frau (EVANS 2002). Weltweit erkranken schätzungsweise über eine Million Frauen jährlich neu an Brustkrebs (FERLAY ET AL. 2001). Für Deutschland sind keine belastbaren Inzidenzzahlen verfügbar; diese sind Schätzungen aus verschiedenen bevölkerungsbezogenen Krebsregistern; in allen Bundesländern werden derartige Register aufgebaut (SCHÜZ 1997). In der Bundesrepublik erkranken jährlich schätzungsweise 50 000 Patientinnen neu an Brustkrebs, davon etwa 19 000 im Alter unter 60 Jahren (ARBEITSGEMEINSCHAFT 2002).

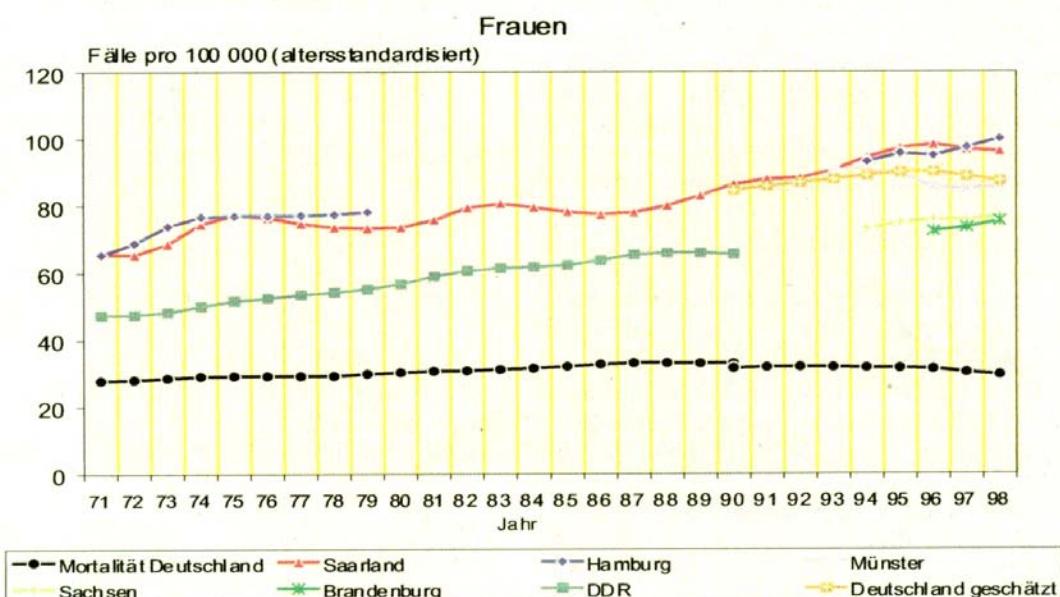


Abbildung 1:
Verlauf von Mortalität an und Inzidenz vom Mammakarzinom in verschiedenen Krebsregistern Deutschlands

Quelle: ARBEITSGEMEINSCHAFT BEVÖLKERUNGSBEZOGENER KREBSREGISTER IN DEUTSCHLAND 2002

Seit etwa zehn Jahren scheint sich die Inzidenzrate in Deutschland auf dem Niveau von 90-100 Neuerkrankungen pro 100 000 Frauen zu stabilisieren; in den USA wurde im Zeitraum 1996-2000 ein Anstieg der altersstandardisierten Inzidenz für alle Rassen von jährlich 0,45% festgestellt (SEER 2002).

Aufgrund der Lebenserwartung ist abzuschätzen, dass in Hoch-Risikogebieten jede achte bis neunte Frau im Laufe ihres Lebens an Mammakarzinom erkrankt, vor 50 Jahren traf dieses Schicksal in den USA nur durchschnittlich jede 16. bis 22. Frau (FEUER ET AL. 1993, EVANS 2002).

Beim Mammakarzinom herrscht ein sehr differentes räumliches Verteilungsmuster mit einem hohen Globalraumrisiko in Nordamerika und Westeuropa und einem niedrigen Risiko in Südostasien und Afrika. Das Risiko in industrialisierten Staaten ist gegenüber Niedrig-Risikogebieten, überwiegend Entwicklungsländern, bis zu siebenfach erhöht (BOYLE 1988). Diese weltweiten Unterschiede machen sich vor allem in der Postmenopause bemerkbar: In Japan erreicht die Erkrankungshäufigkeit nach dem 50. Lebensjahr ein Plateau oder sinkt zum Teil ab, während sie im Westen weiter ansteigt (SPRATT ET AL. 1995):

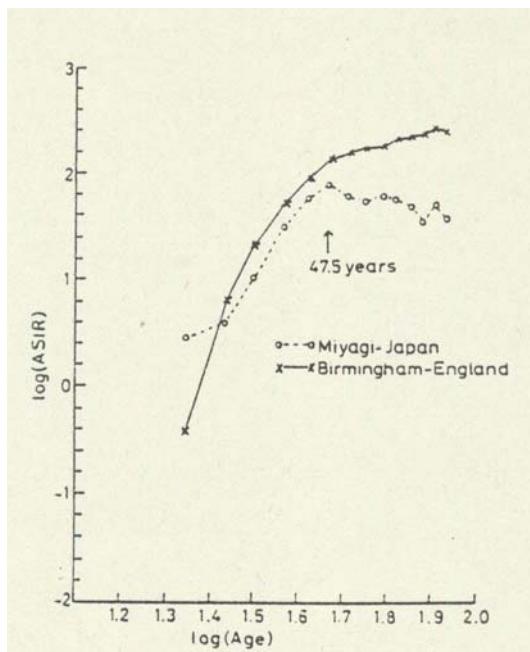


Abbildung 2:

Vergleich der altersstandardisierten Inzidenzrate (ASIR) von Brustkrebs zwischen Miyagi-Japan und Birmingham-England, logarythmierte Darstellung

Der Pfeil kennzeichnet die Altersschwelle von 47,5 Jahren, bei welcher die Kurven auseinanderlaufen.
Quelle: FENTIMAN 1993.

Auch in asiatischen Ländern wird eine deutliche Zunahme der Inzidenz beobachtet, so z.B. eine Verdoppelung der Brustkrebsinzidenz bei chinesischen Frauen in Singapur (WU ET AL. 2002).

Schon 1948 beschrieb CLEMMESSEN ein Absinken der altersstandardisierten Inzidenz etwa zum Zeitpunkt der Menopause um das 50. Lebensjahr in Kohorten in England, Spanien und Finnland sowie in Japan, was als "clemmesen-hook" bekannt wurde und zu der Vermutung führte, dass es sich bei prä- und postmenopausalen Brustkrebs um zwei verschiedene Krankheiten handle (DE WAARD 1979).

Im europäischen Vergleich liegen die Inzidenzraten für Deutschland im unteren Drittel, in südeuropäischen und osteuropäischen Ländern deutlich niedriger, in den Niederlanden und den skandinavischen Ländern deutlich höher (TOMATIS 1990a).

Untersuchungen an japanischen Emigranten nach Nordamerika zeigten eine rasche Anpassung der Erkrankungsrate an das Gastland: Die Mortalitätsrate stieg um 300-400% nach der Emigration und bereits in der ersten nachkommenden Generation, bei den Töchtern, wurden die Inzidenzraten des Gastlandes erreicht. Deutlich stiegen auch die Brustkrebsinzidenz und -mortalität von Frauen an, die aus Mexiko, Polen, Jugoslawien, Ungarn und Irland in die USA auswanderten (LILIENFELD 1972). Ähnlich erwarben südeuropäische Einwanderer nach Australien, Neuseeland und Kanada nach ihrer Ankunft ein wesentlich höheres Brustkrebsrisiko als in ihren Heimatländern (ARMSTRONG ET AL. 1983, KIEWER & SMITH 1995). Nach 17 Jahren war das Risiko für italienische Einwanderinnen, am Mammakarzinom zu erkranken, so hoch wie für einheimische australische Frauen; Emigrantinnen aus Jugoslawien hatten zu diesem Zeitpunkt etwa 70% des australischen Risikos erworben (ARMSTRONG ET AL. 1983).

JOENSUU UND TOIKKANEN (1991) konnten zeigen, dass der Anteil postmenopausaler Mammakarzinom-Patientinnen in Finnland vom Zeitraum 1945-65 (n=439) zum Zeitraum 1980-84 (n=370) von 65% auf 80% zunahm, im selben Zeitabschnitt erhöhte sich dort das mittlere Alter bei Diagnosestellung von 55,5 auf 62,5 Jahre.

In Erlangen wurde von PATEROK (1992) vorübergehend die von Klinikern beobachtete Abnahme des Brustkrebs-Altersgipfels über die vergangenen Jahrzehnte bestätigt (ZAHN 1994); PATEROK berichtete jedoch 1998, dass sich in Erlangen seit 1995 wieder überwiegend Frauen zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr mit der Neudiagnose Brustkrebs vorstellen. Daten des Tumorregisters München von 1996-98 zeigten in einem Kollektiv von 3 000 Patientinnen bei der Altersverteilung bei Diagnosestellung ein Maximum in der Gruppe der 55-59jährigen (ENGEL ET AL. 2003). Auch eine holländische Studie, die auf den Daten des bevölkerungsbezogenen Krebsregisters Eindhoven basiert, fand eine moderate Zunahme des mittleren Alters bei Diagnosestellung von 57 Jahre im Zeitraum 1960-69 zu 60 Jahre im Zeitraum 1980-89 (NAB ET AL. 1993). DOS SANTOS & SWERDLOW (1995) berichteten von einer Abnahme der Brustkrebsinzidenz bei jungen Patientinnen aus England und Wales. In Deutschland liegt das mittlere Erkrankungsalter für Brustkrebs bei 63 Jahren, mehr als drei Jahre unter dem mittleren Erkrankungsalter an Krebs insgesamt (ARBEITSGEMEINSCHAFT 2002); bei den 3 000 Patientinnen aus dem Münchener Raum lag der Altersmittelwert bei 61,2 Jahren (ENGEL ET AL. 2003).

Zusammenfassend gibt es daher gegenwärtig für die Aussage, dass immer mehr junge Patientinnen erkranken, keine schlüssigen Daten.

Der Anteil der verbesserten medizinischen Diagnostik, der weltweiten Mammografie-Screeningprogramme und der größeren Erfahrung bei den untersuchenden Ärzten an der Zunahme der Neuerkrankungen in den letzten Jahrzehnten wird als gering eingeschätzt (GLASS & HOOVER 1990, HARRIS ET AL. 1992, FEUER & WUN 1992, MOSS 1997). Allerdings existieren Berichte aus mehreren Ländern, wonach die Einführung des Mammografie-Screenings, z.B. in Schweden 1976 und in England und Wales 1988, zu einer signifikanten Zunahme der Brustkrebsinzidenz in den gescreenten Altersgruppen und insbesondere des duktalen Carcinoma in-situ geführt hat (QUINN & ALLEN 1995, GARNE ET AL. 1997, BEVERS 2001).

2.3.2 Mortalität

Der Brustkrebs rangiert in Deutschland unter den weiblichen Krebstodesursachen an erster Stelle. Bei den 35-54jährigen Frauen ist das Mammakarzinom die häufigste Todesursache überhaupt (STATISTISCHES BUNDESAMT 2003).

In den USA haben in den letzten 20 Jahren mehr Frauen durch Brustkrebs ihr Leben verloren als amerikanische Soldaten seit dem ersten Weltkrieg (EVANS 2002).

Wie in fast allen Ländern hat auch in Deutschland die Mortalität in den letzten Jahrzehnten zugenommen, wobei etwa seit 1985 die Kurve eher horizontal verläuft. Nach der Todesursachenstatistik 2001 starben in Deutschland 17 504 Patientinnen an Brustkrebs, 1996 waren es noch 18 876 Frauen, verglichen mit 15 043 im Jahr 1991 und 5 483 im Jahre 1952 (STATISTISCHES BUNDESAMT 2003).

Die Sterberate in den alten Bundesländern ist von von 31 je 100 000 Einwohner im Jahr 1975 auf 45 je 100 000 bis 1996 angewachsen. Die Sterbehäufigkeit nimmt bis ins höchste Alter zu.

Im Vergleich mit den Daten aus dem Krebsregister der ehemaligen DDR fällt auf, dass die Sterberaten im Westen um etwa 30% höher sind als in den neuen Bundesländern (BERTZ 1991). Auch in den USA wird seit Mitte bis Ende der 80er Jahre ein Rückgang der Mortalität um etwa 2% pro Jahr berichtet (BEVERS 2001, SEER 2002, ENGEL ET AL. 2003), wobei vorübergehend bei dunkelhäutigen Frauen ein Anstieg der Sterberate festzustellen war. Dies wurde von HARRIS ET AL. (2003) durch weniger Vorsorgeuntersuchungen bei Dunkelhäutigen und geringere Compliance als bei weißen Frauen begründet, aber auch beim Vergleich gleicher Karzinomstadien ist die Mortalität bei schwarzen Frauen höher (BEVERS 2001). Die Sterberate für weiße Frauen in den USA liegt bei etwa 27/100 000, bei dunkelhäutigen bei etwa 35/100 000 (SEER 2002).

Im Unterschied zu den Inzidenzraten werden die höchsten Mortalitätsraten nicht aus Nordamerika, sondern aus Westeuropa berichtet (BOYLE 1988). Für diese Diskrepanz gibt es ebenso wie für das West-Ost-Gefälle in Deutschland keine schlüssige Erklärung.

2.4 Umwelt- und Risikofaktoren allgemein

DOLL & PETO haben bereits 1981 für die USA den Anteil verschiedener, vermeidbarer Umweltfaktoren an den Krebsursachen in einer umfassenden Analyse der Weltliteratur geschätzt:

Tabelle 2: Prozentualer Anteil von Umweltfaktoren an Malignomen

Ursache	% der Krebsfälle	Schwankungsbreite
Nahrung	35	10 - 70
Tabak	30	25 - 40
Fortpflanzung und Sexualverhalten	7	1 - 13
Beruf	4	2 - 8
Alkohol	3	2 - 4
Sonnenlicht (UV-Strahlen)	3	2 - 4
Wasser – und Luftverunreinigung	2	1 - 5
Medikamente	1	0,5 - 3
Industriechemikalien	<1	
Lebensmittelzusätze	<1	
Infektionen	10 (?)	

Nach: DOLL & PETO 1981

Bei dieser allgemeinen, jedoch umfassenden Darstellung zeigt sich, dass das Karzinomrisiko überwiegend durch Faktoren des Lebensstils bedingt wird, welche weitgehend vermieden werden können.

ADAMI ET AL. berichteten 1993, dass sich in Schweden das allgemeine Krebsrisiko für Geburtskohorten der Jahre 1950-59 verglichen mit der Geburtskohorte 1873-82 für Frauen verdoppelt, und für Männer verdreifacht hat. Die Zunahme betraf auch die jüngsten Kohorten und zeigte kein levelling-off. Die Häufigkeit von Karzinomen, die mit Nikotin assoziiert werden, konnte nur einen Teil der gesamten Karzinomzunahme erklären. Die Trends belegen, so die Autoren, eine zunehmende Exposition der schwedischen Bevölkerung gegenüber karzinogenen Einflüssen.

In der gegenwärtig größten veröffentlichten epidemiologischen Studie an über 44 000 Zwillingspaaren aus Skandinavien konnten LICHTENSTEIN und Mitarbeiter (2000) zeigen, dass vererbte Gene zu 27% zum Brustkrebsrisiko beitragen, gemeinsame Umweltfaktoren zu 6% und nicht-gemeinsame, also individuelle Umweltfaktoren zu 67%.

2.4.1 Genetische Faktoren

Die Isolierung des ersten Brustkrebsgens BRCA1 gelang 1994 (MIKI ET AL. 1994). BRCA1 ist auf dem langen Arm von Chromosom 17 (17q21) lokalisiert, das später identifizierte Gen BRCA2 auf dem langen Arm von Chromosom 13 (CHANG-CLAUDE & SCHERNECK 1995). Insgesamt sind für beide Gene über 100 verschiedene Mutationen bzw. Allelverluste beschrieben worden. Beide Gene sind mit 7 800 bzw. 11 300 Nukleotiden relativ groß und verfügen daher über verschiedene funktionelle Domänen, die sowohl Reparatur- als auch Regulationsfunktion haben. BRCA1 und BRCA2 gelten als Tumorsuppressorgene (HOLINSKI-FEDER ET AL. 1998).

Weniger als 5% aller Mammakarzinome lassen sich ursächlich auf eine Mutation in einem der beiden BRCA-Gene zurückführen (SMITH & PONDER 1993, COLLOBORATIVE GROUP 2001). Schätzungsweise eine von 250 bis eine von 1 000 Frauen in den USA trägt eine BRCA1- oder 2-Mutation (HOLINSKI-FEDER ET AL. 1998). Als „Dilemma“ (COLLINS 1996) wird die Tatsache beschrieben, dass BRCA1-Mutationen mit geringer Expressivität existieren, so dass nur wenige Träger dieser Mutation wirklich erkranken (LANGENBECK 1995). Die kumulative Inzidenz für Brustkrebs bis zum 80. Lebensjahr ist nach einer aktuellen Meta-Analyse für Frauen in Industrieländern mit einer oder zwei betroffenen Verwandten ersten Grades 13 bzw. 21% (COLLOBORATIVE GROUP 2001), während bis vor wenigen Jahren noch von einer Erkrankungswahrscheinlichkeit von 50% für solche genetisch vorbelasteten Frauen ausgegangen wurde (LANGSTON ET AL. 1996). Somit erkrankt nur maximal jede fünfte genetisch vorbelastete Frau an Brustkrebs, mit anderen Worten, die Mehrzahl der vererbten Brustkrebsfälle tritt sporadisch auf (CUI & HOPPER 2000). Die Analyse der COLLOBORATIVE GROUP (2001) zeigt, dass die von Brustkrebs betroffenen, genetisch vorbelasteten Frauen bei Diagnosestellung überwiegend über 50 Jahre alt sind. Dennoch unterscheiden sich hereditäre Mammakarzinome von sporadischen häufig durch das frühere Erkrankungsalter (KUSCHEL & KIECHLE 2002).

Andere genetische Veränderungen, die mit dem Brustkrebsrisiko assoziiert werden, umfassen Polymorphismen metabolisierender Enzyme, so der Cytochrom-P-Gruppen (CYP), der Glutathion-S-Transferase (GST), der N-Acetyl-Transferase (NAT) und anderer. Auf die Cytochrome wird in einem späteren Exkurs näher eingegangen.

Eine Übersicht von DUNNING ET AL. (1999) kommt zu dem Schluss, dass Polymorphismen dieser eher niedrig penetrerenden Allele zu einer Erhöhung des relativen Brustkrebsrisikos auf maximal 1,5 führen. Mindestens acht der 15 bekannten CYP-Enzyme sind geno- und phänotypisch polymorph, so dass eine Identifizierung von Risikopatientinnen sehr schwierig erscheint.

2.4.2 Ernährung

Laut einer aktuellen prospektiven Studie an 900 000 Erwachsenen aus den USA mit 16 Jahren follow-up und über 57 000 malignombedingten Todesfällen sind auf der Basis der gegenwärtigen Adipositas-Prävalenz in den USA schätzungsweise 20% aller Krebstodesfälle bei Frauen durch Übergewicht bedingt (CALLE ET AL. 2003).

TANNENBAUM berichtete 1942, dass im Tierversuch die Erhöhung des Fettanteils in der Nahrung zu einer Vermehrung von Mammatumoren führt (in: MEURET 1995). 1975 wurde erstmals von ARMSTRONG & DOLL eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem nationalen Fettverbrauch (food disappearance data) der USA und der Brustkrebs-Häufigkeit veröffentlicht (POTTER 1997). Man schätzte, dass bei einer Reduktion des Fettverzehrs um die Hälfte auch die Brustkrebsrate um die Hälfte abnehmen könnte (KOHLMEIER & HERMANN-KUNZ 1991).

Zahlreiche, z.T. prospektive Kohorten- und Fall-Kontrollstudien aus den USA und Europa fanden jedoch keinen Zusammenhang zwischen hoher Fettaufnahme bei Erwachsenen und der Brustkrebsrate (WILLETT ET AL. 1992, WILLETT & HUNTER 1994, FRANCESCHI ET AL. 1996, HUNTER ET AL. 1996, POTTER 1997). Es wird vermutet, dass eine hohe Fettaufnahme einen hohen Industrialisierungsgrad einer Gesellschaft widerspiegelt mit vielen anderen Risikofaktoren, welche mit dem Brustkrebsrisiko assoziiert werden (SCHATZKIN ET AL. 1999). Nahrungsfette wirken über den Östrogenspiegel, und es besteht eine positive Korrelation zwischen dem Fettanteil in der Nahrung, dem Body-Mass-Index und dem zirkulierenden Östrogenspiegel in der Postmenopause (IARC 2002). Mehrere Studien konnten zeigen, dass eine fettreduzierte Diät den zirkulierenden Östrogenspiegel bei postmenopausalen, aber auch bei prämenopausalen Frauen reduziert (HILAKIVI-CLARKE ET AL. 1999). Untersuchungen an asiatischen Emigranten nach Hawaii, von wo bekanntlich sehr hohe Brustkrebsinzidenzen berichtet werden, ergaben, dass der Östrogenspiegel gegenüber den Einheimischen, die sich fettreich ernähren, um 56% niedriger liegt (ADLERCREUTZ ET AL. 1994).

Neben dem Effekt auf den Östrogenspiegel wirken einige Fettsäuren direkt auf die Zellbiologie: Linolsäure, eine Omega-6-Fettsäure, stimuliert das Wachstum und die Metastasierung von östrogen-negativen Zelllinien in nackten Mäusen ohne Thymus (ROSE & CONNOLLY 1989). Die Linolsäure ist die häufigste mehrfach ungesättigte Fettsäure in der amerikanischen Nahrungsmittelbilanz mit einem durchschnittlichen Kalorienanteil von 6-7%. Im selben Tiermodell hemmen langkettige Omega-3-Fettsäuren das Brustkrebswachstum (ROSE & CONNOLLY 1993). In Japan hat simultan zur Zunahme des kalorischen Gesamtfttanteils in der Nahrung von 9% in 1955 auf 25% in 1987 der Verbrauch von Fischölen abgenommen. Fischöle sind traditionell reich an Omega-6-Fettsäuren. POTTER (1997) betont jedoch in einer Übersicht, dass die Beweise zum protektiven Effekt von Omega-3-Fettsäuren noch nicht ausreichend sind, um sie allgemein zur Prävention von Brustkrebs zu empfehlen. GOODSTINE ET AL. (2003) berichteten, dass das Verhältnis von Omega-3- zu Omega-6-Fettsäuren in der Ernährung zum prämenopausalen Brustkrebsrisiko von Amerikanerinnen assoziiert ist.

Möglicherweise kommt der Ernährung während der Jugend, wenn das Brustdrüsengewebe schnell wächst und eine hohe Suszeptibilität gegenüber Karzinogenen besteht, eine größere Bedeutung zu als im Erwachsenenalter (OKASHA ET AL. 2003). Ein Hinweis dafür ist, dass Frauen mit asiatischen Eltern, die in den USA geboren wurden oder die während ihrer Kindheit in die USA zogen, häufiger an Brustkrebs erkrankten als Frauen, die erst als erwachsene emigrierten (SHIMIZU ET AL. 1991). In einer deutschen Studie konnte gezeigt werden, dass neben den Faktoren schnelles Wachstum, Gewicht und BMI auch eine hohe Fettaufnahme mit einer frühen Menarche assoziiert ist und somit ernährungsbedingt das Brustkrebsrisiko wesentlich beeinflusst wird (MERZENICH ET AL. 1993).

Die **Adipositas**, definiert als ein BMI über 30, hat einen differenzierten Effekt auf das Brustkrebsrisiko (HUANG ET AL. 1997): Während bei juveniler Adipositas über einen Hyperinsulinismus ein verfrühter Östrogenanstieg mit vorzeitiger Menarche und Stimulation der Brustepithelien auftritt, wird in der Prämenopause einem erhöhten Gewicht mit einem BMI über 25 ein schützender Effekt zugesprochen (JONSSON ET AL. 2003), was wohl auf Unregelmäßigkeiten der Periode mit häufigeren anovulatorischen Zyklen zurückzuführen ist (POTTER 1997). In der Postmenopause wiederum erhöht sich das Brustkrebsrisiko mit zunehmender Adipositas (JONSSON ET AL. 2003), da die periphere Konversion von Androstendion zu biologisch wirksamen Östrogenen im Fettgewebe stattfindet und von der Körperfettmasse abhängig ist (ENDOGENOUS HORMONES COLLOBORATIVE GROUP 2002). So ist es auch biologisch plausibel, warum die Adipositas mit einer relativ späten Menopause assoziiert ist (SHERMAN ET AL. 1981). Neben der Adipositas gelten der Hüftumfang und die Gewichtszunahme im Alter als potentielle Risikofaktoren in der Ätiologie des Mammakarzinoms (MICHELS 2002). Studien, die eine Mangelernährung im Adoleszentenalter mit dem nachfolgenden Brustkrebsrisiko verglichen, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen: Während in Norwegen für Frauen, die während des zweiten Weltkriegs aufwuchsen, ein niedrigeres Brustkrebsrisiko festgestellt wurde (TRETLI & GAARD 1996), konnte dies in einer großen niederländischen Studie an über 60 000 Frauen nicht bestätigt werden (DIRX ET AL. 1999). Eine aktuelle Literaturübersicht zeigt, dass das relative Gewicht in Kindheit und Jugend nicht regelmäßig mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert werden kann (OKASHA ET AL. 2003).

Der Einfluss des Fettanteils in der Nahrung bei Kindern und Jugendlichen auf das nachfolgende Brustkrebsrisiko ist durch Studien noch nicht ausreichend fokussiert worden (MICHELS 2002); möglicherweise spielen auch die mütterliche Ernährung während der Schwangerschaft bzw. pränatale Faktoren eine nicht unerhebliche Rolle, wie z.B. die Korrelation zwischen Körpergröße und Brustkrebsrisiko vermuten lässt (POTTER 1997). Dazu wird unter dem Punkt Hormonelle Faktoren näher eingegangen.

Ein protektiver Effekt einer allgemeinen Energie- bzw. Kalorienrestriktion wird durch Beobachtungen aus Tierversuchen unterstützt: So zeigte sich eine reduzierte Häufigkeit von Mammatumoren durch Hungern und Fasten, teilweise auch unabhängig von der prozentualen Fettaufnahme (THOMPSON ET AL. 2003). Dies gilt für alle Tumorarten im Tiermodell, wenn die Energieaufnahme auf 60% der ad-libidum ernährten Tiere beschränkt wird (ADAMI & TRICHOPOULOS 2003).

Die Womens Health Initiative Studie in den USA hat 47 000 postmenopausale Frauen randomisiert einer Kontroll- oder einer Diät-Modifikationsgruppe mit dem Ziel einer reduzierten Fettaufnahme von maximal 20% der Gesamtkalorienaufnahme und einer obst- und gemüsereichen Kost zugewiesen. Studienendpunkte sind Überleben und Brustkrebs-Häufigkeit. Ergebnisse werden für 2005 erwartet (CHLEBOWSKI 2000).

Über den Einfluss tierischen Eiweißes bzw. des Fleischkonsums auf das Brustkrebsrisiko gibt es mehrere Studien. Eine Analyse von fünf prospektiven Studien über die Mortalität von Vegetariern und Nicht-Vegetariern in den USA (an Adventisten), England und Deutschland (Heidelberger Vegetarier-Studie), welche über 75 000 Männer und Frauen umfasste, fand keine signifikanten Differenzen der Brustkrebsmortalität zwischen diesen Ernährungsformen (KEY ET AL. 1999).

Studien in mehreren Ländern zeigten, dass der **Alkoholkonsum** das Brustkrebsrisiko dosisabhängig erhöht, vermutlich über eine Erhöhung der endogenen Östrogen- und Androgenspiegel, auch prämenopausal (REICHMAN ET AL. 1993, POTTER 1997, WENDERLEIN 2002). Alkohol induziert eine erhöhte Empfänglichkeit der Brustdrüse gegenüber Karzinogenen, erhöht dadurch die Rate an DNA-Schäden und trägt zu einer früheren Metastasierung bei (SINGLETARY & GAPSTUR 2001).

SMITH-WARNER ET AL. (1998) beobachteten in einer Analyse von sechs Kohortenstudien einen linearen Anstieg des relativen Brustkrebsrisikos ab einer Schwellendosis von etwa 10g Alkohol am Tag, entsprechend 1/4 Liter Bier oder 1/8 Liter Wein. Eine aktuelle Re-Analyse von 53 epidemiologischen Studien mit 58 000 Brustkrebspatientinnen durch die englische COLLOBORATIVE GROUP (2002A) zeigte ein relatives Risiko von 1,32 (95%CI 1,19-1,45; p<0,00001) für Frauen mit einer täglichen Alkoholaufnahme von 35 -44 g verglichen mit Frauen, die angaben, keinen Alkohol zu trinken. Das Risiko stieg auf 1,46 (95%CI 1,33-1,61; p<0,00001) bei einem Konsum von mehr als 45 g Alkohol täglich (COLLOBORATIVE GROUP 2002A). Aus Fall-Kontroll-Studien liegen jedoch auch widersprüchliche Ergebnisse vor: In einer Analyse von 38 solcher Fall-Kontroll-Studien zeigen ROTH und Mitarbeiter (1994), dass vor allem bei Studien mit Kontrollen, die aus Krankenhäusern akquiriert wurden, keine dosisabhängige Korrelation zum Brustkrebsrisiko besteht. Schätzungen über den Anteil der Mammakarzinome, die alkoholbedingt sind, reichen von 4% in industrialisierten Ländern (COLLOBORATIVE GROUP 2002a) bis zu 12% in Italien (FAVERO ET AL. 1998). Alkoholische Getränke werden von der IARC als humankarzinogen eingestuft.

Für die **Vitamine A, C, E**, verschiedene **Spurenelemente** sowie **Antioxidantien** konnte bisher in prospektiven Studien kein Nachweis eines präventiven bzw. protektiven Effekts erbracht werden (BLOT ET AL. 1993, POTTER 1997, GERBER 2001). In der prospektiven Nurses Health Study an fast 90 000 Krankenschwestern in den USA von HUNTER und Kollegen (1993), die mittels Fragebogen Frauen ohne Karzinome 1980 und 1984 über ihre Ernährungsgewohnheiten befragten, fand sich kein protektiver Effekt von hochdosierter Vitamin C oder E-Substitution. Niedrigdosiertes Vitamin A schien das Risiko für Brustkrebs sogar zu erhöhen. Bei der prospektiven Nurses Health Study II, die an prämenopausalen Krankenschwestern im Alter von 26-46 Jahren durchgeführt wurde und deren Ergebnisse von CHO ET AL. (2003) jüngst veröffentlicht wurden, fand sich ebenfalls kein protektiver Effekt einer Einnahme von Vitamin C oder E oder Folsäure; für Raucher zeigte sich jedoch ein signifikanter schützender Effekt durch Vitamin A (relatives Risiko 0,28; 95%CI 0,12-0,62; p für Trend<0,001).

Meta-Analysen über den Einfluss von **Obst und Gemüse** auf das Brustkrebsrisiko kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen: In einer Analyse von 26 Studien aus dem Zeitraum 1982-97 wird nur für den Gemüseverbauch in der Mehrzahl der Studien ein protektiver Effekt gesehen, bei Obst, Vitamin C und Beta-Caroten nicht (GANDINI ET AL. 2000). Eine aktuelle Meta-Analyse über den Einfluss von gemüse- und obstreicher Ernährung auf verschiedene Karzinome zeigte einen protektiven Effekt beim Mammakarzinom von gemüse-, nicht aber von obstreicher Kost (RIBOLI & NORAT 2003). Eine weitere Meta-Analyse von SMITH-WARNER ET AL. (2001) an acht prospektiven epidemiologischen Studien mit insgesamt über 7 300 Brustkrebspatientinnen ergab nur einen schwachen, statistisch nicht signifikanten protektiven Effekt beim Vergleich der höchsten mit den niedrigsten Quartilen der Gesamt-Obst- und Gemüseaufnahme (relatives Risiko 0,93; 95%CI 0,86-1,00; p für Trend = 0,12).

Phytoöstrogene sind Bestandteile von Pflanzen, die mit der täglichen Nahrung aufgenommen werden. Sie lassen sich einteilen in die Stoffgruppen Isoflavone (z.B. Genistein), Coumestane (z.B. Coumestrol) und Lignane. Wichtige Vertreter der Lignane sind Enterodiol und Enterolacton, die in Gemüse, Früchten und Getreide vorkommen. Genistein ist in Sojabohnen enthalten und damit auch in Soya-Milch und Tofu. Phytoöstrogene können durch kompetitive Enzymblockade antiöstrogen und antiproliferativ wirken und Tumoren inhibieren, z.B. Genistein. Andere Phytoöstrogene wie Zearalenon wiederum stimulieren das Tumorgewachstum (CLARKE ET AL. 1996).

Eine australische Studie von INGRAM ET AL. (1997) zeigte, dass eine hohe Zufuhr der Phytoöstrogene Isoflavon und Enterolacton eine deutliche Reduktion des Brustkrebsrisikos be-

wirkt. In Regionen mit hohem Soya- und Leinsamen-Verbrauch ist die Inzidenz des Mammakarzinoms am niedrigsten (CLEMONS & GOSS 2001). In einer Übersichtsarbeit über Soya-Aufnahme und das allgemeine Krebsrisiko verwiesen MESSINA ET AL. (1994) auf die geringere Inzidenz von Brust-, Kolon- und Prostatakrebs in asiatischen Ländern mit hoher Soya-Aufnahme und zeigten, dass von 26 experimentellen Kanzerogenitäts-Studien an Tieren 17 einen protektiven Effekt durch Soya und die Isoflavone in Soyabohnen ergeben hätten. Für eine allgemeine Empfehlung von Soyaprodukten zur Prävention des Mammakarzinoms gibt es jedoch noch keine ausreichenden wissenschaftlichen Daten (MICHELS 2002), insbesondere da wenig über die Auswirkungen von Phytoöstrogenen während kritischer Entwicklungsphasen wie prä- und perinatal und während der Kindheit bekannt ist. Eine aktuelle Studie von WU ET AL. (2002) an über 500 asiatischen Brustkrebspatientinnen in Los Angeles zeigte zwar ein signifikant reduziertes Brustkrebsrisiko bei hoher Soya-Aufnahme in der Kindheit. Andererseits ist bekannt, dass Isoflavone in Soya den Zyklus der prämenopausalen Frau beeinflussen können und in der Brust östrogene Effekte produzieren (CASSIDY ET AL. 1994, HILAKIVI-CLARKE ET AL. 1999). In der Veterinärmedizin wird von Reproduktionsstörungen bei Schafen und Veränderungen der Milchleistung bei Kühen vermutlich durch die Aufnahme von Pflanzen mit hohen Anteilen an Phytoöstrogenen, z.B. Leguminosen oder Roter Klee, berichtet (GIES ET AL. 2001).

Die Aufnahme von **Ballaststoffen** schützt vermutlich vor Brustkrebs durch die Hemmung der Dekonjugation und Reabsorption von Östrogenen im Kolon. Ein hoher Ballaststoffanteil in der Nahrung reduzierte die Inzidenz von Brustdrüsentumoren im Tierversuch. Fall-Kontroll-Studien berichten über eine inverse Beziehung zwischen Ballaststoffaufnahme und Brustkrebsrisiko; prospektive Studien konnten diese Assoziation jedoch nicht bestätigen. Auch die kürzlich publizierte Nurses Health Study II an über 90 000 prämenopausalen Krankenschwestern in den USA fand bei 714 Brustkrebspatientinnen, die in acht Jahren nach Befragung ihrer Lebens- und Essgewohnheiten ein Mammakarzinom entwickelten, keine Assoziation zwischen Ballaststoffaufnahme und Brustkrebsrisiko (CHO ET AL. 2003).

Eine Diskussion über die Aufnahme von Pestizindrückständen mit der Nahrung und deren Einfluss auf die Mammakarzinogenese folgt im Teil III.

GERBER (2001) weist darauf hin, dass auch die Nahrungszubereitung zwischen der westlichen Welt mit häufigem Braten und Grillen und Asien mit häufigerem Dünsten und Kochen variiert. Insbesondere beim Grillen werden kanzerogene polzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH) freigesetzt. Das gegenüber der Mamma potenteste aromatische Karzinogen, Dimethylbenzanthracen (Dmba), wird experimentell benutzt um Brustkrebs in Ratten zu induzieren (EL-BAYOUMI 1992). Erhöhte Konzentrationen an PAH werden mit dem Brustkrebsrisiko assoziiert (MORRIS & SEIFTER 1992), jedoch sind die Ergebnisse epidemiologischer Studien widersprüchlich (GAMMON ET AL. 2002b). GAMMON und Mitarbeiter konnten keine Korrelation zwischen den Spiegeln an schadhaften DNA-Resten („DNA-Adducts“) im Blut und den zwei wichtigsten PAH-Quellen, Rauchen und Grillen, finden, weder bei Brustkrebspatientinnen noch bei vermutlich gesunden Kontrollen.

Zusammenfassend konzentrieren sich neuere Forschungsansätze zum Thema Ernährung und Brustkrebs auf die Effekte bestimmter Expositionenzeiten (OKASHA ET AL. 2003) und Interaktionen zwischen Ernährung und genetischen Polymorphismen (ZHENG ET AL. 2003).

2.4.3 Hormonelle Faktoren

Hormonelle Faktoren und insbesondere Östrogene sind wichtige ätiologische Komponenten der Entstehung und Progression des Mammakarzinoms. Die Hormonabhängigkeit des Mammakarzinoms manifestiert sich am deutlichsten beim Geschlechtsverhältnis: Männer erkranken 100mal seltener als Frauen, d.h. 99% aller Karzinome betreffen Frauen (MEURET 1995). Frauen, die niemals eine ovariale Östrogenproduktion hatten, weisen nur 1% der Brustkrebsinzidenz von Frauen mit intakten Ovarien auf (HANF 2002); Frauen, die ovarektomiert wurden haben ein sehr niedriges Brustkrebsrisiko, das sich reduziert, je früher die Ovarektomie stattfand (MEURET 1995, CHLEBOWSKI 2000). Ein weiterer Hinweis für die Hormonabhängigkeit des Mammakarzinoms ist, dass bei Brustkrebspatientinnen unter 50 Jahren eine Ablation funktionsfähiger Ovarien signifikant das Langzeitüberleben verbessert (ANONYM 1996).

Schon vor über 200 Jahren beobachtete der italienische Arzt RAMAZZINI ein gehäuftes Vorkommen von Brustkrebs bei Nonnen. 1889 stellte der deutsche Chirurg SCHINZINGER erstmals die Hypothese auf, dass ein Zusammenhang zwischen den Ovarien und Brustkrebs bestehe und eine Ovarektomie Frauen mit Brustkrebs nützt (HAYWARD 1970, in: KAUFMANN ET AL. 2002). 1896 führte der Schotte GEORGE BEATSON erstmals an zwei prämenopausalen Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom eine bilaterale Salpingo-Oophorektomie durch und berichtete von einem Rückgang des Tumors. Zu dieser Zeit wurde eine bakteriell-parasitäre Genese des Brustkrebs angenommen; Hormone und hormonelle Regelkreise waren damals nicht bekannt (HAYWARD 1970).

Dennoch bleiben viele Fragen über das Verständnis der Wirkung von Östrogenen offen, so dass im Rahmen dieser Arbeit nur ein allgemeiner Überblick über den derzeitigen Forschungsstand gegeben werden kann.

Epidemiologische Studien liefern klare Hinweise, dass die Einwirkdauer von östrogenen Stimuli der Ovarien und anderer Quellen auf die Brustdrüse direkt proportional zum Brustkrebsrisiko ist (RAUTALAHTI ET AL. 1993, SPRATT ET AL. 1995, FRENTZEL-BEYME 1996, CHLEBOWSKI 2000).

Die Geschlechtsreifedauer ist somit ein wichtiger Risikofaktor. Gesichert ist, dass die Inzidenz bis ins höchste Alter zunimmt, d.h. das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, steigt mit dem Alter an (KOHLMEIER ET AL. 1990, COLDITZ 1993, SONDIK 1994, KAUFMANN ET AL. 2002, ARBEITSGEMEINSCHAFT 2002).

Bezüglich der Menarche ist zu bemerken, dass diese in China durchschnittlich erst mit 17 Jahren, in den USA und in Deutschland schon mit knapp 13 Jahren beginnt, während in Deutschland vor 100 Jahren das mittlere Menarchenalter noch bei 16 Jahren (MERZENICH ET AL. 1993) und in den USA um 1870 bei 14,8 Jahren lag (LADEN & HUNTER 1998). Auch verglichen mit früheren Generationen tritt heute die Menarche bei Frauen in den westlichen Industrienationen wesentlich früher ein (MACMAHON ET AL. 1982, MEURET 1995). So beobachtet man in Mitteleuropa, dass die Erstmenstruation pro Dekade durchschnittlich drei Monate früher einsetzt. Eine Ursache liegt vermutlich in der relativ hohen Kalorienzufuhr in den Industrienationen während der Kindheit, die dazu führt, dass die für die Menarche maßgebende Größe-Gewicht-Relation früher erreicht wird (DE WAARD 1979, MERZENICH ET AL. 1993). Auch gibt es Hinweise, dass die östrogen wirksame Industriechemikalie Bisphenol A in sehr geringen perinatal verabreichten Dosen zu einem früheren Eintreten der Pubertät bei Versuchstieren führt (HOWDESHELL ET AL. 1999). Bei Athletinnen mit späterem Einsetzen der Menarche werden Mammakarzinome seltener beobachtet als erwartet (FRISCH ET AL. 1985, MCTIERNAN 2003).

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die etablierten, hormonvermittelten Risikofaktoren für das Mammakarzinom:

Tabelle 3: Hormonvermittelte Risikofaktoren für das Mammakarzinom

Faktor	Risiko		Relatives Risiko
	Niedrig	Hoch	
Geschlecht	Männlich	Weiblich	150
Alter (Jahre)	30 - 34	70 - 74	17,0
Alter bei Menarche (Jahre)	> 14	< 12	1,5
Gebrauch oraler Kontrazeptiva	Niemals	Jemals oder Gegenwärtig	1,07 - 1,2
Alter bei Geburt des ersten Kindes	< 20	> 30	1,9 - 3,5
Stillen (Monate)	> 16	0	1,4
Anzahl der Kinder	> 5	0	1,4
Alter bei Ovarektomie	< 36	Bis zum Tode	3,0
Alter bei Menopause	< 45	> 55	2,0
Östrogentherapie	Niemals	Gegenwärtig	1,2 - 1,4
Östrogen-Progesterontherapie	Niemals	Gegenwärtig	1,4
BMI postmenopausal	< 23	> 31	1,6
Familiäre Brustkrebsbelastung	Nein	Ja	2,6
Serum-Östrogenspiegel (pg/ml)	< 8,6	> 11,5	1,8 - 5,0
Mammografische Brustdichte (%)	0	> 75	6,0
Knochendichte	Unterstes Viertel	Oberstes Viertel	2,7 - 3,5

Nach: ARMSTRONG ET AL. 2000, CLEMONS & GOSS 2001

Die ausgetragene Gravidität vor dem 20. Lebensjahr schützt lebenslang vor Brustkrebs (ARMSTRONG ET AL. 2000), weitere Schwangerschaften erhöhen den protektiven Effekt kaum. Kinderlosigkeit und ein Alter bei der Geburt des ersten Kindes von über 30 Jahren erhöhen das Brustkrebsrisiko (CLEMONS & GOSS 2001). Verantwortlich dafür ist vermutlich die höhere Differenzierung der Epithelzellen durch eine Schwangerschaft, vermittelt durch veränderte Hormonspiegel, z.B. eine Reduktion von Androgen- und Prolaktinspiegel (SNEDEKER & DIAUGUSTINE 1996). So ist denkbar, dass die Abnahme der Fertilität in Industriestaaten ebenfalls für die steigende Inzidenz des Mammakarzinoms verantwortlich ist (WHITE 1987). Wie komplex und widersprüchlich das Konzept der Risikofaktoren ist, beweist eine Studie von KALACHE ET AL. (1993), wonach das Alter bei der letzten Schwangerschaft einen stärker schützenden Effekt vor Brustkrebs hat als das Alter bei der ersten Schwangerschaft. So ist es durchaus vorstellbar, dass eine Schwangerschaft zwei gegensätzliche Einflüsse auf den Brustkrebs hat: Einen schützenden Effekt für die gesunde Brust durch Induktion der Differenzierung der Stammzellen und somit weniger Angriffsfläche für die Karzinogenese und einen nachteiligen Effekt durch Beschleunigung des Wachstums noch verborgener Krebszellen (MILLER 1993). RUSSO ET AL. (1987) konnten zeigen, dass die Empfänglichkeit der Brustdrüse gegenüber chemischen Karzinogenen direkt positiv mit der Rate der Zell-Proliferation des Drüseneipithels zur Zeit der Einwirkung und negativ mit dem Grad der Differenzierung korreliert. Bei Nulliparae könnte die Persistenz der terminalen Intralobulargänge in einem hohen Proliferationsgrad das erhöhte Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms bedingen.

Auch das Alter der Erstgebärenden steigt aus verschiedenen Gründen immer weiter an (RUSSO ET AL. 1987, BRENNER & STEGMAIER 1990). In Nordrhein-Westfalen gebären inzwischen Frauen im Alter zwischen 30 und 35 Jahren häufiger Kinder als im Alter zwischen 20

und 25 Jahren. Die Geburtenhäufigkeit war in den 90er Jahren bei den 29jährigen am höchsten, in den 70er Jahren noch bei den 25jährigen (LANDESAMT 1994). In deutschen Universitätsstädten wie z.B. Tübingen ist das durchschnittliche Alter der Frauen bei der ersten Geburt über 30 Jahre. Für das Saarland wurde der Einfluss des Trends zu einer späteren Erstgeburt bzw. Nulliparität auf die künftige Brustkrebsinzidenz von BRENNER & STEGMAIER (1990) untersucht. Beispielsweise stieg der geschätzte Anteil von 30jährigen kinderlosen Frauen von 9,4% für die Geburtsjahrgänge 1936-40 auf 32,9% für die Jahrgänge 1956-60, und es wurde damals erwartet, dass bald 50% aller 30jährigen Frauen kinderlos sind. Allein der Risikofaktor *spätere Erstgeburt* verursacht eine Zunahme der Brustkrebsinzidenz der Geburtskohorte der Jahrgänge 1966-70 um 15% gegenüber den Jahrgängen 1936-40.

Nach Mitteilung des statistischen Landesamts Nordrhein-Westfalen nimmt auch die durchschnittliche Familiengröße weiter ab (LANDESAMT 1994).

Experimentelle Studien beweisen, dass Östrogene das Wachstum maligner und benigner Mammazellen über verschiedene Mechanismen beschleunigen. Während im Tierversuch die Wirkung einzelner Östrogenderivate als karzinogen, zumindest bei Anwendung an neugeborenen Mäusen beschrieben wird (CLARKE ET AL. 1996), gelten Östrogene beim Menschen "nur" als Tumorpromotoren, die durch vermehrte Zellteilung die Wahrscheinlichkeit für die Bildung eines malignen Phänotyps erhöhen. Auf den Unterschied zwischen Karzinogenen und Tumorpromotoren wurde bereits näher eingegangen. Allerdings werden Östrogene von der IARC und dem NTP als Humankarzinogene eingestuft (NTP, IARC 1999). Ein Überblick über die östrogen-vermittelten Mechanismen geben SNEDEKER & DIAUGUSTINE (1996). Zusätzlich gibt es Hinweise für ein geringes mutagenes und genotoxisches Potential von Östradiol: JEFCOATE ET AL. (2000) fanden Zwischenprodukte im Östrogenmetabolismus wie die reaktiven Semiquinone/Quinone und Katechol-Östrogene, welche DNA-Schäden auslösen können. Zu beachten ist, dass Östrogene in verschiedenen Entwicklungsstadien der Brust unterschiedliche Wirkungen entfalten können: Während Östradiol-17 α (E2-17 α) keine östrogene Aktivität im erwachsenen Gewebe hat, so wirkt es im Versuch an neugeborenen Ratten ebenso stark östrogen wie sein Isomer E2-17 β mit histologischen Veränderungen am Zervicovaginal-Trakt (HAJEK ET AL. 1997).

Hohe Östrogenspiegel gelten als Risikofaktor für Brustkrebs (CLEMONS & GOSS 2001, ENDOGENOUS HORMONES COLLOBORATIVE GROUP 2002), aber es ist schwer, diesen Einfluss v.a. bei prämenopausalen Frauen zu quantifizieren. Die Messung von Östrogenen in Blut oder Urin verursacht viele methodische und logistische Probleme, inklusive Konzentrationsveränderungen während des Zyklus, unterschiedliche Analysenmethoden und die hohen Kosten für die Aufbewahrung der Proben über viele Jahre bei prospektiven Studien. Auch ist unklar, ob eine einzelne Messung die kumulative Exposition verlässlich widerspiegelt.

Dennoch konnten TONILO ET AL. (1995) in einer prospektiven Studie beweisen, dass postmenopausale Frauen, die an Brustkrebs erkranken, Jahre zuvor einen um 18-20% höheren Östrogenspiegel aufwiesen als Frauen, die nicht an Mammakarzinom erkrankten. Dieses Ergebnis wurde durch eine Re-Analyse von neun prospektiven Studien bestätigt (ENDOGENOUS HORMONES COLLOBORATIVE GROUP 2002). Aus epidemiologischen Studien ist weiterhin bekannt, dass die Östrogenspiegel im Serum bei Asiatinnen niedriger sind als bei Amerikanerinnen oder West-Europäerinnen (ADLERCREUTZ ET AL. 1994).

Hormonsubstitution

Die Beurteilung der postmenopausalen Hormonersatztherapie ist sehr komplex. Viele Frauen nehmen die Präparate nur für wenige Jahre, so dass die Langzeit-Exposition gegenüber

Östrogen nur geschätzt werden kann. Auch sind viele Faktoren bei der Hormonersatztherapie selbst Risikofaktoren für Brustkrebs, so dass hier Auswertefehler und Confounder sorgfältig vermieden werden müssen.

Nach übereinstimmender Meinung ist inzwischen davon auszugehen, dass eine Hormonsubstitution in der Menopause das Risiko für Brustkrebs erhöht (ARZNEIMITTELKOMMISSION 2003), und zwar insbesondere nach fünf Jahren Anwendung, unabhängig ob Östrogen allein oder in Kombination mit Progesteron (COLDITZ ET AL. 1995, COLLOBORATIVE GROUP 1997, ROSSOUW ET AL. 2002, CHEN ET AL. 2002, BERAL ET AL. 2003), obwohl insbesondere über die Dauer der Hormonersatztherapie, ab welcher das Brustkrebsrisiko signifikant erhöht ist, Unklarheit besteht (HENRICH 1992, LACROIX & BURKE 1997, KIMMIG ET AL. 2002): So verweisen KIMMIG ET AL. (2002) auf die Ergebnisse von sechs Meta-Analysen aus den Jahren 1988-97, die bei Patientinnen mit zurückliegender Hormonsubstitution ohne Angabe der Therapiedauer keine Erhöhung des relativen Risikos über 1,1 gefunden hatten. Eine Therapiedauer unter fünf Jahren sei daher nicht mit einem nachweisbar erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden. Die ARZNEIMITTELKOMMISSION (2003) der deutschen Ärzteschaft verweist jedoch darauf, dass auch Behandlungszeiträume unter vier Jahren nicht als risikofrei anzusehen sind. In einer Studie an 705 postmenopausalen Brustkrebspatientinnen fanden CHEN ET AL. (2002) Hinweise, dass durch Hormonsubstitution insbesondere das Risiko eines invasiven-lobulären Mammakarzinoms steigt.

Nach mindestens fünf Jahren Hormonersatztherapie ist das Brustkrebsrisiko zwischen 10% und 40% erhöht, entsprechend einem relativen Risiko von 1,1-1,4. Je länger die Hormonsubstitution andauert, desto größer wird das Risiko: Unter Berücksichtigung von 51 Studien, damals 90% der weltweit veröffentlichten epidemiologischen Arbeiten, wurden von der COLLOBORATIVE GROUP 1997 in der Altersgruppe der 50-70jährigen Frauen zusätzlich zu den erwarteten 45 Brustkrebsfällen pro 1 000 Frauen zwei Brustkrebsfälle durch eine Hormonersatztherapie bis fünf Jahre Dauer erwartet, sechs Fälle bei einer Dauer von bis zu zehn Jahren und zwölf Fälle bei einer Hormoneinnahme bis 15 Jahren Dauer. In der Million Women Study von BERAL ET AL. (2003) wird hochgerechnet, daß in der Altersgruppe der 50-64jährigen in den letzten zehn Jahren in Großbritannien 20 000 zusätzliche Brustkrebsfälle durch den Gebrauch von Hormonersatzmittel verursacht wurden. Mindestens drei aktuelle Studien aus den USA und Schweden berichten, dass der Langzeitgebrauch von Präparaten, die zusätzlich Progesteron enthalten, ein höheres Brustkrebsrisiko verursacht als die alleinige Östrogengabe (ROSS ET AL. 2000, SCHAIRER ET AL. 2000, OLSSON ET AL. 2003). In Einzelfällen wurden auch Remissionen von metastasierten Mammakarzinomen durch die Beendigung einer Hormonsubstitution beschrieben (DHODAPKAR ET AL. 1995).

Die erst im Jahr 2002 nach über fünf Jahren vorzeitig abgebrochene Womens Health Initiative (WHI)-Study aus den USA über den Effekt von Östrogen plus Progesteron ergab ein relatives Risiko von 1,26 für Brustkrebs und ein ebenfalls erhöhtes Risiko für Herzkreislauf-Erkrankungen und Apoplexie unter Hormonsubstitution (ROSSOUW ET AL. 2002, MANSON ET AL. 2003, WASSERTHEIL-SMOLLER ET AL. 2003). Ebenfalls beendet bzw. abgebrochen wurden daraufhin 2003 die englische WISDOM-Studie zum Benefit der Hormonersatztherapie und die HABITS-Studie über Hormonsubstitution nach der Diagnose Brustkrebs (HOLMBERG ET AL. 2004). Auch in der HERST-Studie konnte kein protektiver Effekt einer Östrogen-/Progesteron-Substitution auf das KHK-Risiko festgestellt werden, wie eine Nachanalyse wegen des erhöhten Statingebrauchs in der Plazebogruppe zeigt (HERRINGTON ET AL. 2002).

Mammakarzinome, die während der Hormonsubstitution diagnostiziert werden, scheinen bei Diagnosestellung jedoch weniger fortgeschritten zu sein und somit prognostisch günstiger (COLLOBORATIVE GROUP 1997, KIMMIG ET AL. 2002).

Die Internationale Krebsforschungsagentur IARC der WHO in Lyon hat 1999 die postmenopausale alleinige Östrogentherapie in die Gruppe 1 der eindeutig für den Menschen karzinogenen Substanzen eingestuft, die kombinierte Östrogen-Progesteron-Therapie wurde als möglicherweise karzinogen in die Gruppe 2B eingestuft (IARC 1999).

Kontrazeptiva

Der Gebrauch von oralen Kontrazeptiva wird mit einem gering bis mäßig erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert (COLLOBORATIVE GROUP 1996), insbesondere bei Subgruppen wie Frauen unter 45 Jahren (BRINTON ET AL. 1995, NEWCOMB ET AL. 1996) bzw. unter 49 Jahren bei Diagnosestellung (WEINSTEIN ET AL. 1991), schlanken Frauen (NEWCOMB ET AL. 1996) und Trägerinnen der BRCA1-Mutation (NAROD ET AL. 2002). Die bisher größte Studie, eine Re-Analyse von 54 Studien aus 25 Ländern, die 1996 veröffentlicht wurde, zeigte, dass Frauen, welche aktuell orale Kontrazeptiva einnahmen, ein relatives Brustkrebsrisiko von 1,24 (95%CI 1,15-1,33) haben, das sich ein bis vier Jahre nach Absetzen auf 1,16 (95%CI 1,08-1,23) und fünf bis neun Jahre nach Absetzen auf 1,07 (95%CI 1,02-1,13) reduzierte (COLLOBORATIVE GROUP 1996). In dieser Studie konnte zehn oder mehr Jahre nach Absetzen von Kontrazeptiva kein erhöhtes Brustkrebsrisiko mehr festgestellt werden. Eine aktuelle Multi-Center-Studie von MARCHBANKS ET AL. (2002) an 4 500 Patientinnen in den USA kam jedoch zu dem Schluss, dass weder eine frühere noch eine fortdauernde oder lang andauernde Anwendung oraler Kontrazeptiva bei Frauen zwischen 35 und 64 Jahren das Brustkrebsrisiko signifikant erhöht. ALTHUIS ET AL. (2003) vermuteten, dass die inkonsistenten Studienergebnisse darauf zurückzuführen sind, dass neuere und niedriger dosierte Östrogenpräparate mit weniger als 35 µg Ethinyl-Östradiol ein geringeres Brustkrebsrisiko bedingen. Andererseits fand die Übersichtsarbeit der COLLOBORATIVE GROUP (1996) keinen Einfluss der Präparatedosierung auf das Brustkrebsrisiko.

Die IARC stuft die kombinierten oralen Kontrazeptiva als humankarzinogen ein (IARC 1999).

Knochendichte

Die Höhe der kumulativen Östrogendosis kann indirekt z.B. mittels Knochendichthemessung bestimmt werden. ZHANG und Mitarbeiter (1997) haben aus über 1 300 Frauen, die zwischen 1967 und 1970 eine Röntgenaufnahme der Hand im Rahmen der Framingham Studie erhalten, in über 20 Jahren follow-up 91 postmenopausale Brustkrebsfälle ausgewählt und retrospektiv deren damalige Knochendichte bestimmt. Nach Adjustierung für das Alter und andere potentielle Risikofaktoren zeigte sich, dass das Brustkrebsrisiko mit zunehmender Knochendichte signifikant bis auf das 3,5fache ansteigt (P für Trend<0,001). Dieses Ergebnis wurde in weiteren Studien bestätigt und könnte auch erklären, warum Frauen mit Osteoporose ein deutlich geringeres Brustkrebsrisiko haben (CAULEY ET AL. 1996).

Körpergröße

Die Körpergröße ist in acht prospektiven Kohortenstudien mit einem moderat erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert; bei einer Körpergröße über 175 cm ist dieses Risiko doppelt so hoch wie bei unter 155 cm (POTTER 1997), wobei die Beinlänge noch stärker das Risiko bestimmt (OKASHA ET AL. 2003). Dieser Effekt könnte durch Wachstumsfaktoren wie den Insulin-Like-Growth-Faktor IGF bedingt sein (KAAKS 1996).

Stillen

Stillen scheint das Risiko für Brustkrebs leicht zu verringern. Eine großangelegte Fall-Kontroll-Studie von NEWCOMB ET AL. (1994) an 5 878 Brustkrebspatientinnen und 8 216 Kontrollfrauen in den USA ergab, dass Frauen vor der Menopause, die gestillt haben, ein geringeres Risiko für Brustkrebs haben als Frauen, die nicht stillten (relatives Risiko 0,78; 95%CI 0,66-0,91). Eine andere Studie aus Großbritannien an 755 Brustkrebspatientinnen unter 36 Jahren ergab, dass das Risiko mit zunehmender Stillzeit abnahm, wobei eine Stilldauer über drei Monate keinen zusätzlichen Benefit erbrachte (U.K. NATIONAL CASE CONTROL STUDY

GROUP 1993). Auch aus China existieren Daten von ZHENG ET AL. (2000d), die ein signifikant reduziertes Brustkrebsrisiko mit zunehmender Stilldauer beschreiben: Das Odds Ratio lag bei 0,46 (95%CI 0,27-0,78) beim Vergleich der Stillzeit über 24 Monate pro Kind versus 1-6 Monate pro Kind. Eine aktuelle Re-Analyse von 47 epidemiologischen Studien aus 30 Ländern mit über 50 000 Brustkrebspatientinnen ergab, dass das relative Risiko für Brustkrebs pro 12 Monate Stillen um 4,3% reduziert wird, so dass Frauen umso stärker geschützt werden, je länger sie stillen (COLLABORATIVE GROUP 2002b). Die Autoren meinen, dass die kumulative Brustkrebsinzidenz in industrialisierten Ländern bis zum 70. Lebensjahr um die Hälfte reduziert werden könnte, wenn Frauen die durchschnittliche Geburtenzahl und Stilldauer beibehalten würden, die bis vor 100-150 Jahren üblich waren. Stillen ist auch der wichtigste Mechanismus, durch den Frauen Organochlorkörper und andere lipophile, persistente Kanzerogene ausscheiden können (DEWAILLY ET AL. 1994c, LOPEZ-CARRILLO ET AL. 1997, LOPEZ-CARRILLO ET AL. 2001). DEWAILLY ET AL. (1994b) verglichen die Gehalte an chlororganischen Verbindungen in der Brustmilch zwischen 268 Müttern, welche niemals stillten, und 43 Müttern, die mindestens 12 Monate stillten: Nach dem Alter adjustiert lag die p,p-DDE-Konzentration bei 328 µg/kg bei den nicht-stillenden versus 174 µg/kg bei den Stillmüttern. Die Hypothese, dass die Elimination von lipophilen Xenoöstrogenen durch Stillen das Brustkrebsrisiko senkt, wird durch die Beobachtung unterstützt, dass bei Frauen, die nur an einer Brust ihr Kind stillten, Brustkrebs signifikant häufiger in der nicht abgestillten Brust auftritt (ING ET AL. 1977). In einer Studie an 120 Brustkrebspatientinnen aus Mexiko konnten ROMIEU ET AL. (2000) zeigen, dass die Stilldauer das Brustkrebsrisiko unabhängig von den DDE-Serumspiegeln leicht reduziert.

Intrauterine Faktoren

Auch intrauterine bzw. pränatale hormonelle Faktoren werden mit Brustkrebs in Verbindung gebracht: So wird bei Patientinnen mit Mammakarzinom über eine signifikant erniedrigte Rate von Linkshändern und eine Häufung einer Asymmetrie des ZNS mit einem vergrößerten rechten Okzipitallappen berichtet (SANDSON ET AL. 1992); bekanntlich ist auch das ZNS ein wichtiges Zielorgan für östrogene Stimuli (CLARKE ET AL. 1996).

EKBOM ET AL. (1992) fanden in einer Studie an 459 Brustkrebspatientinnen und 1 197 ausgewählten Kontrollpatientinnen heraus, dass Präeklampsie-Nachkommen ein erniedrigtes Brustkrebsrisiko haben; Frauen, die bereits bei Geburt groß und schwer waren, dagegen ein erhöhtes. Dies könnte auf eine unterschiedlich hohe Östrogenexposition in utero zurückzuführen sein: Präeklampsie ist mit einer erniedrigten Östrogenausscheidung im Urin assoziiert, Geburtsgröße und -gewicht mit hohen Spiegeln. Dem widerspricht allerdings eine aktuelle Arbeit von TROISI ET AL. (2003) aus den USA, die im Nabelschnurblut von 86 Schwangeren mit Präeklampsie zum Zeitpunkt der Geburt signifikant höhere Östradiol- und Testosteron-Spiegel ($P = 0,12$ und $0,06$) maßen als bei 86 unkomplizierten Geburten.

In weiteren Studien und in der Nurses Health Study konnte auch das Geburtsgewicht als Marker einer erhöhten pränatalen Östrogenexposition signifikant mit dem Auftreten von Brustkrebs korreliert werden (SANDERSON ET AL. 1996, MICHELS 2002, TRICHOPOULOS 2003). DIMITRIOS TRICHOPOULOS, Epidemiologe an der Harvard-Universität, äußerte bereits 1990 die Hypothese, dass Brustkrebs in utero entstehe, wenn Karzinogene wie Strahlenbelastung, Ernährungsfaktoren oder Diethylstilbestrol (DES) im frühen Wachstumsstadium einwirken (TRICHOPOULOS 1990).

Exkurs: Eintrag von östrogen wirksamen Substanzen in die Umwelt

Unsere Umwelt wird immer stärker von Stoffen durchsetzt, die hormonimitierend wirken: Dabei muss unterschieden werden zwischen Stoffen anthropogenen Ursprungs, den sog. Xenoöstrogenen, und den bereits oben erwähnten Phytoöstrogenen (CRISP ET AL. 1998).

Soya als größte Quelle von Phytoöstrogenen erfreut sich als Fleischersatz zunehmender Beliebtheit, und in einer aktuellen Studie von NORTH & GOLDING (2000) zeigte sich, dass Söhne von Frauen, welche sich während der Schwangerschaft vegetarisch und soyareich ernährten, ein fünffach höheres Risiko einer genitalen Fehlbildung hatten als Söhne von Frauen mit einer gemischten Ernährungsweise. Auch der Verbrauch von Molkereiprodukten, die östrogenhaltig sind, hat enorm zugenommen.

Orale Kontrazeptiva werden weltweit von schätzungsweise 200 Millionen Frauen angewendet (TRAVIS & KEY 2003); die Hormonersatztherapie ist weit verbreitet, z.B. in Deutschland bei 23% aller Frauen zwischen 45 und 64 Jahren (MUELLER ET AL. 2002), in Großbritannien bei einem Drittel aller Frauen zwischen 50 und 64 Jahren (TRAVIS & KEY 2003).

Hormon-Arzneimittel, insbesondere das synthetische Östrogen 17 α -Ethinylestradiol, wurden in Kläranlagen und Fließgewässern, aber auch in Klärschlamm und Fischen in Deutschland in einer Konzentration von ca. 1 ng/l gefunden. GIES ET AL. (2001) berichteten von Untersuchungen des Fraunhofer Instituts, wonach bereits bei Konzentrationen unter 1 ng/l signifikante Abnahmen der Befruchtungsrate bei einigen Fischarten beobachtet wurden, und folgerten, dass die vergleichsweise niedrigen Umweltkonzentrationen von Ethinylestradiol häufig bereits oberhalb von Wirkungsschwellen bezüglich der Reproduktion von Fischen liegen dürften.

Auf die Xenoöstrogene, z.B. PCB, Organochlorverbindungen, Pyrethroide etc. wird später noch ausführlich eingegangen. Zu erwähnen ist, dass vermutlich sehr viele chemische Substanzen östrogen wirken, ohne dass man es bis jetzt weiß (KORACH 1993): Beispielhaft sei nur auf die häufigen Plastikzusätze Nonylphenol oder Bisphenol A verwiesen, bei denen erst 1988 bzw. 1991 eine östrogene Wirkung gefunden wurde, welche man im Wasser und im Gemüse, das in Plastikbehältern gelagert wurde, nachweisen konnte (KRISHNAN ET AL. 1993, BROTONS ET AL. 1995). Eine ausführliche Darstellung der Identifikation von Nonylphenol als östrogen wirkende Substanz durch SOTO & SONNENSCHEIN erfolgte bei COLBORN ET AL. (1996) in dem deutschsprachigen Taschenbuch „Die bedrohte Zukunft: Gefährden wir unsere Fruchtbarkeit und Überlebensfähigkeit ?“

Bisphenol A fungiert auch als Monomer zur Herstellung von Epoxidharzen, die z.B. zur Beschichtung von Konservendosen verwendet werden (SRU 1999). Bisphenol A wurde von BROTONS ET AL. (1995) in Lebensmitteln aus Konservendosen wie Mais, Artischocken und Erbsen in Konzentrationen bis 80 ppb gemessen, wobei die Wirkenschwelle von Bisphenol A bei Versuchen an Brustkrebszellen nur bei 3 ppb lag.

Alkylphenole sind ebenfalls Xenoöstrogene, die als oberflächenaktive Stoffe für Putzmittel und Detergentien verwendet werden. Diese Alkylphenole werden in großen Mengen produziert, in den USA 1990 etwa 200 000 Tonnen.

Phthalate sind als Weichmacher in der Kunststoffproduktion häufig in Folien zur Verpackung von Lebensmitteln enthalten und wirken östrogen (JOBLING ET AL. 1995).

GIES ET AL. (2001) weisen darauf hin, dass auch die gesicherten Xenoöstrogene eher eine Zufallsauswahl darstellen, da systematische, breit angelegte Untersuchungsprogramme und standardisierte Methoden fehlen. Der Sachverständigenrat für Umweltfragen SRU (1999) rechnet mit insgesamt 250 bis 1 000 Stoffen, bei denen eine hormonähnliche Wirkung vermutet wird; GIES ET AL. (2001) halten eine Prognose der Gesamtzahl der Xenoöstrogene gegenwärtig für nicht möglich.

So wurde die Umwelt bereits als „Östrogen-See“ bezeichnet und folglich eine chronische Exposition auch gegenüber schwachen Umweltöstrogenen als ein Risikofaktor für Brustkrebs genannt (MCLACHLAN 1993). Auch die europaweite Abnahme der Spermienkonzentrationen

bzw. die Störungen der Spermiogenese, die Zunahme der Inzidenz an hormonsensitiven Karzinomen wie dem Hodenkarzinom und dem Prostatakarzinom, die Beobachtung männlicher genitaler Fehlbildungen wie Kryptorchismus oder Hypospadie sowie -bei Menschen- die Verschiebung des Geschlechterverhältnisses bei Neugeborenen zugunsten des weiblichen Anteils wurden mit einer erhöhten Exposition gegenüber Östrogenen und einer Veränderung der hormonellen Umwelt assoziiert (ROEDIGER ET AL. 1989, SHARPE & SKAKKEBAEK 1993, GIES ET AL. 2001).

Andere Hormone

Das synthetische Östrogen Diethylstilbestrol (DES) wurde schwangeren Frauen bis 1960 zur Abort-Prävention verschrieben und hatte eine signifikante Erhöhung des Brustkrebsrisikos bei den Nachkommen, insbesondere im Alter über 40 Jahren, zur Folge (SNEDEKER & DIAUGUSTINE 1996, PALMER ET AL. 2002).

Neben Östrogen können auch Progesteron und andere Gestagene mitogen für duktale Epithelien sein. An einem Primatenmodell konnte gezeigt werden, dass der Zusatz von Progesteron zu Östrogen zu einer Zunahme der Zellproliferation und vermehrten zellulären Atypien führt (CLINE ET AL. 1996). Die Bioverfügbarkeit von Östrogenen in Geweben ist nicht nur von der Produktion und der zirkulierenden Konzentration abhängig, sondern auch von der Bindung an das Sex-Hormone-Binding-Globuline (SHBG). Hohe Konzentrationen von SHBG hindern Östradiol an der Bindung an die Zellrezeptoren, um seine Wirkung zu entfalten. Bei der postmenopausalen Adipositas wurden erniedrigte SHBG-Spiegel gemessen (ENDOGENOUS HORMONES COLLABORATIVE GROUP 2002), und eine inverse Assoziation zwischen der SHBG-Konzentration und dem Brustkrebsrisiko wird von einer Studie auf der Insel Guernsey berichtet (THOMAS ET AL. 1997).

Daneben ist auch die Serumkonzentration von Dehydroepiandrosteron und Testosteron statistisch signifikant mit dem Brustkrebsrisiko assoziiert, auch wenn diejenigen Frauen ausgeschlossen wurden, bei denen zwischen Blutabnahme und Diagnosestellung weniger als zwei Jahre lagen (ENDOGENOUS HORMONES COLLABORATIVE GROUP 2002).

Zirkulierende Insulinspiegel und Hyperinsulinämie mit einer pathologischen Insulinresistenz erhöhen das Brustkrebsrisiko unabhängig von einer Adipositas (DELGIUDICE ET AL. 1998) und sind mit einer erhöhten Rezidiv- und Mortalitätsrate bei Brustkrebspatientinnen assoziiert (FAIREY ET AL. 2003). Bei in-vitro-Versuchen an ER-positiven MCF-7- und T-47D-Brustkrebszelllinien konnten DEES ET AL. (1997) nachweisen, dass Östradiol und DDT das Wachstum dieser Zellen in Anwesenheit von Insulin verstärken können, und dass die relative Wirksamkeit von DDT nur 100-300mal schwächer ist als die von Östradiol, wenn Insulin im Assay anwesend ist. Das Plasmainsulin reguliert die Bioverfügbarkeit von Wachstumsfaktoren wie IGF-1 und beeinflusst auch die Östrogen- und Androgenspiegel (KAAKS 1996). IGF-1 ist ein mitogenes Peptid mit Anti-Apoptose-Eigenschaften. Erhöhte IGF-1-Spiegel wurden in einer prospektiven Studie an 397 Brustkrebspatientinnen in den USA mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko bei Frauen in der Prämenopause in Verbindung gebracht (HANKINSON ET AL. 1998) und gelten als Faktoren mit einer schlechten Prognose (FAIREY ET AL. 2003).

Generell ist die von der amerikanischen Forschergruppe um HENDERSON & PIKE zum erstenmal veröffentlichte These, wonach viele Menstruationszyklen den Brustkrebs fördern, immer noch gültig (HENDERSON ET AL. 1982, RAUTALAHTI ET AL. 1993).

Steroidöstrogene werden von der IARC und anderen Behörden als Humankarzinogene eingestuft (NTP).

2.4.4 Radioaktivität

Übereinstimmend wird in vielen Studien eine erhöhte Brustkrebsrate bei Überlebenden der Atombombenabwürfe über Hiroshima und Nagasaki und nach Bestrahlung der Brust bei Thymushypertrophie, M. Hodgkin, Mastitis, Mammatumoren sowie nach multiplen Durchleuchtungen bei Lungen-Tbc berichtet (SPRATT ET AL. 1995, GERBER 2001, WOLFF ET AL. 2003).

Je früher die Strahlen einwirken, desto höher ist auch das Risiko für ein strahleninduziertes Mammakarzinom: Die kindliche Mamma besitzt eine verglichen mit anderen Organen besonders hohe Strahlensensitivität; das dadurch induzierte Brustkrebsrisiko besteht dann wahrscheinlich lebenslang (MILLER ET AL. 1989). So wurde bei Überlebenden von Kinderkrebskrankheiten, von denen 68% eine Strahlentherapie erhielten, am häufigsten als Zweitkarzinom ein Mammakarzinom, auch bei Männern, entdeckt (NEGLIA ET AL. 2001).

Bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Atombombenabwürfe über 40 Jahre alt waren, war das Brustkrebsrisiko nicht erhöht. Bei Kindern unter vier Jahren lag das relative Risiko dagegen bei zehn (JONAT 2001). Auch für Pilotinnen und Stewardessen wurde das Brustkrebsrisiko auf Grund der erhöhten Strahlenbelastung in großer Höhe untersucht: Die Forschergruppe um PUKKULA (1995) fand ein erhöhtes Brustkrebsrisiko für diese exponierte Berufsgruppe, wobei BOICE ET AL. (2000) anmerkten, dass Confounder wie die spätere Erstgeburt für diese Risikoerhöhung verantwortlich sein könnten.

Eine aktuelle Fall-Kontroll-Studie zum Brustkrebsrisiko durch therapeutische und diagnostische Bestrahlung von ZHENG ET AL. (2002a) an 608 Brustkrebspatientinnen und 609 Kontrollen in den USA ergab ein Odds Ratio von 2,5 (95%CI 1,0-6,8) für postmenopausale Frauen, die in Interviews angaben, wegen Hautproblemen wie Tinea oder Akne mehr als sechsmal bestrahlt worden zu sein. Dieses Brustkrebsrisiko war weiter erhöht für Patientinnen, die diese Behandlung in ihrer Jugend erhielten. Dagegen war die diagnostische Strahlenexposition bei dieser interview-basierten Studie nicht mit einem signifikant erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert.

In den USA wurde eine lange Diskussion über den Nutzen oder Schaden eines Mammografie-Screenings bei Frauen unter 50 Jahren geführt (FORREST & ALEXANDER 1995). FLETCHER ET AL. (1993) analysierten die acht größten randomisierten klinischen Studien aus den USA, Schweden, Schottland und Kanada mit dem Ergebnis, dass bei Frauen unter 50 Jahren ein Nutzen fünf bis sieben Jahre nach Studienbeginn nicht bewiesen ist. Eine statistisch signifikante Senkung der Mortalität um ein Drittel wurde bei Frauen über 50 Jahren gefunden. Ein aktueller Report im New England Journal of Medicine von FLETCHER & ELMORE (2003) kommt zu dem Schluss, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit der Mehrzahl aller Frauen mit Brustkrebs unabhängig davon ist, ob ein Screening stattfand oder nicht, und dass insbesondere bei jüngeren Frauen zwischen 40 und 50 Jahren die Rate an falsch-positiven Mammografien hoch ist. Die Reduktion der brustkrebsbedingten Mortalität durch eine Mammografie im Abstand von ein bis zwei Jahren mit einer optimalen Strahlenbelastung von 3 mSv übersteigt das theoretische Risiko eines strahlenbedingten Mammakarzinoms in der Altersgruppe über 50 Jahre (LENGFELDER 1995, HANF 2002). Nach Ansicht des BUNDESAMTES FÜR STRAHLENSCHUTZ BFS (2003) ist ein signifikanter Nutzen für ein Mammografie-Screening erst ab dem 55. Lebensjahr nachgewiesen.

Radioaktive Strahlen gelten als anerkannter Risikofaktor für das Mammakarzinom. GOFMAN schätzte 1995, dass drei Viertel der jährlichen Brustkrebsinzidenz in den USA durch frühere Bestrahlung, primär aus medizinischen Gründen, verursacht werde. Anzumerken ist, dass in den 50er und 60er Jahren teilweise 1000fach höhere Dosen verwendet wurden als heutzutage, mit häufig fraglichem medizinischen Nutzen wie die Fußdurchleuchtung in Schuhgeschäften oder die Bestrahlung von Akne und Warzen.

Prinzipiell kann jede Strahlendosis krebsauslösend sein. Die Latenz bis zum Ausbruch des Mammakarzinoms kann 15 Jahre und länger dauern (NEGLIA ET AL. 2001).

2.4.5 Sozioökonomischer Status

Der Cancer Survey der USA hat in einer detaillierten Übersicht, übereinstimmend mit einer anderen großen Studie an über 7 300 Brustkrebspatientinnen aus den USA (MORTON 1995) gezeigt, dass das Brustkrebsrisiko unter leitenden Angestellten, Lehrerinnen, Managerinnen und Sekretärinnen, Hausfrauen, Krankenschwestern und Laborangestellten signifikant erhöht ist (CANTOR ET AL. 1995). In Kanada wurde das Krebsregister aus British Columbia von BAND ET AL. (2000) nach prä- und postmenopausalen Mammakarzinopatientinnen differenziert ausgewertet: Bei den prämenopausalen Fällen zeigte sich ein signifikant erhöhtes Brustkrebsrisiko für Angestellte in der EDV, Friseurinnen, Verkäuferinnen und bei Arbeiterinnen in der Lebensmittel-, Bekleidungs-, Chemie- und Transportindustrie; bei den postmenopausalen Fällen waren Lehrerinnen, Ärztinnen und Krankenschwestern, Wäschereimitarbeiterinnen und Luftfahrtangestellte besonders häufig betroffen. In China traf das höchste Brustkrebsrisiko nach Auswertung der Volksbefragung von 1982 Wissenschaftlerinnen, Angestellte, Politikerinnen, Sicherheitspersonal und Arbeiterinnen in der Plastikindustrie (LADEN & HUNTER 1998). Bei der Subgruppenanalyse zeigte sich das höchste Risiko für chinesische Ärztinnen westlicher Medizin.

In Deutschland existieren ältere Daten zu den Ursachen der Erwerbsunfähigkeitsrente von Frauen in gewerblichen Berufen. Die bösartige Neubildung der Brustdrüse wurde einer älteren Übersicht zufolge vermehrt bei Elektrikerinnen, Frauen im Schmiede- und Druckerhandwerk und bei Friseurinnen beobachtet (BLOHMKE 1981).

Vermutlich ist der Trend zu einem erhöhten Brustkrebsrisiko bei Frauen mit Hochschulabschluss oder langjähriger Ausbildung auf eine spätere erste Schwangerschaft, weniger Kinder, eine frühere Menarche und eine häufigere Einnahme oraler Kontrazeptiva zurückzuführen, was z.B. in Norwegen nachgewiesen wurde (BRENNER & STEGMAIER 1990, KAUFMANN ET AL. 2002). In vielen Fall-Kontroll-Studien wird das jährliche Einkommen als Parameter für den sozioökonomischen Status verwendet (Lawson 1999).

2.4.6 Körperliche Aktivität

Körperliche Aktivität hat im Tierversuch einen Rückgang der Brusttumor-Inzidenz im Stadium der Initiation -innerhalb der ersten sieben Tage nach Gabe eines Karzinogens- und der Promotion zur Folge. Elf epidemiologische Studien wurden in einer Übersichtsarbeit ausgewertet, die übereinstimmend eine Risikoreduktion bei ehemaligen Leistungssportlerinnen, bei Frauen in körperlich sehr aktiven Berufen und bei einem hohen Energieumsatz zeigten (FRIEDENREICH & ROHAN 1995). Schätzungsweise 10-60% Risikoreduktion durch vermehrte körperlich-sportliche Aktivität wird in den Studien als möglich erachtet (THUNE ET AL. 1997). In einer aktuellen Studie an 403 prämenopausalen und 847 postmenopausalen Brustkrebspatientinnen und insgesamt 1 548 Kontrollen aus der Region San Francisco, die verschiedenen ethnischen Gruppen angehörten (Latinos, Afroamerikanerinnen, Weiße) konnten JOHN ET AL. (2003) ein signifikant reduziertes Brustkrebsrisiko bei allen Studiengruppen für diejenigen Frauen berichten, welche im Interview die höchsten lebenslangen Aktivitätsscores unter Berücksichtigung von Haushalt und Beruf angaben. Dennoch gibt es auch wider-

sprüchliche Berichte: Während in der aktuellen Iowa Womens Health Study von MOORE ET AL. (2000) an über 37 000 postmenopausalen Frauen keine Veränderung des postmenopausalen Brustkrebsrisikos durch körperliche Aktivität nachgewiesen werden konnte, gelang WYSHAK & FRISCH (2000) in einem 15jährigen Follow-up von ehemaligen Leistungssportlerinnen noch in der Postmenopause der Nachweis eines protektiven Effekts. Unklar bleibt, in welchem Alter körperliche Aktivität am stärksten gegen Brustkrebs schützt (MCTIERNAN 2003). Bei Studien, die den Einfluss der Ernährung durch Messung der Kalorienaufnahme oder des Lebensmittelverbrauchs berücksichtigten, zeigte sich, dass der Einfluss der körperlichen Aktivität auf das Brustkrebsrisiko davon unabhängig besteht (POTTER 1997).

In einer aktuellen Arbeit von FAIREY ET AL. (2003) konnte an 25 postmenopausalen Brustkrebspatientinnen gezeigt werden, dass Fahrradergometertraining dreimal pro Woche für 15 Wochen die Spiegel von Insulin-Like-Growth-Faktor-I (IGF-I), IGF-Binding-Protein-3 (IGFBP-3) und das Verhältnis von IGF-I zu IGFBP-3 signifikant verbessert im Vergleich zu 28 Patientinnen, die nicht trainierten. Bekanntlich sind Insulin, IGF und IGFBP Prognosefaktoren für Brustkrebs und hohe Spiegel werden mit einer hohen Rezidiv- und Mortalitätsrate assoziiert. Zusammengefasst wird vermutet, dass körperliche Aktivität das Brustkrebsrisiko durch Veränderung des hormonellen Milieus reduziert, z.B. durch eine spätere Menarche (MERZENICH ET AL. 1993), häufigere Anovulation, Oligomenorrhoe und Amenorrhoe. Möglicherweise wird durch anstrengende körperliche Aktivität auch der zirkulierende Östrogenspiegel reduziert (HOFFMAN-GOETZ & HUSTED 1994).

Die Internationale Krebsforschungsagentur IARC (2002) der WHO schätzt, dass jährlich allein in der EU 13 000 Brustkrebsfälle durch vermehrte körperliche Aktivität und normales Körpergewicht verhindert werden könnten.

2.4.7 Elektromagnetische Felder, Nachtlicht

1987 veröffentlichte STEVENS seine These, wonach elektromagnetische Felder (EMF) und Nachtlicht zur Mammakarzinogenese beitragen könnten: Beide Faktoren hemmen die Melatonin-Produktion im Corpus pineale und die überwiegend nächtliche Sekretion; Melatonin wiederum hemmt das Wachstum von chemisch induzierten Brustkrebszellen in Ratten und Mäusen und erhöht den Gehalt von Antioxidantien in Brustkrebszellen (WAALEN 1993). Melatonin selbst wirkt antioxidativ und schützt die DNA signifikant vor oxidativem Schaden durch Karzinogene (REITER 1994). Es gilt als natürlicher onkostatischer Mediator, der sowohl Initiation als auch Promotion von Karzinomen verhindert (HANF 2002) und bei Blinden erhöht ist (REITER 1994). FEYCHTING ET AL. (1998) verglichen die Malignominzidenz von 1 500 erblindeten Personen mit 13 000 sehgestörten Patienten. Sie beobachteten dabei eine verringerte Inzidenz aller Karzinome, sowohl bei Männern und Frauen als auch bei hormonabhängigen und -unabhängigen Tumoren.

Zwischen Melatonin- und Östrogenrezeptor scheint zusätzlich eine Interaktion mit einer Down-Regulation des ER durch Melatonin zu bestehen (HANF 2002).

"Elektrische Energie ist beinahe das Kennzeichen für die Industrialisierung schlechthin, mit künstlichem Licht in der Nacht und einer Vielzahl elektromagnetischer Wellen im Haushalt, erzeugt v.a. durch Mikrowellen und Radios; vor 100 Jahren gab es das in unserer Umwelt noch nicht," so RICHARD STEVENS (1993) vom Pacific Northwest Laboratory in Richland, USA.

Bekannt ist, dass elektromagnetische Felder mit einer Frequenz von 50 Hz in intermittierend exponierten menschlichen Fibroblasten DNA-Einzel- und Doppelstrangbrüche verursachen, also eine genotoxische Wirkung entfalten können (ADLKOFER ET AL. 2002). Diese Befunde konnten auf tierexperimenteller Ebene bisher jedoch noch nicht bestätigt werden (BERNHARDT 2002).

Eine Übersichtsarbeit über das Brustkrebsrisiko durch EMF und Nachtlicht von CAPLAN und Mitarbeitern (2000) aus den USA wertete elf Studien mit Exposition am Arbeitsplatz, acht Studien mit Exposition zuhause und vier Studien über den Gebrauch elektrischer Heizdecken aus: Bei drei arbeitsmedizinischen Studien fanden sich statistisch signifikante Risikoerhöhungen; die übrigen zeigten widersprüchliche Ergebnisse. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Ergebnisse wegen der Schwierigkeit der Einschätzung der Exposition zuhause methodischen Schwächen unterliegen und so ein möglicher Zusammenhang übersehen werden könnte.

Hinweise gibt es auch für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Männern, welche z.B. als Telefoniker stärker gegenüber EMF exponiert sind (MATANOSKI ET AL. 1991). HANF (2002) verweist darauf, dass in vielen Berufen, bei denen eine erhöhte Nachtlichtbelastung besteht, Nacht- und Schichtarbeit geleistet werden muss, die ihrerseits wiederum die Melatoninfreisetzung variiert.

Eine Exposition gegenüber EMF wurde auch vermutet bei häufiger Benutzung von Heizdecken oder elektrisch geheizten Wasserbetten, die eine höhere Hintergrundbelastung mit elektromagnetischen Feldern bedingen (HANF 2002). So beobachteten ZHU ET AL. (2003) an 304 afroamerikanischen Brustkrebspatientinnen im Alter von 20-64 Jahren ein erhöhtes Brustkrebsrisiko durch den Gebrauch von elektrischen Heizdecken oder Wasserbetten, das ansteigt, je länger die Systeme angewendet wurden. Dieses Ergebnis bestätigt die Ergebnisse von VENA ET AL. (1992), die eine Risikoerhöhung bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen beobachteten. Von ZHENG ET AL. (2000c) ist eine Arbeit veröffentlicht, die keine Risikoerhöhung durch EMF mittels Interviews von 608 neu-diagnostizierten Brustkrebspatientinnen und 609 Kontrollen ergab. Eine tatsächliche Messung der Exposition führten LONDON ET AL. (2003) bei 347 Brustkrebspatientinnen und 286 Kontrollen durch: Sie bestimmten indirekt die aktuellen elektrischen Felder im Schlafzimmer während sieben Tagen und fanden keinen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko.

Zusammenfassend kann eine mögliche Assoziation zwischen elektromagnetischen Feldern, Nachtlicht-Exposition und erhöhtem Brustkrebsrisiko derzeit nicht ausgeschlossen werden.

2.4.8 Nikotin

Die Ergebnisse epidemiologischer Studien über einen Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und Brustkrebs sind widersprüchlich. Während einerseits ein protektiver Effekt von Nikotin postuliert wird, da in Serum und Urin von Rauchern weniger Östrogene gemessen wurden und die Menopause bei Raucherinnen früher eintritt (SMITH ET AL. 1994), zeigt sich andererseits insbesondere bei jungen Patientinnen, die mit einem Alter unter 20 Jahren zu rauchen begannen, ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Mammakarzinoms (BAND ET AL. 2002). Dabei scheint die Kombination Nulliparität und starker Nikotinkonsum (20 pack-years oder mehr als 20 Zigaretten am Tag) besonders gefährlich zu sein, mit einem z.T. siebenfach erhöhten relativen Risiko (BENNICK ET AL. 1995, BAND ET AL. 2002). Auch die Exposition gegenüber Passivrauch durch rauchende Familienmitglieder erhöht in einer Studie das Risiko für Brustkrebs, dosis- und zeitabhängig (LEMON 1992). Bei vielen Studien blieb der Einfluss des Passivrauchens in der Kontrollgruppe allerdings unberücksichtigt, so dass das nikotinbedingte Brustkrebsrisiko unterschätzt werden könnte (LEMON 1992, SNEDEKER & DIAUGUSTINE 1996). Eine dänische Studie von BENNICK ET AL. (1995) an über 3200 Frauen ergab, dass Raucherinnen mit Brustkrebs zum Zeitpunkt der Diagnosestellung durchschnittlich acht Jahre jünger waren als Nichtraucherinnen.

Die kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse der Forschergruppe um HAMAJIMA ET AL. (2002) von 53 Studien an über 58 000 Brustkrebspatientinnen kommt zu dem Schluss, dass eine As-

soziation zwischen Brustkrebs und Nikotin häufig durch Alkohol überlagert und gestört wird: Wurden nur diejenigen 22 000 Brustkrebspatientinnen berücksichtigt, welche angaben, keinen Alkohol zu trinken, so konnte keine Assoziation zum Brustkrebsrisiko gefunden werden. Die Autoren folgern, dass Rauchen nur einen kleinen und keinen unabhängigen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko hat.

Parallelen wurden beobachtet zwischen den Verläufen der Brustkrebsinzidenz im US-Bundesstaat Connecticut zwischen 1935 und 1989 und dem Zigarettenverbrauch 20 Jahre zuvor (HORTON 1992). Bekanntlich sind im Zigarettenrauch polyzyklische Kohlenwasserstoffe wie Dimethylbenzanthracen DMBA und Benz(a)pyren, aromatische Amine und N-Nitrosamine nachgewiesen worden, die sich in Tier- und in-vitro-Studien als Initiatoren von Mammatumoren und somit als Karzinogene erwiesen. In Studien an Ratten konnte DMBA als Karzinogen der Mamma bestätigt werden. Im Brustgewebe von Raucherinnen wurden nikotinbedingte DNA-Abbauprodukte und p53-Genmutationen nachgewiesen (TERRY & ROHAN 2002). Passive und aktive Nikotinexposition führen zu einer verstärkten Östrogenhydroxylierung mit Bildung von reaktionsfreudigen Radikalen wie Quinon (LEMON 1992).

Die unterschiedlichen Studienergebnisse könnten auf der Vermischung prä- und postmenopausaler Frauen beruhen, da bei postmenopausalen Frauen Nikotinkonsum nach der ersten voll ausgetragenen Schwangerschaft vor Brustkrebs zu schützen scheint (BAND ET AL. 2002). Möglicherweise kommt dem Nikotinkonsum in der Jugend bzw. dem frühen Erwachsenenalter, also kurz nach der Menarche, eine besondere Bedeutung zu.

Vermutlich ist die Suszeptibilität gegenüber nikotinbedingten Karzinogenen auch von genetischen Polymorphismen der metabolisierenden Enzyme abhängig: ZHENG ET AL. (2002b) konnten zeigen, dass postmenopausale Trägerinnen eines bestimmten Genotyps der Glutathion-S-Transferase einem erhöhten nikotin-vermittelten Brustkrebsrisiko unterliegen (Odds Ratio 2,9; 95%CI 1,0-8,8).

Zusammenfassend erhöhen möglicherweise langjähriger Nikotinkonsum, Rauchen vor der ersten voll ausgetragenen Schwangerschaft und Passivrauchen das Brustkrebsrisiko gering (TERRY & ROHAN 2002), wenn auch in vielen Studien oder Meta-Analysen kein oder ein vernachlässigbarer Zusammenhang gefunden wurde (LADEN & HUNTER 1998, HAMAJIMA ET AL. 2002).

2.4.9 Viren

Die Rolle der menschlichen Papillomaviren bei der Genese des Zervix- und Vulvakarzinoms ist hinlänglich bekannt. In Tierversuchen an der Maus wurde auch ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Mammatumoren und einem Onkovirus, dem Mouse mammary tumor virus (MMTV) gefunden. So wurden in Gewebeschnitten von Mammakarzinomen bei Männern in 89% und bei Frauen in 28% ein mit dem MMTV verwandtes Antigen und das wichtigste Hüllglycoprotein des MMTV (gp52) nachgewiesen (LLOYD ET AL. 1983). Auch in menschlichen Brustkrebszellen wurden retrovirale Partikel gefunden, die Ähnlichkeit mit dem MMTV besitzen. Diese Partikel sind als endogene Retroviren anzusehen, d.h. diese Virussequenz ist Teil des menschlichen Genoms. In einer Studie an 401 familiär belasteten Mammakarzinompatientinnen in den USA fanden POGO ET AL. (1994) mittels PCR eine 660 Basenpaare umfassende Sequenz gegen das env-Gen des MMTV in 82% aller Fälle. Bei 70% ihrer Brustkrebspatientinnen aus Tunesien, jedoch in keiner der 41 Kontrollen mit gutartigen Brusterkrankungen oder Zervixkarzinomen, fanden LEVINE und Kollegen (1984) ein Antigen, das mit gp52 des MMTV eine Kreuzreaktion zeigt. In Tunesien gehören 59% aller Mammakarzinome zum inflammatorischen Mammakarzinom, während in den USA dieser Prozentsatz nur bei 5% liegt.

In einer Studie an 25 000 immunsupprimierten Frauen nach Nieren- oder Herztransplantation, die ein bis elf Jahre nachbeobachtet wurden, fanden STEWART ET AL. (1995) nur 86 an Stelle der erwarteten 114 Brustkrebsfälle und schlossen daher auf einen protektiven Effekt der Immunsuppression, welcher besonders ausgeprägt mit einem relativen Risiko von 0,49 (95%CI 0,22-0,77) im ersten Jahr nach der Transplantation war. Die Diskussion um die Virus-Ätiologie des Mammakarzinoms wurde jüngst durch die Entdeckung von Epstein-Barr-Virusgenom in über der Hälfte der untersuchten 100 Karzinomgewebeproben und die häufige vorangehende Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus im Rahmen einer infektiösen Mononukleose bei Brustkrebspatientinnen wiederbelebt (BONNET ET AL. 1999, YASUI ET AL. 2001).

2.4.10 Sonstige Umweltfaktoren

Rassenunterschiede

Ethnische bzw. Rassenunterschiede sind vor allem in den USA gefunden worden. Am häufigsten erkranken dort Angehörige der weißen Bevölkerung, gefolgt von Dunkelhäutigen, Japanerinnen, Chinesinnen und Frauen spanischer bzw. indianischer Herkunft. Die Inzidenz für weiße Frauen ist 13% höher als bei dunkelhäutigen, während die Mortalität bei letzteren 28% höher ist (HARRIS ET AL. 2003). Die Brustkrebs-Mortalitätsrate von Frauen spanischer Herkunft (Hispanics) und Asiatinnen, die häufig unter ähnlichen Bedingungen leben wie Schwarze und bei denen zwischen 1988 und 1992 in der Gegend um San Francisco ein Mammakarzinom diagnostiziert wurde, unterscheidet sich auch bei Berücksichtigung von Alter, Tumorstadium und Behandlungsprotokollen nicht von der von weißen Frauen (O`MALLEY ET AL. 2003).

Die Zugehörigkeit zu einer afroamerikanischen Bevölkerungsgruppe ist nach einer aktuellen Meta-Analyse von NEWMAN ET AL. (2002) von 14 Studien mit über 10 000 afroamerikanischen und 40 000 amerikanischen Brustkrebspatientinnen ein unabhängiger Prädiktor für eine schlechte Prognose.

Stadt-Land-Verhältnis

Basierend auf den Daten von 15 Tumorregistern in Europa und Australien beschrieben WATERHOUSE ET AL. (1982) ein Brustkrebs-Stadt-Land-Verhältnis von 1,2:1 bis 1,9:1, d.h. Frauen in städtischen Ballungsgebieten haben ein um bis zu 90% erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Mammakarzinoms gegenüber Frauen aus ländlichen Gebieten. Diese Ergebnisse wurden sowohl in Hoch- als auch in Niedrig-Risiko-Ländern gefunden (PESCH 1994), allerdings nicht in allen Ländern (WICHMANN & KREIENBOCK 1997).

Vermutlich verbergen sich hinter diesen Daten Risikofaktoren wie ein erhöhter sozioökonomischer Status und Bildung, späteres Alter bei der ersten Geburt und vermehrte Kinderlosigkeit von Stadtmenschen verglichen mit der ländlichen Bevölkerung.

Sonnenlicht-Exposition

Vitamin D wird überwiegend in der Haut durch Sonnenlicht-Exposition gebildet; ein kleiner Teil wird mit der Nahrung aufgenommen (FORTH ET AL. 2001). Über die Rolle von oraler Vitamin-D-Aufnahme beim Brustkrebsrisiko gibt es widersprüchliche Studienergebnisse. Epidemiologische Studien aus Russland und den USA fanden einen schützenden Effekt von Sonnenlicht-Exposition und Vitamin-D-Aufnahme auf das Brustkrebsrisiko und die Überlebensrate, der umso stärker war je höher die Sonnenscheindauer in der jeweiligen Region ist (JOHN ET AL. 1999, GORHAM & GARLAND 1990). Sowohl in-vitro- als auch in-vivo-Studien fanden heraus, dass die hormonelle Form von Vitamin D, 1,25(OH)D₃, Calcitriol, das Wachstum

und die Differenzierung von vielen benignen und malignen Zellen reguliert, unter anderem auch von Brustkrebszellen. So fanden LIPKIN & NEWMARK (1999) spezifische Rezeptoren für Vitamin D bei 73% aller Brustkrebszellen.

Psychische Faktoren

Bei Brustkrebspatientinnen scheint es zu einer Häufung von lebenseinschneidenden Ereignissen wie dem Verlust wichtiger Menschen vor der Diagnose zu kommen (FORSEN 1991), während in einer Übersichtsarbeit HILAKIVI-CLARKE ET AL. (1993) zu dem Ergebnis kommen, dass Stress oder psychosoziale Faktoren bis zu einem gewissen Maße vor Malignomen schützen können. Die Überlebenswahrscheinlichkeit werde durch vorangehende Ereignisse nicht beeinflusst. In einer weiteren Arbeit vertritt die Erstautorin die These (HILAKIVI-CLARKE 1997), dass Verhaltensmuster und Stimmungen wie Depression, Aggression und Alkoholaufnahme durch Östrogene beeinflusst werden, so dass Östrogene auch über diese Mechanismen das Brustkrebsrisiko steigern könnten.

3. Teil II: Literaturübersicht Pestizide, Organochlorverbindungen und Brustkrebs

3.1 Pestizide: Einteilung, Historischer Überblick

Pestizide sind natürliche oder synthetische Biozide, welche zur Bekämpfung von tierischen und pflanzlichen Schädlingen eingesetzt werden (FIEDLER 1995).

Unter dem Oberbegriff der Pestizide werden folgende Wirkstoffgruppen mit ihren Angriffsarten subsumiert:

Tabelle 4: Pestizide: Wirkstoffgruppen und Angriffsorte

Wirkstoffgruppen	Angriffsorte
Akarizide	Milben
Algizide	Algen
Avizide	Vögel
Bakterizide	Bakterien
Fungizide	Pilze
Herbizide	Unkraut
Insektizide	Insekten
Molluskizide	Weichtiere, Schnecken
Nenmatozide	Fadenwürmer
Piskizide	Fische
Rodentizide	Nager

Nach: SCHENKER ET AL. 1992

Pestizide lassen sich unterschiedlichen chemischen Stoffklassen zuordnen, dabei muss zwischen Pflanzenbehandlungs- (Herbiziden) und Schädlingsbekämpfungsmitteln (Insektiziden) unterschieden werden (AKKAN ET AL. 2003).

Die wichtigsten Wirkstoffe der Insektizide sind:

- Chlorierte Kohlenwasserstoffe

Sie wirken als Nervengifte und blockieren die motorischen Endplatten. Sie sind chemisch sehr stabil und aufgrund ihrer hohen Persistenz fast ubiquitär in fetthaltigen Organen und im Fettgewebe nachweisbar.

Zu ihnen zählen

- die Dichlordiphenylethane wie DDT, Dicofol, Methoxychlor
- Lindan (γ -Hexachlorcyclohexan, γ -HCH)
- Hexachlorbenzol (HCB)
- Endosulfan (Thiodan)
- die Cyclodiene: Aldrin, Dieldrin, Chlordan, Heptachlor.

- Synthetische Pyrethroide

Sie wirken ebenfalls bei Säugern und Insekten neurotoxisch und haben seit Beginn der 80er Jahre die persistenten Organochlorverbindungen als insektizide Wirkstoffe abgelöst. Sie sind synthetische Stoffe, die den aus Chrysanthemenblüten extrahierten Pyrethrinen nachgebaut sind, diese jedoch in ihrer Wirkstärke und Wirkdauer übertreffen.

Zu ihnen zählen

- Cyper-, Delta- und Permethrin
- Cyfluthrin, Tefluthrin
- Esfenvalerat, Fenvalerat

- Fenpropathrin
- Lambda-Cyhalothrin.

Die übrigen Wirkstoffe von Insektiziden wie

- Alkylphosphate, Carbaminsäureester und Carbamate, die als Cholinesterase-Hemmstoffe wirken,
- Thalliumsulfat, Zinkphosphid und Antikoagulantien (Rodentizide),
- Strychninpräparate und Blausäurederivate (Avizide) sowie
- Methylbromid und Phosphorwasserstoff

werden hier nicht weiter erläutert, da sie nicht zu den in dieser Studie gemessenen Substanzen zählen.

Bei den Herbiziden wird unterschieden zwischen Harnstoffderivaten (Wirkstoffe z.B. Monuron, Diuron, Chlortoluron), chlorierten Phenoxyessigsäuren, chlorierten Aryloxypropionsäuren, Chloracetaniliden, 1-,3-,5-Triazinen und Phosphorverbindungen.

Historischer Überblick

Pflanzenbehandlungs- und Schädlingsbekämpfungsmittel sind keine Erfindung des 20. Jahrhunderts. Schon vor Beginn unserer Zeitrechnung bekämpften die Menschen Schädlinge, um ihre Ernte und ihren Besitz zu schützen. In den Papyrusrollen von Ebers, die vor 2 000 Jahren schon über 800 verschiedene Pflanzen und ihre Wirkungen auf den Menschen beschreiben, werden Hinweise zur Vertreibung von Fliegen aus Häusern aufgeführt (BRYAN 1930, MARQUARDT & SCHÄFER 1994). In "De natura historica" von PLINIUS DEM ÄLTEREN (23 bis 79 n. Chr.) wurden viele Hinweise über den Gebrauch von Schädlingsbekämpfungsmitteln in früheren Jahrhunderten gesammelt. PLINIUS schreibt wörtlich: "So viele Gifte werden benutzt, um den Wein unserem Geschmack anzupassen, und wir wundern uns darüber, dass uns dies nicht wohltut."

Die pestiziden Eigenschaften von Schwefel und Arsen waren bereits bei griechischen Gelehrten bekannt. Auch organische Bestandteile natürlichen Ursprungs wurden als Pestizide eingesetzt: Während des Römischen Reichs wurde Wermut in Tinte getaucht als Abwehr gegen papyrusfressende Mäuse verwendet (RIDDLE 1985). Von verschiedenen früheren Kulturen, v.a. von Chinesen, Ägyptern und Griechen wurden Bau- und Nutzhölzer mit tierischen, pflanzlichen oder mineralischen Ölen vor Schädlingen und Witterungsumständen geschützt. Auch Bitumen zur Holzpräparation war schon in Ägypten bekannt (KITUNEN 1990). Die ersten synthetischen organischen Insektizide für den Privatgebrauch waren um 1930 die Di-nitro- und die thiocyanat-haltigen Verbindungen (SHEPARD 1939).

Trotz dieser scheinbar langen Tradition der Pestizide hat der Pestizideinsatz in den letzten 50 Jahren weltweit stark zugenommen. In Deutschland werden derzeit jährlich etwa 35 000 Tonnen Wirkstoffe in den Handel gebracht, davon fast die Hälfte Herbizide (AKKAN ET AL. 2003).

In Kalifornien wurden 1988 269 000 Tonnen Pestizide verkauft und ausgebracht (MARONI & FAIT 1993). Dabei wurden über 50% in Haushalt, Industrie und anderen nicht-landwirtschaftlichen Anwendungsgebieten verbraucht, insbesondere die Desinfektionsmittel. Weltweit sind schätzungsweise über 50 000 Präparate mit 600 Wirkstoffen und 1 400 Zusatzstoffen im Einsatz (MARQUARDT & SCHÄFER 1994). In West-Europa und den USA werden 72% aller weltweit produzierten Herbizide verwendet, während in den Entwicklungsländern 62% aller Insektizide und in West-Europa allein 43% aller Fungizide ausgebracht werden (GIANESI 1991).

In Deutschland waren 1998 über 1 100 Pflanzenbehandlungsmittel mit 277 Wirkstoffen zugelassen, davon 31% Herbizide und je 25% Insektizide, Fungizide und Akarizide. 45 Mittel müssen mit dem Gefahrensymbol T+ (sehr giftig) gekennzeichnet werden, 298 Mittel mit dem Zeichen Xn (gesundheitsschädlich) (AKKAN ET AL. 2003). Für 43 Mittel gelten Anwendungsbeschränkungen bzw. -verbote in Einzugsgebieten von Grund- und Quellwassergewinnungsanlagen und sonstigen grundwasserempfindlichen Bereichen. Die größten Mengen an Pflanzenbehandlungsmitteln werden in der EU auf Ackerkulturen, vor allem Getreide und Kartoffeln, ausgebracht. Der Wirkstoffaufwand pro Hektar landwirtschaftlich genutzter Fläche ohne Dauergrünland ist nach Auswertungen der Biologischen Bundesanstalt BBA in Deutschland mit 2,7 kg/ha im Jahr 1996 deutlich niedriger als z.B. in Belgien (12,2 kg/ha) oder den Niederlanden (10,4 kg/ha) (AKKAN ET AL. 2003).

Eine Abnahme des Gesamtverbauchs an Pestiziden lässt sich in Deutschland und anderen Ländern über die Jahre nicht beobachten, obwohl sich die pro Hektar benötigten Wirkstoffmengen verringert haben. Es ist vielmehr von einem weiteren Wachstum der Nachfrage nach Pestiziden weltweit auszugehen (BASSERMANN 1999).

3.2 Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit

Pestizide sind die größte Gruppe von potentiell toxischen Substanzen, welche beabsichtigt in die Umwelt gelangen.

3.2.1 Vergiftungen

Weltweit kommt es jährlich zu schätzungsweise über eine Million akuter Vergiftungen durch Pestizide, mit bis zu 200 000 vergiftungsbedingten Todesfällen (IGBEDIOH 1991, MCCONNELL 1994). Auf mögliche teratogene, immunsupprimierende, reproduktionstoxische oder sonstige toxische Wirkungen von Pestiziden allgemein wird in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen. Hier verweise ich auf die Übersichtsarbeiten von BELL ET AL. (2001) und REPETTO & BALIGA (1996). Von Interesse an dieser Stelle sind vielmehr die Studienergebnisse über mögliche kanzerogene Effekte.

3.2.2 Kanzerogenität

Kanzerogenitätsstudien umfassen in-vitro-Tests, Tierversuche und die Methoden der klassischen und der molekularen Epidemiologie.

Bevor eine Substanz als krebserzeugend eingestuft wird,

- müssen Dosis-Wirkungsbeziehungen etabliert
- die Ergebnisse bei verschiedenen Spezies bestätigt
- mehrere Arten der Exposition geprüft und
- Dosen vom *no-effect-level* bis zur *maximal tolerated toxic dose* getestet werden (NTP 1989).

Verschiedene Institutionen weltweit haben eine Einstufung kanzerogener Substanzen vorgenommen: Das National Toxicology Program veröffentlicht als Behörde des amerikanischen Gesundheitsministeriums alle zwei Jahre die *Reports on Carcinogens* (CALLE ET AL. 2002). Darin werden Substanzen in zwei Kategorien, sicher oder vermutlich humankarzinogen, eingestuft. Die International Agency for Research on Cancer (IARC), eine Behörde der WHO, teilt Substanzen von eins -sicher humankarzinogen- bis vier -nicht kanzerogen- ein, die

Environmental Protection Agency der USA ähnlich von A bis E. In Deutschland klassifiziert der Senatsausschuss der Deutschen Forschungsgemeinschaft Substanzen von A1 -Stoffe, die erfahrungsgemäß beim Menschen bösartige Geschwülste verursachen- über A2 -bisher nur im Tierversuch eindeutig kanzerogen- bis B -begründeter Verdacht auf krebserzeugendes Potential.

Die Liste der von der IARC auf ihre Kanzerogenität beim Menschen untersuchten Substanzen, Mischungen und industriellen Prozesse umfasst 885 Titel; davon werden 88 als karzinogen (Gruppe 1), 64 als wahrscheinlich karzinogen (Gruppe 2A), 236 als möglicherweise karzinogen (Gruppe 2B), 496 als nicht klassifizierbar (Gruppe 3) und eine Substanz als wahrscheinlich nicht humankazinogen (Gruppe 4) eingestuft. In der Gruppe 1 werden Arsen, Mineralöle, Vinylchlorid und Benzol (als Lösungsmittel für Pestizide) in der Landwirtschaft verwendet. In der Kategorie der wahrscheinlich/möglicherweise karzinogenen Substanzen sind Chlorphenole, Phenoxyäuren-haltige Herbizide und weitere landwirtschaftliche Chemikalien enthalten.

In den USA wurden etwa 500 Chemikalien auf ihre Kanzerogenität in Tierversuchen untersucht. Davon haben 42 Tumore in der Mamma verursacht. Diese sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Chemikalien, die an Ratten oder Mäusen Brustdrüsentumore verursachen

Pharmazeutika	Acronycin, Cytembena, Furosemid, Isophosphamid, Nithiazid, Nitrofurazon, Phenesterin, Procarbazinhydrochlorid, Reserpin
Lösemittel	Benzol, Dichlorethan, Dichlorpropan, Methylenchlorid, Trichlorpropan, Nitromethan, Ethylenoxid
Farbstoffe/Färbemittel	Acid red 114, Basic red 9 hydrochlorid, Diaminotoluen, Dimethoxybenzidin-dihydrochlorid, Dinitrotoluen, Hydrazobenzin, Toluidinhydrochlorid
Flammschutzmittel	Brommethyl-propandiol, Chloroacetophenon, Dibromopropranolol,
Autoabgase	Butadien
Pestizide	Clonitralid (molluskizid)
	Dibrom-chlorpropan (Pestizid)
	Dibromethan
	Dichlorvos (Pestizid)
	Sulfalat (Herbizid)
Sonstige Substanzen	Chloropren, Glycidol, Indiumphosphat, Nitroacenaphthen, Diisocyanate

Nach: NTP 1989, IARC 1999, BRODY & RUDEL 2003

WOLFF ET AL. (2003) weisen darauf hin, dass in dieser Auflistung etwa 160 zusätzliche, im Tierversuch Brustkrebs-erregende chemische Substanzen fehlen, darunter z.B. Verbrennungsrückstände wie polzyklische Kohlenwasserstoffe, DMBA, radioaktive Strahlung, gebräuchliche Industrielösemittel und andere Substanzen wie Vinylchlorid, Vinylfluorid, Vinylidinchlorid, Styrol, Acrylamid und auch Pestizide wie Atrazin, letzteres in der IARC jedoch nur der Gruppe 3 der nicht klassifizierbaren Substanzen zugeordnet. Viele der genannten Chemikalien haben zusätzlich eine genotoxische Wirkung.

Von den in Tabelle 5 genannten Substanzen werden von der NTP nur vier als krebserregend am Menschen anerkannt: Benzol, Butadien, Ethylenoxid und Acid red 114.

Exkurs: Diskussion der wissenschaftlichen Datengrundlage und Chemisierung

Im Unterschied zu vielen chemischen Produkten, welche in kontrollierten, abgeschlossenen Umgebungen verwendet werden und für die ein großes Potential an arbeitsmedizinischen Schutzausrüstungen zur Verfügung steht, ist das Design von Pestiziden für eine großflächige Verteilung in der Umwelt angelegt. Diese weltweite Anwendung von Pestiziden in der Umwelt hat eine potentielle Exposition von Tausenden von Landwirten und Millionen von Menschen über die Nahrungskette zur Folge. Jedoch ist die Datenbasis für eine genaue Abschätzung des kanzerogenen Risikos für die meisten der kommerziell verwendeten Pestizide sehr klein. VINEIS und Kollegen (1995) schreiben: "Die Knappheit der Informationen über die Kanzerogenität beim Menschen ist angesichts des meist jahrzehntelangen Gebrauchs überraschend". MARQUARDT & SCHÄFER (1994) bemerken allgemein: "Es ist unbestreitbar, dass trotz eines großen Erkenntnisgewinns in den vergangenen Jahren unser Wissen um die Mechanismen der Toxizität und unsere Fähigkeit zu quantitativer Risikobewertung beschränkt ist."

DUNKELBERG (1995) verweist auf die in Deutschland üblichen Zulassungsverfahren. Ein großer Teil der zur toxikologischen Beurteilung von Pflanzenschutzmitteln durchgeföhrten Untersuchungen werden im Rahmen eines Zulassungsverfahrens unternommen. Diese detaillierten Angaben zu spezifischen toxischen Eigenschaften, wie genotoxischen, reproductionstoxischen oder kanzerogenen Wirkungen, sind in Deutschland nur der Zulassungsbehörde, der BBA und weiteren am Zulassungsverfahren beteiligten Ämtern zugänglich. Die übrige Fachwelt und die Öffentlichkeit erhalten keinen Einblick in die Ergebnisse. Dadurch unterliegen diese Untersuchungsberichte nicht -wie sonst in der Wissenschaft üblich- einer weltweiten kritischen Prüfung durch die wissenschaftliche Öffentlichkeit.

DUNKELBERG (1995) bezweifelt, dass diese Vorgehensweise dem vom deutschen Gesetzgeber geforderten wissenschaftlichen Stand entspricht. So ergebe sich für die meisten Herbizide ein äußerst dürfiges Bild der Erkenntnislage. Der Autor schreibt wörtlich: "So liegen zur Frage der experimentellen krebszeugenden Wirkung für einen großen Teil der Wirkstoffe überhaupt keine publizierten Berichte vor".

Auch AKKAN ET AL. (2003) betonen, dass für die Mehrzahl der in Deutschland benutzten Pestizide die Datenlage zu human- und ökotoxikologischen Wirkungen ungenügend ist.

Zusammenfassend ist nach Meinung von Fachleuten, wie des Rates von Sachverständigen für Umweltfragen, der unzureichende Informationsstand ein generelles Problem bei der Beurteilung von Pestiziden und insbesondere von neuen Wirkstoffen (SRU 1999).

Chemisierung

In momentanem Gebrauch sind über 100 000 chemische Substanzen, von welchen die meisten in Bezug auf ihre Langzeit-Toxizität und Kanzerogenität nicht ausreichend erforscht sind. In den USA sind nahezu 600 000 chemische Produkte in Einsatz, und im täglichen Leben werden die Menschen in den hochzivilisierten Staaten von etwa 70 000 dieser Produkte umgeben, mit steigender Tendenz (WASSERMANN ET AL. 1990). Täglich werden neue Substanzen synthetisiert, deren Langzeitauswirkungen auf Mensch und Umwelt nicht bekannt sind.

So schreiben MARQUARDT & SCHÄFER (1994) von einem "massiven Einbruch der Chemie in den Lebensraum des Menschen". Die zweite Hälfte des vergangenen Jahrhunderts werde als die Ära der synthetischen Chemie Einzug in die Geschichtsbücher halten. Diese in den letzten 50-100 Jahren synthetisierten Agentien und Stoffe treffen die menschliche Gesund-

heit unvorbereitet, während die Auseinandersetzung mit schädlichen, natürlichen Umwelteinflüssen bei allen Lebewesen im Laufe der Evolution zur Entwicklung von Abwehrmechanismen geführt hat (WASSERMANN ET AL. 1990, SCHOLZ 1995).

HUFF ET AL. (1996) vom National Institute of Environmental Health Sciences der USA stellten fest, dass bezüglich Brustkrebs Umwelteinflüsse oder kausale Ätiologien bisher nicht adequate untersucht wurden.

3.3 Epidemiologische Studien

Arbeitsmedizinische Studien über Belastungen am Arbeitsplatz und in der Landwirtschaft ermöglichen in der Regel eine genaue Feststellung des Krebsrisikos von Beschäftigten, entweder durch Identifikation arbeitsplatz-typischer Belastungen innerhalb spezieller Malignome oder durch Feststellung der Malignom-Prävalenz von speziellen Tätigkeiten, welche mit einer Exposition gegenüber chemischen oder physikalischen Stoffen verbunden sind.

3.3.1 Studien aus der Landwirtschaft

BLAIR ET AL. (1993) werteten die Beschäftigungs- und Brancheninformationen auf Todesbescheinigungen von fast 120 000 Menschen aus der Landwirtschaft von 23 amerikanischen Bundesstaaten zwischen 1984 und 1988 aus und fanden kein erhöhtes Brustkrebsrisiko in der Landwirtschaft.

Bei der Auswertung der Todesursachen von landwirtschaftlichen Saisonarbeitern in den USA (4 218 Frauen) fand sich für Frauen eine unterdurchschnittliche Rate an Brustkrebs (COLT ET AL. 2001).

Bei Frauen aus Shanghai, die mit großer Wahrscheinlichkeit gegenüber Pestiziden mittelstark bis stark exponiert sind, zeigte sich in einer Studie von PETRALIA ET AL. (1998) ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms. Allerdings konnte nur eine kleine Anzahl an Exponierten festgestellt werden.

Auch in einer bevölkerungsbezogenen Fall-Kontroll-Studie an 995 Frauen mit neu diagnostiziertem Brustkrebs und 1 020 gesunden Kontrollen aus British Columbia, Kanada beobachteten BAND ET AL. (2000) ein erhöhtes Risiko für prä- und postmenopausale Frauen, deren Berufsbezeichnung mit einer erhöhten Belastung durch Pestizide assoziiert wird, wie Getreide-, Gemüse- und Obstbäuerinnen.

In einer bevölkerungsbasierten aktuellen Fall-Kontroll-Studie an 862 Brustkrebspatientinnen und 790 Kontrollen, randomisiert aus einer Führerschein- und einer Sozialversicherungsdatei aus North Carolina ausgewählt, stellten DUELL und Mitarbeiter (2000) fest, dass die Dauer der Tätigkeit in der Landwirtschaft mit dem Brustkrebsrisiko invers korreliert: Die Forschergruppe fand folgenden protektiven Effekt mit zunehmender Dauer der Tätigkeit in der Landwirtschaft:

1 - 10 Jahre	OR 1,2	95%CI 0,8 - 1,7
11 - 17 Jahre	OR 0,8	95%CI 0,5 - 1,2
18 - 23 Jahre	OR 0,7	95%CI 0,5 - 1,1
> 23 Jahre	OR 0,6	95%CI 0,4 - 0,9.

Diese Korrelationen änderten sich auch dann nicht, wenn die Tätigkeit während der Kindheit zwischen neun und 16 Jahren stattfand und wenn die Zeiten des DDT-Gebrauchs berück-

sichtigt wurden. Das relative Brustkrebsrisiko war jedoch für diejenigen Frauen erhöht, welche angaben, während oder kurz nach der Giftenwendung auf dem Feld gewesen zu sein, und die dabei keine Schutzkleidung trugen.

Aus Kanada wird eine aktuelle krankenhausbasierte Studie veröffentlicht, in welcher 299 Brustkrebspatientinnen unter 55 Jahren häufiger als andere Krebspatientinnen angaben, jemals in der Landwirtschaft gearbeitet zu haben (BROPHY ET AL. 2002). Das Odds Ratio lag für Frauen unter 55 Jahren mit Brustkrebs, die angaben, jemals in der Landwirtschaft gearbeitet zu haben („ever farmed“), bei 9,1 (95%CI 1,1-77,4) verglichen mit Frauen desselben Alters mit anderen Malignomen.

Allgemein wird angenommen, dass Frauen in der Landwirtschaft nicht in dem Maße gegenüber Pestiziden exponiert sind wie Männer. Man nimmt an, dass dies sowohl für die Quantität als auch die Frequenz der Exposition gilt. McDUFFIE (1994) meint jedoch, dass durch die zunehmende Mechanisierung und den Rückgang der Landbevölkerung Frauen in der Landwirtschaft wieder aktiver in den Arbeitsprozess eingebunden werden und in Japan sogar über die Hälfte der in der Landwirtschaft und verwandten Berufen tätigen Menschen Frauen sind. Angesichts der Lipophilie und Akkumulationstendenz vieler Pestizide ist zu berücksichtigen, dass Frauen einen höheren Anteil an Körperfett besitzen als Männer. Ein weiterer Hinweis auf die mögliche besondere Betroffenheit von Frauen sind auffällige geografische und familiäre Zusammenhänge zwischen Brust- und Prostatakrebs, der bekanntlich bei Landwirten besonders häufig vorkommt (ANONYM 1993).

Zusammengefasst gibt es zwar Hinweise aus kleineren Studien über ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen in der Landwirtschaft; die Mehrzahl der Studien erbrachten jedoch keine signifikante Assoziation oder sogar ein geringeres Brustkrebsrisiko von Frauen in der Landwirtschaft (MARONI & FAIT 1993, CANTOR ET AL. 1995, MORTON 1995, ANDERSEN ET AL. 1999, BURANATREVEDH & DEODUTTA 2001).

Die Forschergruppe um BLAIR ET AL. (1993) kam zu dem Schluss, dass Frauen in der Landwirtschaft generell ein niedrigeres Brustkrebsrisiko haben als Frauen, welche nicht in der Landwirtschaft beschäftigt sind, und diskutieren als mögliche Ursache eine erhöhte Geburtenzahl oder vermehrte körperliche Aktivität mit einem allgemein gesünderen Lebensstil als Menschen in der Stadt. Auf die erhöhte Brustkrebsinzidenz in Städten verglichen mit ländlichen Gebieten habe ich bereits in Teil I -Sonstige Umweltfaktoren- hingewiesen.

In einer aktuellen Übersichtsarbeit meint GARCIA (2003), dass Frauen vor allem in Entwicklungsländern in zunehmendem Maße Pestiziden ausgesetzt sind und dort die Folgen für die Gesundheit der Frauen erheblich unterschätzt werden.

3.3.2 Studien über Belastungen am Arbeitsplatz

Bereits bei der Diskussion der Umweltfaktoren wurde auf den hohen sozioökonomischen Status als Risikofaktor für Brustkrebs hingewiesen. Frauen sind in vielen akademischen Berufen wie als Ärztinnen, Lehrerinnen, Juristinnen etc. häufig gegenüber chemischen Innenraumnoxen exponiert, wie Nikotin, Flammschutz-, Löse- und Holzschutzmitteln, welche teilweise als Kanzerogene anerkannt sind und so mit dem Brustkrebsrisiko korrelieren können. Diese Mischexpositionen sind allerdings so heterogen, dass eine Einteilung in Berufskategorien ihnen nicht gerecht wird.

Beispielsweise sei hier eine Arbeit von BRODY & RUDEL (2003) erwähnt, die eine erhöhte Belastung mit dem krebszeugenden Ethylenoxid aus Sterilisiermaschinen bei Krankenschwestern fanden. Ebenso muss auch bei Putzfrauen auf die Exposition gegenüber

hormonaktiven Substanzen wie Nonylphenol in Waschmitteln und Bisphenol A in Plastikbehältern hingewiesen werden.

HABEL ET AL. (1995) fanden in einer berufsbezogenen Fall-Kontroll-Studie an 537 Brustkrebspatientinnen und 492 Kontrollfrauen im amerikanischen Bundesstaat Washington keine Assoziation zwischen Insektizid- bzw. Herbizidexposition und Brustkrebs. Hinweise fanden die Forscher für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Textilarbeiterinnen (fünf Fälle), Kosmetikerinnen (sieben Fälle), Frauen in gehobenen Berufen, abgeschwächt auch bei Krankenschwestern und Lehrerinnen. In vielen Branchen gab es aber nur wenige Fälle und Kontrollen, so dass keine Signifikanz bei den Berechnungen erreicht wurde, und diese Ergebnisse auch Zufall sein können.

CANTOR ET AL. (1995) untersuchten die Todesbescheinigungen von 24 amerikanischen Bundesstaaten von 1984 bis 1989 auf mögliche Zusammenhänge zwischen Stoffgruppen am Arbeitsplatz und der Brustkrebsmortalität. Nach Ausschluss von Hausfrauen verblieben 33 509 Fälle und 117 794 Kontrollen, bei denen unter Verwendung einer Job-Exposure-Matrix ein nicht signifikant erhöhtes Risiko bei Exposition gegenüber organischen Lösemitteln, auch Formaldehyd, und Insektiziden errechnet wurde.

MORTON (1995) untersuchte in einer Fall-Kontroll-Studie 7 368 Brustkrebsneuerkrankungen und 2 357 brustkrebsbedingte Todesfälle im Großraum um Portland und Vancouver, USA, im Zeitraum von 15 Jahren. Die Beurteilung der beruflichen Exposition erfolgte mittels einer Job-Exposure-Matrix. Als Kontrollen dienten bevölkerungsbezogene Inzidenz- und Mortalitätsraten. Signifikant erhöhte Brustkrebsraten fanden sich für Hausfrauen, Krankenschwestern, Lehrerinnen, Sekretärinnen, MTAs, Sozialarbeiterinnen und Frauen in der Fleischverarbeitung und -verpackung. Für Frauen in der Landwirtschaft waren verringerte Inzidenz- und Mortalitätszahlen für Brustkrebs zu beobachten.

MANZ (1998) berichtete von einer Kohorte von über 1 000 Männern und 400 Frauen, die Mitarbeiter eines in Hamburg tätigen Herbizidproduzenten waren. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung wies die Gruppe, die gegenüber Dioxinen und HCH exponiert war, bei Betrachtung der Mortalitätsdaten bis 1992 eine erhöhte Sterblichkeit durch Malignome auf. Bei Frauen trat überzufällig Brustkrebs auf (erwartete Fälle fünf; beobachtete Fälle elf). Der Autor vermutet, dass dieser Effekt eher auf HCH als auf Dioxin-Rückstände zurückzuführen ist, muss aber offen lassen, ob dieser Effekt die Wirkung eines einzelnen HCH-Isomeres oder des ganzen HCH-Gemisches ist.

ANDERSEN ET AL. (1999) führten eine Kohortenstudie auf der Basis der Volksbefragung 1970 mit Fortführung bis 1991 in vier skandinavischen Ländern durch. Insgesamt wurden 100 Millionen Personenjahre und eine Million neu aufgetretene Malignome eingeschlossen. Für Frauen mit akademischen Berufen zeigte sich ein erhöhtes Brustkrebsrisiko, für Frauen in der Landwirtschaft jedoch nicht. Männer als Landwirte hatten eine verringerte Gesamt-Karzinominzidenz.

In Long Island, USA führten LEWIS-MICHL ET AL. (1996) eine Studie über den Zusammenhang zwischen der Wohnortnähe zu Industriegebieten und verkehrsreichen Straßen und dem Brustkrebsrisiko durch. Ein signifikant erhöhtes Brustkrebsrisiko beobachteten die Autoren bei postmenopausalen Frauen, insbesondere in Nassau County, die mindestens 20 Jahre nahe an chemischen Fabriken lebten (OR 1,61; 95%CI 1,06-2,43). Dieses Risiko stieg mit der Zahl der chemischen Anlagen an. Für verkehrsreiche Wohnorte ergab sich nur für die Einwohner von Nassau, nicht aber von Suffolk, ein erhöhtes Brustkrebsrisiko, welches jedoch nicht statistisch signifikant war.

Zur Einschätzung der Belastung durch polzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe PAH und Benzol führten PETRALIA und Mitarbeiter (1999) Interviews über die Arbeitsplatz-Anamnese durch und berechneten das Risiko anhand einer Job-Exposure-Matrix. Als besonders PAH- und benzolbelastet gelten Bus- und LKW-Fahrer, Garagen- und Tankstellenpersonal, Arbeiter in Gießereien und in verkehrsnahen Kiosks und Imbissen. Eine Belastung nur mit Benzol wird bei Frauen in klinischen Labors gefunden. Das höchste Brustkrebsrisiko fanden die Autoren bei Frauen mit einer Exposition gegenüber PAH und Benzol, das zweifach erhöht war für Frauen, die jemals in solchen Berufen tätig waren und vierfach für Frauen mit vier oder mehr Jahren Beschäftigungszeit. Alleinige Benzol-Exposition erhöhte das Risiko für ein prämenopausales Mammakarzinom.

Organische Lösemittel, die überwiegend als Karzinogene anerkannt sind, wurden von HANSEN (1999) in einer Studie von 7 800 dänischen Frauen zwischen 20 und 55 Jahren mit Brustkrebs assoziiert. Bei Frauen, die mehr als ein Jahr in nicht-administrativen Berufen in der Produktion und Verarbeitung von Metall, Holz und Möbeln, Lacken und Farben, Chemikalien und Textilien beschäftigt und dabei gegenüber organischen Lösemitteln exponiert waren, war das Brustkrebsrisiko um 20-66% erhöht, nach über zehnjähriger Beschäftigung um das Zweifache. Confounder wie Geburtenrate und sozioökonomischer Status wurden dabei berücksichtigt.

Auch BAND ET AL. (2000) konnten in ihrer oben dargestellten Studie an 995 Brustkrebspatientinnen und über 1 000 Kontrollen in Kanada ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Tätigkeiten mit einer Lösemittel-Exposition, z.B. in Druckereien, Tankstellen, Kfz-Betrieben, Wäschereien, und auch bei Krankenschwestern und Lehrerinnen finden.

HANSEN (2000) fand in seiner Studie an 230 *männlichen* Brustkrebspatienten aus Dänemark im Vergleich zu über 12 000 Kontrollen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko mit einem OR von 2,5 (95%CI 1,3-4,5) bei einer Beschäftigung mit Exposition gegenüber Benzin und Verbrennungsprodukten von mindestens drei Monaten Dauer und mindestens zehn Jahre vor Diagnosestellung. Bei Männern unter 40 Jahren bei der ersten Einstellung lag das OR gar bei 5,4 (95%CI 2,4-11,9).

Auf Grund der in Tabelle 5 genannten Mammakarzinogene Färbemittel wurde auch für Friseurinnen und Mitarbeiterinnen in der Textilproduktion ein erhöhtes Brustkrebsrisiko vermutet. ZHENG ET AL. (2002c) konnten jedoch in einer interview-basierten Fall-Kontroll-Studie an 608 Brustkrebspatientinnen und ebenso vielen, vermutlich gesunden Kontroll-frauen keine Risikoerhöhung für den Gebrauch von Haarfärbemitteln in den USA feststellen. Dies steht im Gegensatz zu den Beobachtungen von POLLAN & GUSTAVSSON (1999) in Schweden, die bei Friseurinnen vermehrt Brustkrebsfälle beobachteten und das mit dem bis in die 70er Jahre verwendeten Kanzerogen Vinylchlorid in Haarsprays oder durch den häufigen Gebrauch von Haarfärbemitteln erklärten.

In einer aktuellen Übersicht von 115 epidemiologischen Studien über Arbeitsplatz und Brustkrebsrisiko werden von BRODY & RUDEL (2003) interessante Ergebnisse berichtet: So zeigten zwei Kohortenstudien, dass Frauen, welche in der Herstellung von Arzneimitteln und Kosmetika beschäftigt sind, einem erhöhten Brustkrebsrisiko unterliegen.

Zusammenfassend gibt es jedoch ganz erhebliche Einschränkungen dieser oben erläuterten Studien: Ganz wesentlich ist zunächst, dass die Höhe der Exposition meist nicht klar gemessen wurde, sondern häufig durch Befragungen anhand einer Job-Exposure-Matrix (CANTOR ET AL. 1995, MORTON 1995, PETRALIA ET AL. 1999) geschätzt wurde. In diesem Zusammen-

hang muss erwähnt werden, dass in den USA die meisten Pestizidexpositionen nicht aus der Landwirtschaft oder dem Beruf resultieren, sondern aus dem Gebrauch im Haushalt. Über 90% der amerikanischen Haushalte verwenden Pestizide (WILKINSON 1990).

Auch ist in vielen epidemiologischen Studien das Karzinomstadium nicht bekannt. Weiterhin wird meist mit den Mortalitätszahlen und nicht mit den Inzidenz- oder Prävalenzzahlen gerechnet und häufig werden wichtige Störfaktoren und Confounder wie anerkannte Risikofaktoren nicht berücksichtigt. Des Weiteren haben arbeitsmedizinische Kohortenstudien häufig zuwenig Frauen mit Brustkrebs, wohingegen Fall-Kontroll-Studien oft zuwenig gesunde Frauen für eine Kontrollgruppe innerhalb des Berufs oder Arbeitsplatzes aufweisen. Solche Studien haben eine niedrige statistische Aussagekraft, so dass schwache Korrelationen leicht übersehen werden können.

3.3.3 Ökologische Studien und Cluster-Studien

Studien über erhöhte lokale Brustkrebsraten, sog. Cluster, könnten die Identifikation umweltbedingter Risikofaktoren vor Ort ermöglichen:

1978 wurden erhöhte Spiegel der polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe Fluoranthren, Pyren, Anthracen und Naphthalen in Hausbrunnen von St. Louis Park, einer Vorstadt von Minneapolis, gefunden. Zunächst wurden auch erhöhte Brustkrebsraten aus dieser Stadt gemeldet (DUSICH ET AL. 1980); nachdem jedoch die Zahlen mit den vorhandenen Risikofaktoren adjustiert wurden, zeigte sich, dass die tatsächliche Anzahl an Mammakarzinomen mit der erwarteten nicht differierte (LADEN & HUNTER 1998).

Eine Follow-Up-Studie an Arbeitern, welche mit Pestiziden in Kontakt kamen, zeigte nur einen geringen, statistisch nicht-signifikanten Unterschied zwischen den Serum-DDT-Spiegeln von Personen, die an einem Malignom erkrankten und solchen, die tumorfrei blieben (MORGAN ET AL. 1980).

Auch eine prospektive Kohortenstudie an ursprünglich 2 283 erwachsenen Einwohnern der Stadt Charleston, South Carolina, USA, von welchen 1974 und 1975 bei 919 Personen mit einem mittleren Alter von 60 Jahren eine Blutprobe entnommen wurde, ergab nach zehn Jahren Follow-up bei 209 Todesfällen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Gesamtmortalität oder Krebsmortalität und der DDT- bzw. DDE-Serumkonzentration (AUSTIN ET AL. 1989). Ein schwacher Trend zeigte sich bei der Rate der Karzinome des Bronchialtraktes in Abhängigkeit von den DDT-Konzentrationen; dies beruhte jedoch nur auf 19 Fällen. Auffallend ist, dass bei Rauchern die mittleren DDT-Spiegel niedriger waren als bei Nichtrauchern.

WESTIN & RICHTER publizierten 1990 die These, dass der als „israel breast cancer anomaly“ bekannt gewordene, weltweit wohl einzigartige (KOHLMEIER ET AL. 1990) Rückgang der altersstandardisierten Brustkrebsmortalität in Israel um 8% zwischen 1976 und 1986 durch das Verbot von DDT, γ-HCH (Lindan) und β-HCH verursacht wurde. Vor dem Anwendungsverbot 1978 lagen die Rückstände der drei Substanzen in israelischer Kuhmilch z.T. über 100fach über denen in den USA. Auffallend war insbesondere der Rückgang der Mortalität um über 20% bei prämenopausalen Frauen. Unklar ist, warum der Rückgang der Brustkrebsmortalität bereits vor dem Verbot der Pestizide begann. Auch wurden der Veröffentlichung methodische Schwächen unterstellt, da die Daten nur auf zwei Jahren beruhten und die Fünfjahresdaten der WHO einen geringeren Rückgang der Mortalität zeigten (SHAMES ET AL. 1994). Angemerkt werden muss, dass etwa zur selben Zeit, ab Beginn der 80er Jahre, weltweit die Mortalitätsraten für Brustkrebs erstmals abnahmen (SMITH & PONDER 1995, BEVERS 2001, ENGEL ET AL. 2003). LADEN & HUNTER (1998) vermuteten als Ursache für den

Rückgang der Brustkrebsmortalität in Israel in diesem Zeitraum die große Zahl von Einwanderern aus Niedrig-Risiko-Gebieten wie Afrika und Asien.

Auch SAFI ET AL. (1993) äußerten die Vermutung, dass erhöhte Raten an Mammakarzinomen und anderen Malignomen im Gaza-Streifen im Zeitraum 1979-83 mit einem exzessiven Pestizidverbrauch von 100 Tonnen jährlich in kausalem Zusammenhang standen. Von den 75 untersuchten Pestiziden waren 19 international verboten.

DEVESPA (1994) beobachtete, dass in den Staaten des Mittleren Westens der USA, den traditionellen Kornkammern Amerikas mit einem hohen Prozentsatz landwirtschaftlicher Anbauflächen, die Brustkrebs-Mortalitätsraten höher sind als in den übrigen amerikanischen Bundesstaaten.

SCHÖN & BELLACH (1995) werteten das Krebsregister der ehemaligen DDR bezüglich der Brustkrebsinzidenz von 1975-89 aus und verglichen die landkreisbezogenen Werte mit anderen Variablen wie Bevölkerungsdichte, Anteil der Beschäftigten in der Landwirtschaft, Anteil der Personen mit Hochschulabschluss und auch den Stickoxid- und Schwefeldioxid-Konzentrationen in der Luft. Diese letztgenannten Luftbelastungen hatten keinen Einfluss auf eine mathematische Formel, mit welcher 63% der Varianz der Inzidenzzahlen erklärt werden konnten.

Eine ökologische Studie aus Kentucky, USA von KETTLES ET AL. (1997) ergab einen statistisch signifikanten Anstieg des Brustkrebsrisikos bei mittleren und hohen Belastungen durch das Herbizid Triazin, wobei die Exposition durch Informationen über kontaminiertes Wasser, Getreideproduktion und Pestizideinsatz geschätzt wurde. Die Studie hat jedoch einige Schwächen: Grundwasserdaten waren beispielsweise nur für 79 von 120 Landkreisen erhältlich und die Belastung des Oberflächenwassers konnte nur qualitativ (positiv oder negativ) und nicht quantitativ als Höhe des Triazinspiegels gemessen werden. Um die Exposition mit Triazin zu ermitteln, wurden zwei Surrogate, die Getreideanbaufläche und der Gesamt-Pestizidverbrauch verwendet. In einer Fortführung dieser Studie konnten HOPENHAYN-RICH ET AL. (2002) keine Assoziation zwischen dem Brustkrebsrisiko und einer Triazin-Exposition finden.

In einer Studie von COCCO ET AL. (2000) aus den USA wurde ein inverser Zusammenhang zwischen den 1968 gemessenen mittleren DDE-Spiegeln im Gewebe von Bürgern von 22 US-Staaten und der Brustkrebs-Mortalität in den Jahren zwischen 1975-94 gefunden, sowohl bei Weißen als auch bei Afroamerikanerinnen.

Eine typische Cluster-Studie ist die Long-Island-Studie, die gegenüber den übrigen US-Bundesstaaten deutlich erhöhten Brustkrebs-Inzidenz- und Mortalitätsraten in Long Island auf mögliche Umweltfaktoren untersuchte (STELLMAN ET AL. 2000). Die Ergebnisse dieser Studie werden später näher erläutert.

In der San Francisco-Bay Area werden weltweit die höchsten Brustkrebsraten mit einer Inzidenz von 199/100 000 in Marin County im Zeitraum 1995-99 gefunden, in den USA gesamt im selben Zeitraum 144/100 000. Dies wurde erklärt durch soziodemografische Besonderheiten wie hohes Einkommen und Bildungsstatus sowie späte Erstgeburt und geringe Geburtenrate. Eine örtlich erhöhte Exposition gegenüber Umwelt-Karzinogenen fand man nicht (WRENSCH ET AL. 2003).

Zusammengefasst sind ökologische Relationen das schwächste umweltepidemiologische Instrument, da sie Morbiditäts- und Mortalitätshäufungen auf aggregiertem Datenniveau vergleichen. Die Ergebnisse lassen in den meisten Fällen keine kausalen Rückschlüsse ziehen (WICHMANN 1988).

3.3.4 Studien zu nicht-berufsbedingten Pestizidbelastungen und Brustkrebs

3.3.4.1 Studien über Rückstände im Fettgewebe

Erste Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Pestizidexpositionen und Krebs bzw. Brustkrebs wurden bereits in den 60er und 70er Jahren publiziert:

1968 beschrieben RADOMSKI ET AL. hohe Pestizidkonzentrationen im abdominalen Fettgewebe bei Patienten mit Leberzirrhose, Krebs und Bluthochdruck.

DEICHMANN veröffentlichte 1972 DDT-Rückstandsmessungen im Fettgewebe bei 201 Autopsien in den USA. Während in der Kontrollgruppe, welche aus 42 verunfallten Menschen bestand, die mittlere Gesamt-DDT-Konzentration im Fettgewebe 9,7 ppm betrug, waren die Werte bei den an verschiedenen Krankheiten Verstorbenen mindestens 100% höher: Bei den 40 Karzinompatienten lag die DDT-Konzentration im Durchschnitt bei 21,9 ppm. Die höchsten Konzentrationen wurden bei Patienten gemessen, die an Folge-erkrankungen des Bluthochdrucks verstarben: 24,8 ppm. Vermutlich kam es bei den erkrankten Patienten zu einer Umverteilung bzw. Mobilisierung der Fettdepots, etwa durch tumorbedingte Kachexie bzw. Gewichtsverlust. Angaben zum Alter der Personen liegen nicht vor.

Messungen im Fettgewebe verstorbener Patienten führten auch WASSERMANN und Mitarbeiter (1976) durch, welche erstmals auf das Mammakarzinom fokussierten: Sie verglichen die Konzentrationen der Organochlor-Verbindungen DDT, DDE und DDD (jeweils p,p- und o,p-Metaboliten), PCB, Dieldrin, Hexachlorepoxyd und γ -HCH im extrahierten Fett von neun brasilianischen Patientinnen mit Adenokarzinom der Mamma mit benachbartem normalen Gewebe und mit fünf vermutlich gesunden, tödlich verunglückten Frauen. Als Nachweismethode diente die Säulenchromatografie, als Messmethode die Gaschromatografie. Trotz der geringen Patientenzahl verdienen einige interessante Ergebnisse dieser Studie eine besondere Beachtung: Im Karzinomgewebe lagen die Konzentrationen von DDE niedriger als die von DDT, während dieses Verhältnis im gesunden Brustgewebe und im Fettgewebe der Kontrollpatientinnen umgekehrt war. Dieses Ergebnis könnte nach Ansicht der Autoren auf eine langsamere Metabolisierung von DDT zu DDE im Karzinomgewebe, oder auf eine erst kürzlich stattgefundene, akute Exposition und erhöhte Speicherkapazität des malignen Gewebes hinweisen. Beim Vergleich der Konzentrationen zwischen malignem und gesundem Mammagewebe zeigte sich, dass die Gehalte an DDT, Gesamt-DDT und die Summe der PCB, ausgedrückt als Aroclor-1254-PCB-Gemisch, im malignen Gewebe höher waren als im umliegenden, gutartigen Gewebe und im Fettgewebe. In der gesunden Kontrollgruppe wurden stärkere Konzentrationen des PCB-Gemisches im Brustgewebe als im benachbarten Fettgewebe gefunden: 2,98 ppm vs. 0,77 ppm Gesamt-PCB-Konzentration.

UNGER & OLSON (1980) fanden signifikant erhöhte DDE- und PCB-Gehalte im subkutanen Abdominalfett von 27 Patienten, die an Karzinomen verstarben, verglichen mit 44 Patienten, welche an anderen Erkrankungen verstarben. Diese Ergebnisse konnten sie 1982 in einer Studie an 51 verstorbenen Krebspatienten, davon zwei an Brustkrebs, und 63 nicht an Karzinomen leidenden und verstorbenen Patienten bestätigen: Nach Adjustierung für Gewicht, Größe, Beruf und Wohnort ergab sich weiterhin eine signifikante Assoziation zwischen den Konzentrationen von PCB und DDE im subkutanen Fettgewebe und einem Krebsleiden (UNGER ET AL. 1982).

In einer weiteren Studie untersuchten UNGER ET AL. (1984) 14 Brustgewebeproben von lebenden, 18 Proben von verstorbenen Brustkrebspatientinnen, 21 Gewebeproben von Patientinnen mit benignen Brusterkrankungen und 35 Gewebeproben vom Fettgewebe nicht an Karzinomen Verstorbener. Nach Berücksichtigung der Confounder Größe, Gewicht, Beschäftigung, Wohnsitz, Fettanteil und Alter fanden sie keine signifikanten Unterschiede der

PCB- und DDT-Isomere. Die Autoren schlussfolgerten, dass die in den ersten Studien erhöhten PCB-Konzentrationen im Brustfettgewebe von verstorbenen Patienten vermutlich durch eine Umverteilung bedingt durch die präfinale Lipolyse und Kachexie erklärt seien und das Brustgewebe auf Grund der negativen Ergebnisse der letzten Studie kein Targetorgan für PCB oder DDT bezüglich der Karzinogenese sei.

MUSSALO-RAUHAAMA ET AL. (1990) von der Universität Helsinki verglichen 1985-86 den Gehalt an Rückständen von polyzyklischen, aromatischen Kohlenwasserstoffen -gemessen mittels eines gaschromatografischen Suchtests- und von Organochlorverbindungen im Brustgewebe von 44 Brustkrebspatientinnen mit dem von 33 Frauen, die bei Unfällen ums Leben kamen und vermutlich gesund waren. Fälle und Kontrollen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich Gewicht und Größe; das mittlere Alter der Fälle lag bei 58 Jahren, das der Kontrollen bei 53 Jahren, der Unterschied war aber ebenfalls nicht signifikant. Die Konzentrationen der polyzyklischen Aromate wie Phenanthren, Fluoranthen, Pyren und Benzo(a)pyren waren nahe bzw. überwiegend unterhalb der Nachweisgrenze. Aldrin, Dieldrin, Endrin, Toxaphen, Kepon, Mirex, Dihydromirex oder Fotomirex konnten in keiner Probe nachgewiesen werden.

Bei den Organochlorverbindungen p,p-DDT, p,p-DDE, o,p-DDD, PCB, HCB und HCH-Isomere ergab sich nur für β -HCH ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Nachweisbar war β -HCH nur bei 24 von 44 Krebspatientinnen und bei 16 von 33 Kontrollpersonen. Das Odds Ratio betrug nach Adjustierung für Alter und Geburtenzahl für die Gruppen ab einer β -HCH-Konzentration von mehr 0,1 mg/kg Fett 10,51 (95%CI 2,0-55,3). Die Autoren verweisen darauf, dass von den HCH-Isomeren das β -HCH die längste Halbwertszeit hat und das γ -HCH (Lindan) im menschlichen Körper zu β -HCH metabolisiert werden kann.

FALCK und Mitarbeiter (1991) von der Universität Michigan untersuchten das Brustfettgewebe von 20 Mammakarzinopatientinnen (mittleres Alter 63 Jahre) verglichen mit 20 Patientinnen, alle Kaukasierinnen, mit gutartigen Brustveränderungen (mittleres Alter 59 Jahre) auf die Konzentrationen von HCB, γ -HCH, drei Metaboliten von Chlordan (Oxychlordan, Heptachlorepoxyd, Transnonachlor), DDT, DDE und PCB. Die mittleren Konzentrationen von PCB (Aroclor 1260) und DDE/DDT lagen um 50-60% höher bei den Fallpatienten als bei den Kontrollen: DDE 2 200 ng/g bei den Fällen, 1 487 ng/g bei den Kontrollen; PCBs 1 965 ng/g bei den Fällen, 1 395 ng/g bei den Kontrollen. Durch logistische Regression wurde adjustiert für die Confounder Alter, BMI und Rauchen, wobei die Ergebnisse für PCB signifikant blieben. Wurde Rauchen nicht berücksichtigt, war auch DDE signifikant erhöht (mit Rauchen $p=0,068$). Die Autoren vermuteten, dass Zufallsfehler oder Selektionsfehler durch eine andere Nationalität der Untersuchungsgruppe die Abweichungen des Studienergebnisses zu dem von UNGER ET AL. (1984) bedingten.

Den Östrogenrezeptorstatus (ER) berücksichtigten DEWAILLY ET AL. (1994a) in ihrer Studie an 41 Frauen zwischen 40 und 69 Jahren, welche zwischen November 1991 und Mai 1992 zur Brustbiopsie an der Universität in Quebec, Kanada aufgenommen wurden. Die Fallgruppe setzte sich 20 Frauen mit Brustkrebs zusammen, die Kontrollgruppe aus 17 Frauen mit gutartigen Brustadenomen oder Lipomen. Ausgeschlossen wurden vier Patientinnen mit in-situ-Karzinomen und schwerer Dysplasie bzw. Atypie. Das mittlere Alter lag bei 54,1 Jahren in der Fall- und 51,2 Jahren in der Kontrollgruppe. Bestimmt wurden die ER-Level im Zytosol der Brustkrebszellen und die Konzentrationen von DDE, HCB, β -HCH, Mirex, Nonachlor, Chlordan und von 10 PCB-Kongeneren im Tumorgewebe und im Plasma. Die Gehalte an den meisten chlororganischen Verbindungen waren im Fettgewebe und im Plasma der Fallpatientinnen höher als bei den Kontrollen, jedoch nur für HCB im Plasma wurde ein signifikanter Unterschied gemessen (0,32 µg/l vs. 0,23 µg/l; $p=0,02$). Unter Berücksichtigung des ER-Status zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in den Konzentrationen von DDE und dem PCB Nr. 99 zwischen den ER-positiven Fallpatientinnen und den Kontrollen. Wegen der geringen Studiengröße berechneten die Autoren

altersadjustierte Konzentrationskoeffizienten, wobei sich eine signifikante Korrelation zwischen ER-positiven Fällen und der DDE-Konzentration im Tumorgewebe ergab. Dieser Koeffizient korrespondiert mit einem relativen Brustkrebsrisiko von 8,9 für Frauen mit ER-positiven Mammakarzinomen und einem DDE-Gehalt von über 1 292 µg/kg, verglichen mit Frauen mit einem Gehalt von unter 238 µg/kg. Diese Assoziation wurde dahingehend interpretiert, dass eine Exposition gegenüber östrogenen chlororganischen Verbindungen die Inzidenz von hormonsensiblen Mammakarzinomen erhöhen könnte.

Eine europäische Multicenterstudie mit Patientinnen aus Deutschland, den Niederlanden, Nordirland, der Schweiz und Spanien wurde 1997 veröffentlicht, in der die DDE-Konzentration im glutealen Subkutangewebe von Brustkrebspatientinnen nach Aspiration gemessen wurde (VAN'T VEER ET AL. 1997). Ausgangspunkt war die europäische Studie zu Antioxidantien, Herzinfarkt und Brustkrebs (EURAMIC). Die Studie umfasste 265 postmenopausale Patientinnen mit Brustkrebs und 341 Kontrollen, die in zwei Ländern durch Bevölkerungsregister und in drei Ländern durch Hausärzte gewonnen wurden. Ziel war ein möglichst paralleles Matching nach Alter und Studienzentrum. Es zeigte sich, dass Frauen mit Brustkrebs in allen fünf Ländern mit Ausnahme der Niederlanden geringere DDE-Fettkonzentrationen als die Kontrollen aufwiesen, im Mittel um 9,2%. Auch bei höheren Konzentrationen ergab sich kein erhöhtes Krebsrisiko. Durch Adjustierung anderer Risikofaktoren wie BMI, Alter bei erster Geburt und gegenwärtiger Alkoholkonsum wurden diese Ergebnisse ebenfalls nicht wesentlich verändert, es zeigte sich ein protektives Odds Ratio von 0,48 (95%CI 0,25-0,95). In der Schlussfolgerung wiesen die Autoren jedoch darauf hin, dass die niedrigen DDE-Konzentrationen bei den Brustkrebspatientinnen eine Folge der Malignomerkkrankung durch Mobilisierung der Fettdepots sein könnten. Wie in den o.g. Studien diskutiert, könnten die Konzentrationen im Tumorgewebe wesentlich höher liegen durch die unterschiedliche Metabolisierungsrate. Patientinnen mit einem Gewichtsverlust von über 5 kg im letzten Jahr wurden allerdings von der Arbeit ausgeschlossen. Die Vorteile dieser Studie liegen darin, dass über das tumorferne Fettgewebe eine Aussage über die Langzeitexposition mit DDE vor der Erkrankung gemacht werden kann; schließlich wurden die Proben bis maximal eine Woche nach Diagnosestellung aspiriert.

Aus Deutschland wurde 1998 von GÜTTES ET AL. eine Studie an 45 Frauen mit Brustkrebs und 20 Frauen mit benignen Brusterkrankungen wie Mastopathie aus zwei Krankenhäusern in Hessen veröffentlicht. Im Rahmen des chirurgischen Eingriffs zur Diagnosestellung wurden 0,5-2 g Gewebe entnommen und nach Einfrieren kapillargaschromatografisch auf die Gehalte an p,p-DDT, p,p-DDE, p,p-DDD, HCB, α-, β- und γ-HCH und 12 PCB-Kongeneren untersucht. Nach Adjustierung für das Alter zeigten sich erhöhte Konzentrationen für p,p-DDT, p,p-DDE, HCB und die PCB-Kongenere 118, 138, 163 und 180 im Gewebe der Brustkrebspatientinnen verglichen mit den Kontrollen. Diese Unterschiede waren nur für p,p-DDE und PCB 118 schwach signifikant ($p=0,017$ bzw. $p=0,042$). Durchschnittlich wurde eine 62%ig höhere Konzentration von p,p-DDE im Krebsgewebe gefunden (Krebspatientinnen 805 µg/kg Fett; Kontrollen 496 µg/kg Fett) und eine 25%ig höhere Konzentration von PCB 118 (Krebspatientinnen 81 µg/kg Fett; Kontrollen 65 µg/kg Fett). Die Konzentrationen von β-HCH, PCB 156 und 170 waren im Gewebe der Fälle niedriger als bei den Kontrollen, wobei jeweils kein Signifikanzniveau erreicht wurde. α-HCH und p,p-DDD wurden in keiner Probe nachgewiesen. Daneben konnten GÜTTES und Kollegen eine signifikante Altersabhängigkeit der Gehalte von β-HCH, HCB, p,p-DDE und die Mehrzahl der PCB-Kongenere feststellen und extrapolierten den jährlichen Zuwachs, der von mindestens 1,5% beim PCB-Abkömmling 118 bis maximal 3,6% bei β-HCH reichte. Bei 20 der Krebspatientinnen wurden zusätzlich Proben aus dem Zentrum des Tumors, aus dem Grenzbereich nicht weiter als 5 mm entfernt und aus einem Bereich 1-3 cm vom Tumor entfernt, entnommen und separat analysiert. Die für die einzelnen Substanzen gemessenen Konzentrationsunterschiede zwischen

diesen Entnahmestellen waren minimal und nicht statistisch signifikant. Die Autoren folgerten daraus, dass eine lokalisierte Anreicherung an der Grenze zwischen benignem und malignem Brustgewebe nicht stattfinde und vermutlich auch der Einfluss der chirurgischen Entnahmetechnik auf die Konzentrationen der chlorierten Kohlenwasserstoffe im malignen Brustgewebe vernachlässigbar sei.

LILJEGREN ET AL. (1998) veröffentlichten eine Fall-Kontroll-Studie an 43 Patientinnen mit invasiven Mammakarzinomen ohne in-situ-Karzinome und 35 Patientinnen mit gutartigen Brustveränderungen, die alle zwischen 1993 und 1995 in Örebrö, Schweden vom Erstautor selbst operiert wurden, und bestimmten die Gehalte an DDE, HCB und 36 PCB-Kongeneren gaschromatografisch im Fettgewebe. In der Summe der nicht-koplanaren PCBs und des DDE fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen. Die mittleren Fettgewebekonzentrationen der planaren PCB-Kongenere Nr. 77, 126 und 169 lagen jedoch bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen höher als bei den Kontrollpatientinnen: Bei einem Gehalt an PCB 77 über 4,5 pg/g Fett war das Odds Ratio 5,8 (95%CI 0,8-42), bei PCB 126 über 145 pg/g Fett lag das Odds Ratio bei 2,2 (95%CI 0,2-18) und bei PCB 169 über 90 pg/g Fett bei 7,8 (95%CI 0,6-96). Diese Werte wurden für das Alter und die Zahl der Kinder adjustiert. Bei einem HCB-Gehalt von über 40 ng/g Fett lag das Odds Ratio bei 1,9 (95%CI 0,4-7,2). Bei weiteren Subgruppenanalysen dieser bereits kleinen Studie wurde ein erhöhtes Brustkrebsrisiko für postmenopausale Frauen mit ER-positiven Tumoren und erhöhten PCB- und HCB-Konzentrationen bestimmt, wobei diese Berechnungen auf wenigen Fällen beruhen. Damit wurden die Ergebnisse von DEWAILLY ET AL. (1994a) bezüglich eines erhöhten Risikos für hormonsensitive Tumoren bestätigt, allerdings lagen die gemessenen DDE-Konzentrationen bei ER-positiven Karzinomen im Gegensatz zu DEWAILLY ET AL. nicht über denen von ER-negativen Karzinomen. In der kurzgehaltenen Diskussion gehen die Autoren nicht auf die Konzentrationsunterschiede zwischen den einzelnen PCB-Abkömmlingen und die eventuell ursächliche Stereochemie dieser Substanzen ein.

ZHENG ET AL. (1999a) haben bei 304 Patientinnen mit neu diagnostiziertem Brustkrebs, darunter 62 in-situ-Karzinome zwischen 40 und 79 Jahren und 186 Frauen mit gutartigen Brusterkrankungen in Yale, New Haven, USA zwischen 1994 und 1997 die Gehalte von mehreren chlororganischen Substanzen gaschromatografisch gemessen und verglichen. Statistische Signifikanzlevels für die Vergleiche der mittleren Konzentrationen wurden durch Varianzanalyse und Ranglistensummentests berechnet, da die Messwerte schief verteilt waren. Zur Adjustierung für mögliche Confounder wurde eine lineare Regression durchgeführt. Berücksichtigt wurden die Variablen Alter, BMI, Stilldauer (0, 1-6, über 6 Monate), Alter zum Zeitpunkt der Menarche, Alter bei der ersten Geburt, Menopausenstatus, Rasse (Kaukasierinnen, Dunkelhäutige, andere) und Einkommen zehn Jahre vor der Diagnose. Das altersadjustierte geometrische Mittel der Gewebekonzentrationen von DDE bei den Fällen (736,5 ppb) war ähnlich zu dem der Kontrollen (784,1 ppb). Auch die DDT-Gehalte waren ähnlich für Fälle (51,8 ppb) und Kontrollen (55,6 ppb). Das adjustierte Odds Ratio war 0,9 (95%CI 0,5-1,5) für DDE und 0,8 (95%CI 0,5-1,5) für DDT beim Vergleich der höchsten Konzentrationsviertel mit den niedrigsten. Die Autoren diskutieren, dass diese negative Assoziation nicht durch die Kontrollgruppe verursacht sei, da die Konzentrationen auch nicht zwischen 91 Frauen mit proliferativer Mastopathie und 95 Frauen mit nicht-proliferativer Mastopathie differieren. Dennoch sei nicht ausgeschlossen, dass das Brustkrebsrisiko durch die Verwendung von Frauen mit Mastopathie als Kontrollgruppe unterschätzt werde, da einige Faktoren wie das Reproduktionsverhalten und demografische Variablen als Risikofaktoren für gutartige Brusterkrankungen und Brustkrebs anerkannt seien. Ihre Ergebnisse unterstützen eine Assoziation zwischen den Fettgewebekonzentrationen von DDE und DDT und dem Brustkrebsrisiko nicht. Auffallend ist jedoch beim sorgfältigen Studium der Ergebnisse,

dass die DDE-Gehalte bei dunkelhäutigen Frauen signifikant höher waren als bei weißen (1926 vs. 917 ppb; $p<0,01$).

In einer separaten Studie mit derselben Studienpopulation über den Gehalt von β -HCH fanden ZHENG ET AL. (1999b) keine signifikanten Unterschiede in den Fettgewebekonzentrationen zwischen Fällen und Kontrollen, weder bei Berücksichtigung des Menopausenstatus noch des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus der Brustkrebspatientinnen. Altersadjustiert lagen die geometrischen Mittelwerte bei den 304 Fällen bei 27,1 ppb, bei den 186 Kontrollen bei 26,3 ppb. Ein nicht-signifikant reduziertes Risiko wurde für alle Patientinnen beobachtet, wenn das höchste β -HCH Konzentrationsviertel mit dem niedrigsten verglichen wurde. Frauen die Kinder geboren haben und einen höheren β -HCH-Gehalt im Fettgewebe hatten, waren vor Brustkrebs geschützt, unabhängig ob sie jemals stillten oder nicht. Andererseits sind kinderlose Frauen mit höherem β -HCH-Gehalt ($>31,9$ ppb) einem nicht-signifikant erhöhten Brustkrebsrisiko ausgesetzt, wobei diese Ergebnisse nur auf 16 Fällen beruhten (Odds Ratio 3,1; 95%CI 0,6-15,1). Nebenbefindlich ergab sich, dass nur zwei von 490 Studienteilnehmerinnen messbare Konzentrationen von α -HCH oberhalb der Nachweisgrenze von 5,0 pg/mg hatten und γ -HCH bei keiner Frau oberhalb der Nachweisgrenze von 10,0 pg/mg gefunden wurde.

Dieselbe Studienpopulation lag auch den Reports von ZHENG ET AL. über den Gehalt von HCB (1999c) und PCB (2000a) im Fettgewebe zugrunde:

Bei den mittleren, altersadjustierten Fettgewebekonzentrationen von HCB fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Brustkrebspatientinnen (21,0 ppb) und den oben beschriebenen Kontrollen mit gutartigen Brusterkrankungen (19,1 ppb). Allerdings zeigte sich auch hier bei der Subgruppenanalyse, dass kinderlose Frauen mit erhöhten HCB-Konzentrationen ($>19,1$ ppb) vermutlich einem erhöhten Brustkrebsrisiko unterliegen (Odds Ratio 2,1; 95%CI 0,5-8,8). Dieses Ergebnis beruht allerdings nur auf 18 Fällen und 9 Kontrollen und ist nicht signifikant. Bei Frauen, die ihre Kinder stillten, zeigte sich mit zunehmender HCB-Konzentration ein protektiver Effekt; das Odds Ratio lag bei HCB-Konzentrationen über 23,7 ppb bei 0,5 (95%CI 0,2-1,4).

Bei der Betrachtung der Konzentrationen von neun PCB-Kongeneren (Nr. 74, 118, 138, 153, 156, 170, 180, 183, 187) konnten ZHENG ET AL. (2000a) keine signifikante Differenz der alters- und fettadjustierten Werte der Gesamt-PCB-Konzentration zwischen den 304 Fällen (478,6 ppb) und den 186 Kontrollen (494,1 ppb) finden. Auch kein individuelles PCB-Kongenere und keine Gruppe PCB-Kongenere waren mit einem signifikant erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert. Eine weitere Unterteilung in Art der Mastopathie (proliferativ vs. non-proliferativ), Menopausenstatus und Reproduktionsfaktoren (Kinder, Stilldauer) sowie Körpergröße ergab ebenfalls keine signifikante Assoziation. Die neun genannten PCB-Kongenere sind die im menschlichen Fettgewebe bisher am häufigsten nachgewiesenen und akkumulierten Kongenere, darunter die häufigsten Kongenere Nr. 138, 153 und 180, welche hochchloriert sind, zudem in Wildtieren und in Fischen in höchsten Konzentrationen gemessen wurden (MCFARLAND & CLARKE 1989) und daher als Indikator-Kongenere gelten. Eine genauere Analyse der einzelnen PCB-Isomere derselben Studienpopulation durch HOLFORD ET AL. (2000) zeigte jedoch, dass das potentiell antiöstrogen wirkende und dioxinähnliche PCB Nr. 156 einen protektiven Effekt auf das individuelle Brustkrebsrisiko hat, während die Abkömlinge Nr. 180 und 183, die Phenobarbital und Cytochrom P1A- und Cytochrom P2B induzieren, das individuelle Risiko für Brustkrebs erhöhen. Die Autoren schließen, dass Untersuchungen an PCB-Abkömlingen eine intensive statistische Auswertung erfordern, um Überlagerungseffekte („collinearity“) durch einzelne Kongenere ausschließen zu können.

Eine weitere Arbeit der Forschergruppe um ZHENG ET AL. (2000e) befasste sich mit den Gehalten von Oxychlordan und Transnonachlor im Fettgewebe der oben näher beschriebenen Population. Es zeigte sich auch hier keine signifikante Assoziation zwischen dem Brustkrebsrisiko und den Gehalten an den beiden Pestiziden.

BAGGA ET AL. (2000) führten eine Studie in Kalifornien an 73 Brustkrebspatientinnen und ebenso vielen Kontrollen durch, die im Gegensatz zu den bisher erwähnten Studien nicht an

Mastopathie litten, sondern einer Reduktionsplastik wegen Mastozytose zugeführt wurden. Säulenchromatografisch nach Empfehlung der amerikanischen Umweltbehörde EPA wurden DDT und seine Metaboliten bestimmt. Die gemessenen mittleren DDE-Konzentrationen variierten signifikant ($p=0,006$) zwischen den Fällen (800 ng/g) und Kontrollen (709 ng/g). Auch die Gesamt-DDT-Konzentration inklusive aller Metaboliten war bei den Fällen signifikant ($p=0,04$) gegenüber den Kontrollen erhöht. Diese wurden jedoch nicht nach dem Alter gematcht und variierten ganz erheblich: Das mittlere Alter der Fälle betrug 58 Jahre, das der Kontrollen nur 43 Jahre. Nach Adjustierung für das Alter zeigte sich, dass die Differenzen allein durch diese Altersunterschiede bedingt waren, so dass letztlich keine signifikanten Konzentrationsunterschiede an DDE, DDT oder DDE+DDT+DDD zwischen Fällen und Kontrollen nachgewiesen werden konnten.

ARONSON ET AL. (2000) untersuchten in einer Krankenhaus-basierten Fall-Kontroll-Studie 217 Brustkrebspatientinnen inklusive in-situ-Karzinome und 213 Patientinnen mit gutartigen Brusterkrankungen aus Kanada auf die Gehalte von 14 PCB-Abkömmlingen und zehn anderen chlororganischen Verbindungen. Nach Adjustierung für Alter, Menopausenstatus, Rassenzugehörigkeit, Hormonsubstitution und Familienanamnese waren die Odds Ratios nur bei HCB, β -HCH, Oxychlordan, Trans- und Cis-nonachlor unter eins. Bei allen anderen Substanzen, p,p-DDE, p,p-DDT, Aroclor 1260, Mirex und zehn weiteren PCB-Kongeneren errechneten die Autoren erhöhte Odds Ratios als Hinweis für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko; jedoch ergab sich kein Signifikanzlevel und keine Dosisabhängigkeit, mit Ausnahme der PCB Nr. 105 und 118. Die höchsten und signifikanten Odds Ratios über zwei wurden in den höchsten Konzentrationskategorien der PCB Nr. 105 (OR 3,2; 95%CI 1,5-6,7) und 118 (OR 2,3; 95%CI 1,1-4,8) gemessen, dabei stiegen die Odds Ratios konzentrationsabhängig linear an (p für Trend <0,013). Das Brustkrebsrisiko war für prämenopausale Frauen mit PCB 105 und 118 noch höher, bei postmenopausalen Frauen führten die PCB-Abkömmlinge 170 und 180 zu einem erhöhten Risiko. Der Ausschluss von 80 Kontrollen mit proliferativer Mastopathie führte zu einer geringen Erhöhung der Odds Ratios für alle Substanzen, ohne die Signifikanzlevels zu verändern. Die Autoren schlussfolgerten, dass die proliferative Mastopathie als Diagnose bei Patientinnen der Kontrollgruppe zu einer Unterschätzung des Brustkrebsrisikos in früheren Studien geführt haben könnte. Die PCB-Kongenere Nr. 105 und 118 zeigten eine klare Assoziation zum Brustkrebsrisiko. Beide sind mono-ortho-substituiert mit geringer dioxinähnlicher Wirkung.

STELLMAN und Kollegen (2000) veröffentlichten die Ergebnisse der 1993 vom amerikanischen Kongress in Auftrag gegebenen Studie zu den Brustkrebsrisiken auf Long Island, dem Long Island Breast Cancer Study Project. Bekanntlich waren die Inzidenzzahlen dort deutlich über dem US-amerikanischen Durchschnitt, so dass Long Island zu einem Brustkrebs-Cluster gezählt wurde. 232 Brustkrebs- und 323 Kontrollpatientinnen, davon 250 mit gutartigen Brusterkrankungen und 73 chirurgische Patientinnen ohne Brusterkrankungen, z.B. zur Cholezystektomie, wurden in den zwei größten Krankenhäusern auf Long Island rekrutiert. Bestimmt wurden 14 PCB-Kongenere, DDT und seine Abbauprodukte DDE und DDD sowie HCB, β -HCH, Oxychlordan und Transnonachlor im Fettgewebe. Für alle Substanzen zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit der Konzentration vom Alter, der Zahl der ausgetragenen Schwangerschaften und vom BMI. Nach Adjustierung für diese Confounder konnten keine signifikanten Konzentrationsunterschiede im Fettgewebe für DDT und DDE, β -HCH, HCB, die übrigen Pestizide und die Gesamt-PCBs zwischen Fällen und Kontrollen festgestellt werden. Bei der spezifischen Betrachtung der PCB-Kongenere konnte nur für Nr. 183 ein erhöhtes Odds Ratio von 2,0 (95%CI 1,2-3,4) für Frauen mit einer Konzentration über 5,67 ng/g Fett gemessen werden. Das PCB Nr. 118, welches von drei Studien mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko in Verbindung gebracht wurde (DEWAILLY ET AL. 1994a, GÜTTES ET AL. 1998, ARONSON ET AL. 2000) war bei den Brustkrebspatientinnen ebensowenig erhöht wie das häufigste Indikator-PCB 153. Die Ergebnisse von DEWAILLY ET AL. (1994a) über erhöhte Brustkrebsrisiken für Frauen mit ER-positiven Tumoren konnten nicht bestätigt werden.

WOOLCOTT und Kollegen (2001) fanden in einer Studie an 217 Brustkrebspatientinnen und 213 Kontrollen mit nicht-malignen Brustveränderungen aus zwei kanadischen Krankenhäusern -die Studienpopulation diente bereits für den Report von ARONSON ET AL. (2000)- heraus, dass die Gewebekonzentrationen fast aller gemessenen Organochlorverbindungen, also von DDE/DDT, β -HCH, HCB und acht PCB-Abkömmlingen, bei Fallpatientinnen mit einem Tumor schlechter Prognose (ER-negativ, PR-negativ, Größe>2 cm, Grading III) höher waren als bei Tumoren mit besserer Prognose. Nach Adjustierung für das Alter zeigte sich, dass beim Vergleich des höchsten Konzentrationsdrittels mit dem niedrigsten das Odds Ratio für DDE für ein ER-negatives Mammakarzinom 2,4 (95%CI 1,0-5,4) war. Auch bei den PCB zeigte sich tendenziell eine positive Assoziation zwischen erhöhten PCB-Konzentrationen und dem Risiko für ein großes und höher-differenziertes Karzinom. Die Autoren schließen, dass höhere Gehalte an Organochlorverbindungen die Aggressivität eines Mam- makarzinoms verstärken könnten.

Vergleichbare Veröffentlichungen über den prognostischen Wert von erhöhten Dieldrin-(HOYER ET AL. 2000a) oder DDE-Konzentrationen im Serum (DEMERS ET AL. 2000) werden unter Punkt 3.3.5 Weitere Studien erläutert.

CHARLES ET AL. (2001) versuchten die Hypothese zu bestätigen, dass oxidative DNA-Schäden, welche durch chlororganische Substanzen verursacht wurden, ein Risikofaktor für Brustkrebs sind. Sie bestimmten die Gehalte von 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine (8-OHdG), einem Biomarker für oxidative DNA-Schäden, im Gewebe von 44 Brustkrebspatientinnen und 21 Kontrollen mit gutartigen Brustveränderungen. Sie konnten jedoch keine signifikanten Differenzen zwischen den Gehalten im malignen versus benignen Gewebe feststellen; auch zeigten sich keine Korrelationen zwischen den Gehalten an DDE/DDT und 18 PCB-Abkömmlingen. Kritisch angemerkt werden muss jedoch, dass keine Informationen über das Alter der Patientinnen erhältlich waren (CHARLES 2002). Die Autoren weisen darauf hin, dass mehrere kleine Studien unterschiedliche 8-OHdG-Gehalte im malignen Gewebe maßen, jedoch keine Studie parallel dazu den Gehalt an Organochlorverbindungen und ihre Studie die vorgenannte Hypothese daher nicht bestätigen könne.

Tabelle 6: Übersicht der Studien mit Messung von Pestiziden im Gewebe und Brustkrebsrisiko

Autor	Gewebe- ent- nahme	Fälle	Kon- trol- len	Substanzen	Ergebnis
Wassermann et al. 1976 (Brasilien)	1976	9	5	DDE/DDT, PCB:Aroclor 1254, Dieldrin, HX, γ -HCH	alle Substanzen im malignen Gewebe höher als im umliegenden Fettgewebe und im benignen Brustgewebe
Unger et al. 1984 (Dänemark)	ca. 1983	14/18	21/35	DDE, PCB: Clophen 60	keine signifikanten Unterschiede
Mussalo-Rauhaama et al. 1990 (Finnland)	1985-86	44	33	DDT/DDE, PCB, HCB, β -HCH, HX	β -HCH signifikant erhöht, bei >0,1mg/kg OR 10,51 (95%CI 2-55)
Falck et al. 1992 (USA)	1987	20	20	HCB, DDE/DDT, PCB:Aroclor 1260, TN, OC, HX	PCB signifikant im malignen Gewebe erhöht ($p=0,02$), DDE nur ohne Adjustierung für Rauchen knapp nicht mehr signifikant erhöht ($p=0,07$)
Dewailly et al. 1994 (Kanada)	1991-92	20	17	DDE, HCB, β -HCH, OX, TN, Mirex, 10 PCB-Abkömmlinge	HCB signifikant im Serum der Karzinome erhöht ($p=0,02$), Risiko für ER+Tumoren durch DDE im Gewebe über 8fach erhöht

Van't Veer et al. 1997 (Europa)	Nicht bekannt	265	341	DDE	nur postmenopausale Frauen: Nach Adjustierung signifikant erniedrigte DDE-Spiegel bei Karzinomen (OR 0,48; 95%CI 0,25-0,95; p für Trend=0,02)
Güttes et al. 1993-94 (Deutschland)	1993-94	45	20	DDT/DDE, HCB, α-, β- und γ-HCH, 12 PCB-Abkömmlinge	signifikant erhöhte Spiegel an p,p-DDE (p=0,017), PCB 118 (p=0,042), nicht signifikant für PCB 153 (p=0,083)
Liljegren et al. 1993-95 (Schweden)	1993-95	43	35	DDE, HCB, 36 PCB-Abkömmlinge	keine signifikanten Unterschiede, außer für einige PCBs bei postmenopausalen Fällen
Zheng et al. 1994-97 1999 (USA-Connecticut)	1994-97	304	186	α-, β- und γ-HCH	β-HCH: keine signifikanten Unterschiede, auch nicht zwischen lobulären und duktalen Karzinomen; α-HCH nur bei zwei, γ-HCH bei keiner Frau nachweisbar
Zheng et al. 1994-97 1999 (USA-Connecticut)	1994-97	304	186	HCB	keine signifikante Assoziation; bei kinderlosen Frauen mit HCB>19,1 ppb OR 2,1 (95%CI 0,5-8,8)
Zheng et al. 1994-97 1999 (USA-Connecticut)	1994-97	304	186	DDE/DDT	keine signifikante Assoziation, signifikant erhöhte DDE-Werte bei Dunkelhäutigen
Zheng et al. 1994-97 2000 (USA-Connecticut)	1994-97	304	186	PCB: 74,118,138,153,156, 170,180,183,187	keine signifikante Assoziation
Bagga et al. 1995-96 2000 (USA-Kalifornien)	1995-96	73	73	DDT/DDE	Kontrollen ohne Mastopathie, keine signifikante Assoziation
Aronson et al. 1995-97 2000 (Kanada)	1995-97	217	213	DDE/DDT, PCB:Aroclor 1260 und 14 Abkömmlinge, OC, TN, β-HCH, HCB, Mirex	signifikant (p=0,013) erhöhtes Risiko für PCB Nr. 105+118, vor allem prämenopausal. Postmenopausal Risiko durch PCB 170 und 180 erhöht
Stellman et al. 2000 (USA-Long Island)	1994-96	232	323	DDE/DDT, HCB, β-HCH, OC, TN, 14 PCB-Abkömmlinge	keine Assoziation; Assoziationen zu Schwangerschaften und BMI, Hinweise für Risikoerhöhung durch PCB 183, nicht durch 118
Woolcott et al. 2001 (Kanada)	1995-97	217	213	DDE/DDT, PCB:Aroclor 1260 und 14 Abkömmlinge, OC, TN, β-HCH, HCB, Mirex	erhöhte Konz. Fast aller Substanzen bei Karzinomen mit schlechter Prognose
Charles et al. 1987-89 2001 (USA-Kalifornien)	1987-89	44	21	DDE/DDT, 18 PCB-Abkömmlinge	wenig Informationen über die Patientinnen; keine signifikanten Assoziationen, 8-OHdG im malignen Gewebe nicht erhöht
Summe		1 316	1 287		
Anm.:					
OC=Oxychlordan					
TN=Transnonachlor					
HX=Heptachlorepoxyd					

Zusammenfassung der vorgestellten Gewebestudien

Von den oben dargestellten 17 Fall-Kontroll-Studien an Brustkrebspatientinnen mit Messung von Pestizidrückständen im Gewebe wurden vier an jeweils weniger als 40 Brustkrebspatientinnen durchgeführt (WASSERMANN ET AL. 1976, UNGER ET AL. 1984, FALCK ET AL. 1992, DEWAILLY ET AL. 1994a). Insgesamt umfassten diese 17 Studien 1 316 Brustkrebspatientinnen und 1 287 Kontrollen.

Nach hiesiger Kenntnis existieren keine Gewebestudien mit prospektivem Design, d.h. einer Gewebeentnahme Monate oder Jahre vor der Diagnosestellung.

14 Studien befassten sich mit **DDE-/DDT-Konzentrationen** im Fettgewebe; davon fanden nur zwei kleinere Arbeiten erhöhte Konzentrationen bei den Brustkrebspatientinnen, und nur bei GÜTTES ET AL. (1998) waren diese Unterschiede signifikant. Im Gegensatz dazu fanden VAN'T VEER ET AL. (1997) einen signifikanten protektiven Effekt durch höhere DDE-Fettgewebekonzentrationen bei den Kontrollpatientinnen. Die Mehrzahl der Arbeiten fand keine Assoziation. Über erhöhte DDE-Konzentrationen bei Dunkelhäutigen wurde von STELLMAN ET AL. (2000) und ZHENG ET AL. (1999a) berichtet.

HCB wurde in acht Studien bestimmt und war signifikant bei einer kleinen Studie mit HCB-Parallelmessung im Serum von Brustkrebspatientinnen erhöht (DEWAILLY ET AL. 1994a). Ansonsten konnte man nur in Untergruppen Trends beobachten (ZHENG ET AL. 1999c).

β-HCH wurde in sieben Studien berücksichtigt. Nur in der ersten Studie, die β-HCH maß, von MUSSALO-RAUHAAMA ET AL. (1990), wurde ein signifikant erhöhtes Brustkrebsrisiko bei β-HCH-Konzentrationen über 0,1 mg/kg beobachtet. Größere und spätere Studien konnten diese Beobachtung nicht bestätigen.

PCBs wurden von zwölf Studien auf einen Zusammenhang mit dem Brustkrebsrisiko untersucht. Sieben dieser Arbeiten bestimmten die PCB-Abkömmlinge individuell. Die PCB-Gemische Aroclor 1254 und 1260 wurden von frühen und kleinen Studien (WASSERMANN ET AL. 1976, FALCK ET AL. 1992) mit einem erhöhten Gehalt bei Brustkrebspatientinnen und damit einem erhöhten Risiko assoziiert. Bei Betrachtung der PCB-Abkömmlinge einzeln fand sich einmal eine signifikante Risikoerhöhung ($p=0,013$) für PCB 105 (ARONSON ET AL. 2000), und zweimal für PCB 118 (ARONSON ET AL. 2000, GÜTTES ET AL. 1998), was jedoch durch die größte Studie von STELLMAN ET AL. (2000) nicht bestätigt werden konnte.

Für die Pestizide **Chlordan, Nonachlor** und **Heptachlorepoxyd** und ihre Isomere fand keine Gewebestudie einen signifikanten Zusammenhang zum Brustkrebsrisiko.

Nur einige Studien haben auch den Hormonrezeptorstatus berücksichtigt. Von diesen haben einige keine signifikanten Unterschiede der Konzentrationen von chlororganischen Substanzen im Gewebe zwischen ER-positiven und ER-negativen Brustkrebspatientinnen festgestellt, wie STELLMAN ET AL. (2000) und WOOLCOTT ET AL. (2001) für PCB, DDE/DDT, und übereinstimmend mit ZHENG ET AL. (1999a+b) auch für β-HCH und HCB. LILJEGREN ET AL. (1998) fanden ein erhöhtes Risiko für ER-positive Mammakarzinome bei erhöhten Gewebekonzentrationen von koplanaren PCBs (Nr. 77, 126, 169), DEWAILLY ET AL. (1994a) bei erhöhten DDE-Konzentrationen.

3.3.4.2 Studien über Rückstände im Serum/Plasma

Zur besseren Übersichtlichkeit erfolgt die Darstellung der folgenden Serumstudien in chronologischer Reihenfolge und unter Hervorhebung des Studienortes.

Die ersten größeren Serumstudien, die eine positive Assoziation zwischen der internen Belastung mit Pestizidrückständen und dem Brustkrebsrisiko in einem prospektiven Design beschrieben, wurden zu Beginn der 90er Jahre in den **USA** publiziert:

1993 veröffentlichten Mary WOLFF und Kollegen eine Fall-Kontroll-Studie an 58 Brustkrebspatientinnen und 171 krebsfreien, nach dem Menopausenstatus und dem Studieneintritt sowie dem Alter gematchten Kontrollfrauen aus **New York**, welche erstmals in einem prospektiven Design ein signifikant erhöhtes Risiko für Brustkrebs bei Frauen mit den höchsten Serumspiegeln an DDE verglichen mit Frauen mit den niedrigsten Spiegeln nachwies: Die Blutproben wurden ein bis sechs Monate vor Diagnosestellung in einer Kohortenstudie an über 14 000 Frauen (New York's University Womens Health Study) im Zeitraum 1985-91 entnommen. 80% der Studienpopulation waren Kaukasierinnen. Nach Adjustierung für positive Familienanamnese, Laktationsverhalten und Alter bei der ersten Geburt erreichte das Ergebnis eine statistische Signifikanz mit einem mittels logistischer Regression ermittelten Odds Ratio, welches mit steigender DDE-Konzentration anstieg bis zu 3,68 (95%CI 1,01-13,50) beim Vergleich der höchsten mit den niedrigsten DDE-Serumkonzentrationen. Auch bei Berechnung von DDE als kontinuierlichem Risikofaktor, der 9% Risikozuwachs pro Einheit DDE bedingt, ergab sich ein vierfach erhöhtes Brustkrebsrisiko (Odds Ratio 4,08; 95%CI 1,49-11,20) für Frauen mit DDE-Serumspiegeln über 19,1 ng/ml (90. Perzentile) verglichen mit 2,0 ng/ml (10. Perzentile). Auch bei den PCBs zeigten sich bei den Brustkrebspatientinnen tendenziell erhöhte Serumspiegel, die jedoch keinen statistischen Signifikanzlevel erreichten.

KRIEGER ET AL. (1994a) konnten die Ergebnisse von WOLFF ET AL. (1993) in einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie nicht bestätigen: Aus den in den späten 60er Jahren im Rahmen einer mehrphasigen Gesundheitsuntersuchung gesammelten Blutproben von 57 000 Frauen der Region **San Francisco** wurden über 2 000 Proben von späteren Brustkrebspatientinnen gefunden. Aus diesen wurden Proben von 150 Patientinnen zufällig ausgewählt, bei welchen mindestens sechs Monate nach Blutentnahme (im Mittel 14,2 Jahre später) ein Mammakarzinom diagnostiziert wurde. Die Kontrollgruppe bestand ebenfalls aus 150 Patientinnen, die kein Mammakarzinom erlitten. Unterschieden wurde zwischen weißen, dunkelhäutigen und asiatischen Frauen (jeweils 50 Fälle und 50 Kontrollpatientinnen); die Einteilung erfolgte bei den Vorsorgeuntersuchungen zwischen 1964 und 1971.

Das Ergebnis war: Frauen mit Brustkrebs und die 150 Kontrollen unterschieden sich nicht im Mittelwert der Blutspiegel für DDE und PCB. Die Spiegel der Organochlorverbindungen waren in den Proben von Dunkelhäutigen und Asiatinnen signifikant höher als bei den weißen Frauen. Die Subgruppenanalyse ergab für weiße Frauen ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs mit steigenden Werten für DDE, allerdings nicht statistisch signifikant. Bei dunkelhäutigen Frauen war dieser Trend stärker ausgeprägt, allerdings ergab sich auch hier nur ein grenzwertig statistisch signifikant erhöhtes Risiko mit erhöhten DDE-Blutspiegeln: Gemessen für die drei Drittel der DDE-Konzentration errechnete sich für weiße Frauen ein jeweiliges Odds Ratio von 1,0 (Referenz), 1,9 (95%CI 0,6-6,0) und 2,4 (95%CI 0,5-10,6), für dunkelhäutige Frauen 1,0 (Referenz), 2,3 (95%CI 0,6-8,4) und 3,9 (95%CI 0,9-16,1). Anhand der Odds Ratios kann man postulieren, dass das Brustkrebsrisiko für beide Untergruppen mit steigender DDE-Konzentration ansteigt. Die Konfidenzintervalle sind jedoch sehr weit, so dass die statistische Aussagekraft eingeschränkt ist. Die Autoren schließen daher, dass ihre Studie die Hypothese, dass eine Exposition mit DDE oder PCB das Brustkrebsrisiko erhöhe, nicht unterstützt. SAVITZ (1994) merkte an, dass diese Conclusio nur bei einer rigiden stati-

stischen Bewertung zutreffe. Wenn die Studie auf drei kleine Einzelstudien aufgeteilt werde, welche naturgemäß geringere statistische Aussagekraft besitzen, zeigte sich nach seiner Meinung klar ein Zusammenhang zwischen DDE und Brustkrebs. In einer Erwiderung relativierten KRIEGER ET AL. (1994b) ihre Schlussfolgerung dahingehend, dass ihre Ergebnisse definitiv die Hypothese einer Assoziation zwischen DDE, PCB und Brustkrebs nicht widerlegten. Auffallend beim Vergleich der KRIEGER-Studie mit der von WOLFF ET AL. (1993) ist der erhöhte Anteil von 79% postmenopausalen Frauen in der KRIEGER-Studie verglichen mit 40% in der WOLFF-Studie. Auch die DDE-Plasmaspiegel der Kontrollen unterschieden sich zwischen den Studien von KRIEGER und WOLFF erheblich: 43,1 ppb in der Studie von KRIEGER vs. 7,7 ppb bei WOLFF. Dies erklärt sich durch die frühere Entnahme der Blutproben in der Studie von KRIEGER, da in den 60er Jahren noch keine Anwendungsbeschränkungen oder Verbote für DDT erlassen waren.

Die Studien von KRIEGER ET AL. (1994a) und WOLFF ET AL. (1993) berechneten die Serumspiegel ohne Rücksicht auf den Fettgehalt der Blutproben.

HUNTER und Kollegen publizierten 1997 im New England Journal of Medicine folgende prospektive Studie, ausgehend von der Nurses Health Study, für die über 32 000 Krankenschwestern aus **elf Bundesstaaten** der USA zwischen 1989 und 1990 Blutproben abgaben, die asserviert wurden: Die Plasmaspiegel von PCB und DDE wurden bei 240 Frauen gemessen, die eine Blutprobe 1988 oder 1990 abgaben und bei denen anschließend bis zum 1. Juni 1992 ein Mammakarzinom, darunter 39 Carcinoma in-situ, diagnostiziert wurden. Diese Plasmaspiegel wurden verglichen mit denen von Frauen, welche nicht an einem Mammakarzinom erkrankten. Gemacht wurde nach Alter, Menopausenstatus zum Zeitpunkt der Blutentnahme, Monat und Tageszeit der Blutentnahme, Ernährungsstatus und -bei postmenopausalen Frauen- einer Hormoneinnahme. Die im Plasma bestimmten DDE- und PCB-Konzentrationen wurden nach dem Cholesteringehalt adjustiert. Der Medianwert des DDE- und PCB-Plasmaspiegels war bei den Krebspatientinnen geringer als bei den Kontrollen (4,71 vs. 5,35 ppb). Auch ergab sich kein Hinweis für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei einer multivariaten Risikoanalyse, wenn die Konzentrationen in fünf Kategorien unterteilt wurden. Vielmehr wurde ein nicht-signifikant verringertes Risiko für Brustkrebs, d.h. ein protektiver Effekt bei hohen DDE- und PCB-Belastungen gefunden (relatives Risiko 0,43; 95%CI 0,13-1,44). Mit diesen Daten, so schlossen David HUNTER und Kollegen der Harvard Medical School in Boston könne die Hypothese, dass Exposition gegenüber PCB und DDT das Brustkrebsrisiko erhöhe, nicht unterstützt werden. Während SAFE (1997b) im Editorial des New England Journals Chemophobie in der amerikanischen Öffentlichkeit anprangerte und Wissenschaftler vor „Paparazzi-Methoden“ warnte, wiesen TALBOTT ET AL. (1998) in einer Erwiderung darauf hin, dass die bisherigen Studien inadäquat zwischen Exponierten und Nicht-Exponierten unterschieden. Eine exakte Unterscheidung sei auf Grund der vorhandenen Hintergrundbelastung in der gesamten Bevölkerung weltweit schwer praktikabel, müsse aber berücksichtigt werden. Kritisiert wurde auch die Fettadjustierung der Plasmaspiegel: Bekanntlich werden die Gehalte an chlororganischen Verbindungen im Blut von den zirkulierenden Blutfetten beeinflusst. Nach der Formel von PHILLIPS ET AL. (1989) werden neben Cholesterin auch die Triglyceride im Blut bei der Berechnung des Gesamtfettanteils der Plasmaprobe berücksichtigt:

$$\text{Gesamt-Serumlipide (mg/dl)} = 2,27 \times \text{Gesamtcholesterin} + \text{Triglyzeride} + 0,623.$$

HUNTER und Kollegen (1997) verwendeten nur die Cholesterinwerte, da ihre Studiengruppe zum Zeitpunkt der Blutabnahme nicht nüchtern war. GAMMON ET AL. (1998) konnten in einer Anmerkung zu der Studie von HUNTER ET AL. (1997) nachweisen, dass die beiden Messmethoden zu sehr inkongruenten Ergebnissen führten. In einer Folgestudie von LADEN ET AL. (2001a) wurde jedoch berichtet, dass die Konzentrationen der Organochlorverbindungen bei beiden Messmethoden hoch signifikant korrelieren (Spearman $r=0,95$).

Ein ebenfalls prospektives Studiendesign wählten DORGAN und Mitarbeiter (1999): Sie untersuchten 105 Frauen, welche zwischen 1977 und 1987 eine Blutprobe für die **Columbia Missouri** Breast Cancer Serum Bank abgaben und innerhalb eines Zeitraums von 9,5 Jahren follow-up an Brustkrebs erkrankten. Für jede Patientin wurden zwei altersgematchte Kontrollen ausgewählt. Frauen mit erhöhten HCB-Konzentrationen im Serum (obere drei Viertel verglichen mit dem niedrigsten Viertel) waren einem zweifach erhöhten Brustkrebsrisiko ausgesetzt, wobei das Odds Ratio bei weiter steigenden Konzentrationen nicht weiter anstieg, also keine Dosis-Wirkungsbeziehung aufgestellt werden konnte und dieses Ergebnis auf Frauen beschränkt war, bei welchen der Zeitraum zwischen Blutentnahme und Diagnose kurz war. Für β -HCH zeigte sich eine nicht statistisch signifikante Tendenz zu einem niedrigeren Brustkrebsrisiko bei steigenden β -HCH-Konzentrationen. Die anderen Substanzen DDE, DDT und 27 PCB-Abkömmlinge zeigten keine Assoziation zum Brustkrebsrisiko, wobei positive Korrelationen für die PCBs Nr. 118 und 138 bei Blutentnahme kurz vor Diagnosestellung vermutet wurden.

Eine große prospektive Studie veröffentlichten HELZLSOUER und Kollegen 1999: 246 Brustkrebspatientinnen und ebenso viele Kontrollfrauen aus **Maryland** wurden aus einer Kohorte ausgewählt, die 1974 und 1989 eine Blutprobe abgab und bis zu 20 Jahre später an Brustkrebs erkrankte. Zu beiden Zeitpunkten waren die Mediane der Konzentrationen von DDE bei den Fällen niedriger als bei den Kontrollen, während die PCB-Werte nicht differierten. Das Risiko für Brustkrebs war für die Frauen mit den höchsten DDE-Konzentrationen etwa halb so groß wie bei denjenigen mit den niedrigsten Konzentrationen, unabhängig ob 1974 oder 1989 bestimmt. Da ihre Ergebnisse eines protektiven Effekts von hoher DDE-Körperlast mit denen von HUNTER ET AL. (1997) und ZHENG ET AL. (1999a) übereinstimmen, meinten die Autoren, dass die Exposition gegenüber DDE als Risikofaktor für Brustkrebs ausgeschlossen werden könne.

MILLIKAN und Mitarbeiter (2000) trennten die Studienpopulation ihrer bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studie aus dem landwirtschaftlich geprägten **North Carolina**, der Carolina Breast Cancer Study CBCS, in weiße Frauen (456 Brustkrebsfälle und 389 Kontrollen) und afroamerikanische Frauen (292 Fälle und 270 Kontrollen). Nach Diagnosesicherung erfolgte eine Blutentnahme. Die Kontrollfrauen wurden aus den Daten der Kfz-Behörden und der Krankenkassen randomisiert ausgewählt und waren vermutlich gesund. Bestimmt wurden die Gehalte an DDE und PCB. Bei den Konzentrationen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen, weder bei Weißen noch bei Afroamerikanerinnen. Bei letzteren waren die DDE- und PCB-Konzentrationen bei Fällen etwas höher als bei Kontrollen. Bei adipösen Weißen und bei Afroamerikanerinnen mit einem BMI über 34 und PCB-Konzentrationen >0,54 µg/g war jedoch das Brustkrebsrisiko signifikant auf das vierfache erhöht (Odds Ratio 4,92; 95%CI 1,63-14,83; n=33 Fälle, 27 Kontrollen). Die Autoren vermuteten, dass adipöse Patientinnen bei weiterhin stattfindender Exposition gegenüber PCBs diese langsamer eliminieren könnten als schlanke Frauen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von WOLFF ET AL. (2000a) über längere Halbwertszeiten von PCBs bei Adipösen. Das Odds Ratio für DDE war bei Frauen mit selbst-berichteter Exposition, etwa durch Arbeit in der Landwirtschaft, nicht erhöht. Dies war neben KRIEGER ET AL. (1994a) die einzige Studie an Afroamerikanerinnen.

Eine Übersicht über Umweltfaktoren bei Brustkrebs von Afroamerikanerinnen veröffentlichten WOLFF ET AL. (2003).

WOLFF ET AL. publizierten zwei Arbeiten in 2000:

In einer prospektiven Untersuchung (WOLFF ET AL. 2000a) im Rahmen der **New Yorks** University Women's Health Study wurden 148 Brustkrebspatientinnen und 295 individuell ausgewählte Kontrollen aus einer Kohorte von über 14 000 damals gesunden Frauen rekrutiert, welche zwischen 1987 und 1992 eine Blutprobe abgaben und bei denen mehr als sechs Monate später die Diagnose Brustkrebs gestellt wurde. Von mehr als der Hälfte der Teil-

nehmerinnen wurden darüberhinaus mehrere Blutproben abgenommen, so dass die Halbwertszeiten von Organochlorverbindungen bei Patientinnen mit und ohne Brustkrebs ermittelt werden konnten. Die fettadjustierten Konzentrationen von DDE und PCB variierten nicht signifikant zwischen Fällen und Kontrollen. Auch die Berücksichtigung des Östrogenrezeptorstatus änderte daran nichts. Ebenfalls differierten die Halbwertszeiten (HWZ) von DDE und PCBs nicht zwischen den Studiengruppen. Der Prozentsatz der Studienteilnehmerinnen mit steigenden DDE- bzw. PCB-Konzentrationen im Laufe der Untersuchungen, die also bei der Berechnung der HWZ einen mathematisch negativen Wert ergaben, reichte von 25% bei den DDE-HWZ in der Fallgruppe bis hin zu 49% bei den PCB-HWZ in der Kontrollgruppe; hier waren bei 48 Teilnehmerinnen höhere PCB-Konzentrationen bei den späteren als bei der ersten Blutentnahme gemessen worden. Bei den Kontrollfrauen waren die HWZ für DDE invers korreliert mit dem BMI, während der Serumspiegel der PCBs, aber nicht der von DDE, positiv mit dem BMI korrelierte. Die Autoren schließen, dass die Eliminationsraten von chlororganischen Substanzen das Brustkrebsrisiko nicht wesentlich beeinflussen; der BMI könnte jedoch ein Faktor sein, der zu widersprüchlichen Studienergebnissen geführt hat. Eine schlüssige Erklärung, warum die Ergebnisse von 1993 (WOLFF ET AL. 1993) an derselben Kohorte (signifikant erhöhtes Brustkrebsrisiko für steigende DDE-Konzentrationen, nicht signifikant für PCBs) mit dieser Studie nicht bestätigt werden können, bleiben die Autoren schuldig.

In einer multi-ethnischen Studienkohorte aus 57% Kaukasierinnen, 21% Frauen spanischer Abstammung ("Hispanics") und 22% Afroamerikanerinnen aus **New York** konnten WOLFF ET AL. (2000b) nachweisen, dass die Serumspiegel von DDE, DDT, hoch- und niedrig-chlorierten PCBs und Pestiziden wie Transnonachlor am höchsten bei den Frauen spanischer Abstammung und bei Afroamerikanerinnen sind. Die einzelnen Konzentrationen korrelierten jedoch weder mit dem Brustkrebsrisiko, noch mit dem Tumorstadium. Die DDE-Konzentrationen korrelierten positiv mit dem BMI, hochchlorierte PCB-Konzentrationen negativ. Die Bevölkerungsminderheiten in dieser Studie hatten im Durchschnitt einen höheren BMI als die Kaukasierinnen. Auch waren die Überlebensraten von Afroamerikanerinnen schlechter als die der Kaukasierinnen. Als Gründe für die zwischen den Rassen unterschiedlichen Pestizidkonzentrationen und Überlebensraten führten WOLFF ET AL. unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten an.

MOYSICH ET AL. (1998) fanden ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms in der Postmenopause bei erhöhten Konzentrationen an PCB und der Organochlorverbindung Mirex nur für diejenigen Frauen, welche gebärt, aber nie gestillt haben. Sie maßen im Serum von 154 Brustkrebspatientinnen und 192 gesunden Kontrollen, alle Kaukasierinnen aus **New York**, auch die Konzentrationen von DDE und HCB, ohne eine Korrelation zu finden.

ZHENG ET AL. (2000b) untersuchten in einer großen Studie die Seren von 475 neu diagnostizierten Brustkrebspatientinnen und 502 Kontrollen, teilweise mit Mastopathie, an der Universität von **Yale**. Das geometrische Mittel der Serumkonzentration von DDE war ähnlich zwischen Fällen (460 ppb) und Kontrollen (456 ppb) wie das von PCB (Fälle 733 ppb, Kontrollen 748 ppb). Eine weitere Unterteilung in Zahl der Kinder, Stilldauer, Menopausen- und Östrogenrezeptorstatus ergab ebenfalls keine statistisch signifikante Assoziation. Auch eine isolierte Untersuchung der PCB-Abkömmlinge ergab kein statistisch signifikantes Ergebnis.

LADEN ET AL. (2001a) führten die Studie von HUNTER ET AL. (1997) innerhalb der Nurses Health Study fort und bestimmten erstmals in dieser Kohorte die PCB-Kongenere individuell. Zu den damaligen 238 postmenopausalen Studienpaaren kamen im Zeitraum 01.06.1992 bis 01.06.1994 143 neue Brustkrebsfälle hinzu, so dass die Studienkohorte jetzt 370 Brustkrebspatientinnen und ebensoviele Kontrollen umfasste. Dies ist die bisher größte prospektive Studie über den Einfluss von Organochlorverbindungen im Serum auf das individuelle Brustkrebsrisiko. Im Gegensatz zur Vorläuferstudie konnte kein protektiver Effekt von hohen

DDE- und PCB-Konzentrationen auf das Brustkrebsrisiko festgestellt werden. Vielmehr zeigte sich jetzt keine Assoziation. Da die Nurses Health Study aus Teilnehmern aus **11 verschiedenen amerikanischen Bundesstaaten** bestand, wurden die Wohnorte der Teilnehmerinnen berücksichtigt. Dabei zeigte sich, dass etwa für Frauen aus dem Nordosten und Süden der USA das Brustkrebsrisiko mit steigenden PCB-Konzentrationen moderat ansteigt (Odds Ratio 1,7; 95%CI 0,68-4,36 beim Vergleich des höchsten mit dem niedrigsten Drittel; n=19 Fälle, 14 Kontrollen). Die Autoren verweisen darauf, dass trotz der Größe dieser Studie in vielen Subgruppen zu wenig Patientinnen waren, um einen ausreichenden statistischen Signifikanzlevel zu erreichen. Auch könnten die Ergebnisse nicht auf alle Bedingungen, etwa eine Exposition in utero oder während der Kindheit, übertragen werden. So weist eine Studie darauf hin, dass der BMI zum Zeitpunkt des 20. Lebensjahres ein signifikanter Prädiktor der DDE-Spiegel im Blut sei (GAMMON ET AL. 2002a).

Um Subgruppen zu vergrößern und um genauere Aussagen machen zu können, führten LADEN ET AL. (2001b) eine Meta-Analyse der zuletzt genannten vier Studien (MOYSICH ET AL. 1998, WOLFF ET AL. 2000b, ZHENG ET AL. 2000b UND LADEN ET AL. 2001a) und der Nurses Health Study von HUNTER ET AL. (1997) mit insgesamt 1 400 Brustkrebspatientinnen und 1 642 Kontrollen aus dem **Nordosten der USA** durch. Wie erwartet zeigten sich keine statistisch signifikanten Assoziationen zwischen den DDE- und PCB-Konzentrationen, und auch die Vermutungen über ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Untergruppen (Frauen mit Kindern, die nie stillten) (MOYSICH ET AL. 1998) konnten nicht bestätigt werden. Auffällig war, dass trotz etwa ähnlicher Zeiträume der Blutentnahme die DDE-Serumkonzentrationen in der Yale-Studie in Connecticut (ZHENG ET AL. 2000b) um rund 100% niedriger lagen als in den Studien in New York (WOLFF ET AL. 2000b) bzw. in 31 Bundesstaaten (HUNTER ET AL. 1997): Median 0,41 µg/g vs. 0,77 µg/g bzw. 0,81 µg/g. Dies sei möglicherweise auf unterschiedliche Rassenzugehörigkeit zurückzuführen, vermuteten die Autoren der Meta-Analyse. Auch die Unterschiede in den PCB-Konzentrationen mit Spitzen in der multi-ethnischen Studie von WOLFF ET AL. (2000b) wurden dadurch erklärt.

Die größte bisher veröffentlichte Fall-Kontroll-Studie ist die **Long Island** Breast Cancer Study an 646 Brustkrebspatientinnen und 429 Kontrollen, deren Ergebnisse GAMMON und Mitarbeiter (2002a) publizierten. Auch in dieser Studie wurde keine wesentliche Erhöhung des Brustkrebsrisikos in Abhängigkeit von den höchsten Kategorien der fettadjustierten Serumkonzentrationen von DDE, Chlordan, Dieldrin und der Summe der PCB-Abkömmlinge 118, 138, 153 und 180 festgestellt. Auch eine Dosis-Wirkungsbeziehung wurde nicht beobachtet. Diese Ergebnisse änderten sich nicht für Frauen, die nie stillten oder übergewichtig waren, nicht für postmenopausale Frauen oder für hormonrezeptor-positive Tumoren.

Mehrere Arbeiten liegen aus tropischen Ländern, insbesondere Lateinamerikas, vor, in welchen DDT und andere Pestizide noch verwendet werden:

LOPEZ-CARRILLO ET AL. (1997) untersuchten die Serumkonzentrationen von p,p-/o,p-DDT und -DDE und ihre Assoziation zu Brustkrebs bei 141 Krebspatientinnen und ebenso vielen, altersgematchten Kontrollpatientinnen in drei Krankenhäusern von **Mexico** Stadt. In Mexico ist DDT zur Malaria prophylaxe weiterhin in Gebrauch; 1994 wurden 2 000 Tonnen landesweit verbraucht, jedoch nicht in und um Mexico Stadt. Die Kontrollpatientinnen litten an Magen-Darm-Krankheiten, Krankheiten des Blutes und Kreislaufsystems, Knochen-, Muskel- und Bindegewebsstörungen, Krankheiten des Nervensystems oder waren Verletzte und lebten seit mindestens 20 Jahren in Mexico Stadt. Kontrollpatientinnen mit Malignomanamnese oder irgendeiner Brusterkrankung wurden ausgeschlossen. Die fettbasierten DDE-Konzentrationen lagen bei 562,5 ppb bei den Fällen und 505,5 ppb bei den Kontrollen und differierten nicht statistisch signifikant. Auch nach Adjustierung für BMI, Laktationsverhalten, Menopause und andere Brustkrebs-assoziierte Risikofaktoren wurde kein Signifikanzniveau erreicht. Mit zunehmender Stilldauer fanden LOPEZ-CARRILLO und Kollegen (1997) niedrigere

DDE-Konzentrationen und ein statistisch signifikant verringertes Brustkrebsrisiko. Die Autoren diskutierten, ob die verschiedenen Krankheiten der Kontrollen einen Einfluss auf die Serum-DDE-Konzentrationen gehabt haben könnten. Da nicht explizit Patientinnen mit Krankheiten mit häufigem Gewichtsverlust wie M. Crohn oder Colitis ulcerosa aus der Kontrollgruppe ausgeschlossen wurden, und bekannt ist, dass Lipolyse und Gewichtsverlust zu einer Mobilisation von Pestizidrückständen aus dem Fettgewebe ins Blut führen können (DEICHMANN 1972, WASSERMANN ET AL. 1976, HOYER ET AL. 2000C), ist es durchaus wahrscheinlich, dass der Einschluss solcher Patientinnen in der Kontrollgruppe das Studienergebnis verfälschte.

Als einen Arm dieser Studie veröffentlichten dieselben Autoren eine Arbeit, in der die Konzentrationen von β -HCH, HCB und PCB -gemessen als Aroclor 1260-Mischung- im Serum von 95 Brustkrebspatientinnen und ebenso vielen, altersgematchten Kontrollen in Mexico Stadt verglichen wurden (LOPEZ-CARRILLO ET AL. 2002). Während die PCB-Mischung in 88% und β -HCH in 78% aller Proben nachweisbar war, konnte HCB nur bei 43% aller Serumproben oberhalb der Nachweigrenze von 27,0 ng/g Fett gemessen werden. In dieser Studie variierten die Gehalte der chlororganischen Substanzen nicht zwischen Fällen und Kontrollen.

MENDONCA ET AL. (1999) untersuchten die Serum-Konzentrationen bei Brustkrebspatientinnen in **Brasilien**, wo der DDT-Gebrauch zwar gegenüber den 70er und 80er Jahren vermindert, jedoch immer noch häufig ist. Die Studienpopulation bestand aus 177 Frauen mit neu diagnostiziertem Brustkrebs und 350 Kontrollfrauen, die zwischen 1995 und 1996 das beteiligte Krankenhaus in Rio de Janeiro als Besucher aufsuchten. 493 Serumproben konnten gewonnen werden; in 457 Proben wurden DDE-Rückstände gaschromatografisch nachgewiesen. HCB dagegen wurde nur in elf Proben nachgewiesen. Die mittleren DDE-Serumspiegel differierten nicht signifikant zwischen Fällen (5,1 ng/ml) und Kontrollen (4,8 ng/ml). Es ließ sich kein schlüssiger Trend im Brustkrebsrisiko mit steigenden DDE-Konzentrationen feststellen. Auch nach Ausschluss von kinderlosen Frauen und nach Berücksichtigung möglicher Confounder wie Menopausenstatus, Alter, Bildungsstand, Zahl der Kinder, Laktationsverhalten, Nikotin, Familienanamnese und Brustgröße blieben die Ergebnisse im wesentlichen unverändert und nicht signifikant. Durch die Wahl von Krankenhausbesuchern als Kontrollgruppe sollte ein Selektionsfehler durch Auswahl bestimmter Patienten vermieden werden. Die fettbasierten Messwerte wurden nicht veröffentlicht.

Eine positive Korrelation zwischen Serum-DDE-Spiegel und Mammakarzinomrisiko ergab eine kolumbianische Studie an 153 Brustkrebs- und 153 nach dem Alter gematchten Kontrollpatientinnen eines anderen Krankenhauses, die nicht an Malignomen litten (OLAYA-CONTRERAS ET AL. 1998). In **Kolumbien** wird DDT erst seit 1994 ausschließlich in der Malariabekämpfung eingesetzt, davor war es auch in der Landwirtschaft weit verbreitet. Die mittlere DDE-Serumkonzentration lag bei den Fällen bei 3,30 ppb, bei den altersgematchten Kontrollen bei 2,90 ppb; eine statistische Signifikanz wurde durch Logarythmierung der Werte erreicht. Nach Adjustierung für Laktationsverhalten beim ersten Kind, familiäre Brustkrebsbelastung, Zahl der Kinder, BMI und Menopausenstatus ergab sich in der höchsten Konzentrationsgruppe für DDE ein Odds Ratio von 1,95 (95%CI 1,1-3,52); es zeigte sich jedoch kein linearer Trend mit zunehmenden Konzentrationen. Auffallend ist, dass die DDE-Serumkonzentrationen in dieser Studie, die zwischen 1995 und 1996 durchgeführt wurde, deutlich unter den Konzentrationen lagen, die WOLFF ET AL. (1993) zwischen 1985 und 1991 in den USA bestimmten (Fälle 11,0 ppb; Kontrollen 7,7 ppb). Die Konzentrationsunterschiede innerhalb der lateinamerikanischen Länder führten die Autoren auf Unterschiede in der Ernährung zurück. Sie folgerten, dass ihre Arbeit die Hypothese einer Assoziation zwischen DDE-Exposition und Brustkrebsrisiko unterstützte.

Zu dieser Conclusio kommen auch ROMIEU ET AL. (2000) in einer bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studie: Bei 120 Brustkrebspatientinnen und 126 altersgematchten Kontrollfrauen aus **Mexico** Stadt, die zuhause interviewt wurden und alle Kinder hatten, zeigten sich höhere DDE-Serumkonzentrationen bei den Patientinnen ($3,84 \pm 5,98 \mu\text{g/g}$) als bei den Kontrollen ($2,51 \pm 1,97 \mu\text{g/g}$). Nach Adjustierung für Alter, Alter zum Zeitpunkt der Menarche, Stilldauer, BMI und DDT-Spiegel waren die DDE-Werte signifikant mit dem Brustkrebsrisiko assoziiert: Beim Vergleich des höchsten Konzentrationsviertels mit dem niedrigsten errechneten die Autoren ein Odds Ratio von 3,81 (95%CI 1,14-12,80). Das Risiko nahm mit zunehmenden DDE-Werten signifikant zu. Nebenbefundlich fanden ROMIEU und Mitarbeiter (2000) eine signifikante Abnahme der altersadjustierten DDE-Serumkonzentration mit zunehmender Stilldauer und einen von den DDE-Konzentrationen unabhängigen, geringen, nicht signifikanten protektiven Effekt des Stillens auf das Brustkrebsrisiko.

Neben den lateinamerikanischen Ländern wird DDT auch in tropischen Ländern, wie in Vietnam und Indien, noch angewendet.

Keine signifikante Assoziation zwischen DDE und Brustkrebsrisiko fanden SCHECTER ET AL. (1997) in ihrer Studie an 21 prämenopausalen Brustkrebspatientinnen (mittleres Alter $42,3 \pm 6,9$ Jahre) und ebensovielen Kontrollen mit fibrotischer Brusterkrankung in **Vietnam**, wo DDT ebenfalls häufig benutzt wird. Der Mittelwert der DDE-Konzentrationen bei den Fällen war $12,17 \pm 2,41 \text{ ng/ml}$, bei den Kontrollen $16,67 \pm 4,14 \text{ ng/ml}$. Eine Fettadjustierung fand nicht statt. Nebenbefundlich stellten SCHECTER ET AL. (1997) fest, dass die DDE-Gehalte bei Stadt-Bewohnern etwa dreimal so hoch waren wie bei der Landbevölkerung, so dass die Hauptaufnahme vermutlich nicht durch direkte Exposition, sondern durch Aufnahme belasteter Nahrungsmittel, in Vietnam vor allem Hühnchen und fettes Fleisch, stattfand.

In einer aktuellen krankenhausbasierten Studie verglichen MATHUR ET AL. (2003) in **Indien** die Serumspiegel von DDT, DDE, Dieldrin, Heptachlor und α -, β - und γ -HCH bei 135 Brustkrebspatientinnen und 50 Patientinnen, die nicht an Krebs litten. Bei den Fällen waren die Konzentrationen aller Substanzen statistisch signifikant höher ($p < 0,05$), unabhängig von Alter, Ernährungsverhalten und von der Herkunft der Patientinnen. Die gemessenen Serumkonzentrationen wurden jedoch nicht fettadjustiert. Auffällig war, dass in der zahlenmäßig kleinsten Gruppe ($n=5$) der 21-30jährigen Brustkrebspatientinnen die höchsten Konzentrationen für α -HCH ($3,33 \text{ mg/l}$), γ -HCH ($1,49 \text{ mg/l}$) und Aldrin ($2,53 \text{ mg/l}$) gemessen wurden und in dieser Gruppe auch die DDE-Konzentrationen mit $0,85 \text{ mg/l}$ höher waren als bei den 31-40jährigen ($n=49$; $0,61 \text{ mg/l}$) und bei den 61-70jährigen Brustkrebspatientinnen ($n=9$; $0,73 \text{ mg/l}$). Dies kann auf Grund der geringen Fallzahl auch Zufall sein. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von SCHECTER ET AL. (1994) hatten in dieser Studie alle Teilnehmerinnen aus ländlichen Gebieten höhere Serumkonzentrationen -gemessen als Summe aller Verbindungen- als städtische Patientinnen. Bei genauerer Betrachtung fällt auf, dass dies überwiegend durch eine höhere DDT-Konzentration bedingt wird: Zeichen einer kürzlich zurückliegenden Exposition ohne wesentliche Metabolisierung zu DDE. Die DDT-Konzentration trägt mit 62% zur Gesamtkonzentration in der ländlichen Kontrollgruppe bei, in der ländlichen Fallgruppe noch immerhin zu 34%, während bei den städtischen Kontrollen der Anteil von DDT an der Gesamtpestizidkonzentration nur bei 47% und bei den Fällen nur bei 28% liegt. Über 85% der Brustkrebspatientinnen und 76% der Kontrollpatientinnen waren Vegetarierinnen. Nach Adjustierung für die Ernährung zeigte sich, dass für die Mehrzahl der gemessenen Substanzen α - und γ -HCH, Aldrin, DDT, DDE und DDD, geringere Konzentrationen bei den sich vegetarisch ernährenden Brustkrebspatientinnen verglichen mit den Nicht-Vegetariern gefunden wurden. Innerhalb der Kontrollgruppe zeigte sich kein Unterschied der Pestizidrückstände zwischen Vegetarierinnen und Nicht-Vegetarierinnen. Möglicherweise ist dies auch

durch die Altersverteilung als bias bedingt. Studien belegen, dass bei Nicht-Vegetariern die DDE-Fettgewebekonzentrationen und die zirkulierenden Östrogenspiegel höher sind als bei Vegetariern (KUTZ ET AL. 1991).

In Europa wurden Studien über Pestizidkonzentrationen im Serum und Brustkrebsrisiko aus Dänemark (HOYER ET AL. 1998; 2000c), Italien (DELLO IACOVO ET AL. 1999), Norwegen (WARD ET AL. 2000) und aus Belgien (CHARLIER ET AL. 2003) publiziert, wobei HOYER ET AL. (1998; 2000c) und WARD ET AL. (2000) jeweils ein prospektives Studiendesign wählten.

HOYER und Kollegen (1998) werteten die 1976 in Kopenhagen, **Dänemark**, im Rahmen der Copenhagen City Heart Study gesammelten Seren von 240 Frauen aus, die in 17 Jahren follow-up an einem invasiven Mammakarzinom erkrankten. Die nach dem Cholesterin- und Triglyzeridgehalt adjustierten Werte verglichen sie mit denen von 477 brustkrebsfreien Kontrollfrauen, die nach Alter, Untersuchungsdatum und Vitalstatus zum Zeitpunkt der Diagnose gematcht wurden. Dabei zeigte sich, dass Dieldrin mit einem signifikanten, dosisabhängig erhöhtem Risiko für Brustkrebs assoziiert ist (Odds Ratio 2,05; 95%CI 1,17- 3,57). β-HCH erhöhte das Risiko leicht, aber nicht statistisch signifikant. Für DDT/DDE und PCB ergab sich kein Zusammenhang. Der Ausschluss der Frauen, welche innerhalb von fünf Jahren nach der Blutentnahme wegen ihres Karzinoms behandelt wurden, verstärkte die Ergebnisse für Dieldrin, während die übrigen Assoziationen unverändert blieben. In einer weiteren Analyse konnten die Autoren feststellen, dass das beobachtete erhöhte Brustkrebsrisiko durch Dieldrin dadurch zu Stande kam, dass die Frauen überwiegend an ER-negativen Tumoren erkrankten (HOYER ET AL. 2001). Die Ergebnisse sprächen nicht dafür, dass eine Exposition gegenüber Organochlorverbindungen zur Entwicklung eines ER-positiven Mammakarzinoms führt.

Aus derselben Studienkohorte dienten 155 Brustkrebspatientinnen und 274 gematchte Kontrollen als Studienpopulation für einen Report derselben Autoren aus **Dänemark**, in welchem über den Informationsgewinn zweimaliger Serummessungen zur Bestimmung der Körperlast und dem jeweiligen Brustkrebsrisiko berichtet wird (HOYER ET AL. 2000c). Zusätzlich zum Zeitraum 1976-78 wurde bei diesen Frauen auch 1981-83 Serum entnommen und die durchschnittliche Serumkonzentration von DDT/DDE, β-HCH, Dieldrin und vier PCB-Abkömmlingen gemessen. Auch hier wurde ein prospektives Studiendesign gewählt, wobei die Diagnose durchschnittlich 8,1 Jahre nach der ersten und 4,8 Jahre nach der zweiten Untersuchung und Blutentnahme gestellt wurde. Eine hohe Serumkonzentration an p,p-DDT über diesen Zeitraum war mit einem mehr als dreifach signifikant erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert (Odds Ratio 3,6; 95%CI 1,1-12,2; p=0,02). Dazu ließ sich eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung aufstellen. Darüber hinaus erhöhte sich das Brustkrebsrisiko mit steigenden Konzentrationen der PCB-Abkömmlinge Nr. 118 und 138 und der Gesamt-DDT-Konzentration, wobei dieser Trend nicht statistisch signifikant war. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine einmalige Messung ein unvollständiges Bild der Exposition und des darauf basierenden Brustkrebsrisikos zeichne. Nebenbefindlich fanden HOYER und Kollegen (2000c), dass bei Gewichtsabnahme der über den Zeitraum beobachtete Rückgang der Konzentrationen für alle Substanzen mit Ausnahme von Dieldrin geringer war, Gewichtsabnahme also zu einer Erhöhung der Körperlast führe.

DELLO IACOVO ET AL. (1999) untersuchten 170 Brustkrebspatientinnen und 190 gesunde Kontrollfrauen, welche an einer Kohortenstudie über Ernährung und Krebs in Neapel, **Italien**, teilnahmen, auf die Konzentrationen von β-HCH, Endrin, Heptachlor, DDT und DDE im Nüchtern-Serum zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Eine statistisch signifikante Assoziation zwischen einer der o.g. Verbindungen und dem Brustkrebsrisiko wurde nach Adjustierung für mögliche Confounder wie Alter, BMI, Zahl der Kinder und Stillen nicht festgestellt;

ein Trend zeigte eine Zunahme des Odds Ratios auf 1,24 (95%CI 0,7-2,2) bei DDE-Konzentrationen oberhalb von 10,2 ng/ml.

WARD ET AL. (2000) werteten die Janus-Serumbank in **Norwegen** in einem prospektiven Design aus: Aus über 25 000 Frauen, die zwischen 1973 und 1991 Blutproben abgaben, wurden 150 Frauen mit Brustkrebs ausgewählt, deren Blut mindestens zwei Jahre vor Diagnosestellung entnommen wurde. Kontrollfrauen wurden nach Alter und Zeitpunkt der Blutabnahme gematcht und hatten keine bösartige Erkrankung, mit Ausnahme eines Basalzellkarzinoms der Haut. Für DDT, DDE, β -HCH und drei weitere Pestizide sowie 26 individuell gemessene PCB-Abkömmlinge ließen sich keine Unterschiede in der mittleren Serumkonzentration zwischen Fällen und Kontrollen feststellen.

CHARLIER und Kollegen (2003) führten in Lüttich, **Belgien** eine krankenhausbasierte Fall-Kontroll-Studie an 159 Frauen mit neu diagnostiziertem Brustkrebs und 150 Kontrollen durch, die nach Alter, Menopausenstatus, Zahl der Kinder und Datum der Blutentnahme gematcht wurden. Die Kontrollen waren Patientinnen ohne Malignome, die zur routinemäßigen, gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung kamen. Die mittlere Serumkonzentration an Gesamt-DDT war bei den Fällen signifikant höher als bei den Kontrollen (3,94 ppb vs. 1,83 ppb). Auch mit HCB waren die Krebspatientinnen signifikant höher belastet (0,79 ppb vs. 0,09 ppb). Nur 4% der Kontrollfrauen hatten HCB-Konzentrationen oberhalb der Nachweisgrenze von 0,05 ppb, und nur bei 72% der Kontrollen war DDT oberhalb dieser Grenze. Um die Assoziation zwischen dem Nachweis von DDT oder HCB im Serum und dem Brustkrebsrisiko zu messen, wurde das Odds Ratio an der Nachweisgrenze für DDT und HCB bestimmt: Für DDT-Konzentrationen >0,05 ppb lag das Odds Ratio bei 5,66 (95%CI 1,83-17,51), für HCB bei 9,06 (95%CI 2,81-29,21). HCB wurde auch von zwei kleineren europäischen Gewebestudien mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert (GÜTTES ET AL. 1998, LILJEGREN ET AL. 1998), in den USA in einer größeren Studie jedoch nicht (ZHENG ET AL. 1999c). Hier muss auf die höheren HCB-Rückstände in Lebensmitteln und im menschlichen Fettgewebe in Europa verglichen mit den USA hingewiesen werden (NEWHOOK & DORMER 1997).

Tabelle 7: Übersicht der Studien mit Messung von Pestiziden im Serum und Brustkrebsrisiko

Prospektive Kohortenstudien					
Autor	Blutentnahme	Fälle	Kontrollen	Zeitraum bis Diagnose	Ergebnis
Wolff et al. 1993 (USA-New York)	1985-91	58	171	1-6 Monate	DDE und PCB bei Brustkrebs erhöht, statistisch signifikant nur für DDE ($p=0,031$). Nach Adjustierung 4fach erhöhtes Risiko
Krieger et al. 1994 (USA-San Francisco)	1964-71	150	150	>6 Monate, im Mittel 14 Jahre	OR für DDE bei Dunkelhäutigen bis 3,85 (95%CI 0,93-16,05), PCB bei Weißen leicht, nicht statistisch signifikant erhöht
Hunter et al. 1997 (USA-11 Bundesstaaten)	1989-90	236	236	max. 3 Jahre	OR 0,43 (95%CI 0,13-1,44) bei hohen PCB- und DDE-Konzentrationen, aber nicht statistisch signifikant
Hoyer et al. 1998 (Dänemark-Kopenhagen)	1976	240	477	0-17 Jahre	signifikant erhöhtes Risiko mit steigenden Dieldrin-Konzentrationen, β -HCH nicht signifikant; DDE und PCB ohne Assoziation

Helzlsouer et al. 1999 (USA – Maryland)	1974+1989	346	346	Nicht bekannt	protektiver Effekt für DDE: OR 0,50 (95%CI 0,27-0,89; p=0,02); OR 0,53 (95%CI 0,24-1,17; p=0,08), für PCB ähn- lich, aber nicht signifikant
Dorgan et al. 1999 (USA- Missouri)	1977-87	105	210	Nicht bekannt	HCB bei Brustkrebs erhöht, statistisch signifikant (p<0,05), Risiko zweifach erhöht, aber keine Dosis-Wirkungs- beziehung. Protektiver Effekt von p,p- DDT, signifikant (p=0,04) und β-HCH, nicht signifikant. Fragl. positive Assoziation mit PCB 118 und 138. β-HCH, Heptachlor, Chlordan, Aldrin, Dieldrin, Mirex und Endrin ohne Assoziation
Wolff et al. 2000	1987-92 (USA-New York)	148	295	>6 Monate	keine Assoziation für DDE und PCBs
Ward et al. 2000	1973-91 (Norwegen)	150	150	>2 Jahre	keine Assoziation für β-HCH, Heptachlor, Chlordan, Transnonachlor, DDT, DDE und 26 PCB-Kongener
Hoyer et al. 2000a (Dänemark- Kopenhagen)	1976-78, 1981-83	155	274	im Mittel 8,1 bzw. 4,8 Jahre	OR für p,p-DDT 3,6 (95%CI 1,1-12,2); signifikanter Trend zu erhöhtem Risiko mit steigenden p,p-DDT-Konzentrationen, nicht signifikant für PCB 118 und 138
Laden et al. 2001 (USA-11 Bundesstaaten)	1974	370	370	max. 5 Jahre	keine Assoziation für DDE und PCB- Abkömmlinge 118,138, 153, 180
Summe 1 958 2 679					

Fall-Kontroll-Studien außerhalb USA und Europa

Autor	Land	Fälle	Kon- trol- len	Diagnose der Kontrollen	Ergebnis
Lopez-Carrillo et al. 1997	Mexico	141	141	multipel #	keine Assoziation für DDE
Lopez-Carrillo et al. 2002	Mexico	95	95	multipel #	keine Assoziation für HCB, β-HCH und PCB
Mendonca et al. 1999	Brasilien	162	331	Kranken- hausbe- sucher	keine Assoziation für DDE und HCB (nur in 11 Proben nachgewiesen)
Schecter et al. 1997	Vietnam	21	21	Brustfi- brose	keine Assoziation für DDE
Olaya-Contreras et al. 1998	Kolumbien	153	153	multipel *	OR für DDE 1,95 (95%CI 1,11-3,52); keine Dosis-Wirkungsbeziehung
Romieu et al. 2000	Mexico- Stadt	120	126	Gesunde	OR für DDE 3,81 (95%CI 1,14-12,80); Zunahme des Risikos mit steigenden DDE-Konzentrationen
Mathur et al. 2003	Indien	135	50	nicht berichtet	statistisch signifikant erhöhte Spiegel (p<0,05) an DDE, DDT, Dieldrin, Heptachlor, α-, β- und γ-HCH bei den Karzinomen; keine Angabe der OR
Summe 827 917					

Fall-Kontroll-Studien aus Europa					
Dello Iacovo et al. 1999	Italien	170	190	Gesunde	keine signifikante Assoziation für β-HCH, Endrin, Heptachlor und DDT und DDE
Charlier et al. 2003	Belgien	159	150	Gesunde	bei Konzentrationen oberhalb der Nachweisgrenze: OR für DDE 5,66 (95%CI 1,83-17,51), für HCB 9,06 (95%CI 2,81-29,21)
		Summe	329	340	
Fall-Kontrollstudien aus den USA					
Millikan et al. 2000	North Carolina Weiße	456	389	Gesunde	OR für DDE bei BMI <25 3,84 (95%CI 0,98-15,08), bei BMI >34 OR für PCBs 1,99 (95%CI 0,85-4,63).
Millikan et al. 2000	Afroamerikanerinnen	292	270	Gesunde	bei BMI >34 und PCB-Konzentrationen >0,54µg/g OR 4,92 (95%CI 1,63-14,83)
Wolff et al. 2000	New York	175	355	überwiegend Mastopathie	keine Assoziation für DDE, PCBs, Transnonachlor; erhöhte Konzentrationen bei Dunkelhäutigen
Moysich et al. 1998	New York	154	192	Gesunde	keine Assoziation für DDE, HCB; erhöhtes Brustkrebsrisiko für Mirex und PCB bei Frauen, die nie stillten
Zheng et al. 2000	Connecticut	475	502	überwiegend Mastopathie	keine Assoziation für DDE, PCB und mehrere Abkömmlinge
Laden et al. 2001	USA	1400	1642	different	Meta-Analyse: keine Assoziation für DDE, PCBs
Gammon et al. 2002	Long Island	646	429	Gesunde	keine Assoziation für DDE, Chlordan, Dieldrin, PCB Nr. 118,138,153,180
		Summe	3 598	3 779	
multipel *= Patienten eines Krankenhauses mit Abteilungen für Urologie, Ophtalmologie, Innere Medizin					
multipel #= Patienten ohne Malignome oder Brusterkrankungen mit folgenden Diagnosen: Verletzungen (17%), gastroenterologische Probleme (11%), ill-defined conditions (4%), Bluterkrankungen und Herz-Kreislaufstörungen (4%), Muskel- und neurologische Krankheiten (je 3%), weiterhin Infektionen, Lungenkrankheiten u.a.					

Zusammenfassung der vorgestellten Serumstudien

Mit zwei Ausnahmen (SCHECTER ET AL. 1997, LOPEZ-CARRILLO ET AL. 2002) umfassten alle 25 Fall-Kontroll-Studien mindestens 100 Brustkrebspatientinnen. Insgesamt wurden 6 712 Brustkrebspatientinnen und 7 715 Kontrollen weltweit in diesen kontrollierten Studien auf Zusammenhänge zwischen den Serumkonzentrationen von Pestiziden und chlororganischen Verbindungen und dem Brustkrebsrisiko hin untersucht.

Von den oben dargestellten 25 Studien befassten sich 24 mit **DDT/DDE**. Sechs davon beschrieben ein signifikant erhöhtes Brustkrebsrisiko durch erhöhte DDE- oder DDT-Spiegel, davon drei mit einem signifikanten Trend (WOLFF ET AL. 1993, ROMIEU ET AL. 2000, HOYER ET AL. 2000a). In einer Arbeit aus Indien werden nur signifikant erhöhte DDE-Konzentrationen bei den Fällen beschrieben ohne Angabe eines Odds Ratios oder relativen Risikos (MATHUR ET AL. 2003); in einer belgischen Studie ist das Risiko signifikant erhöht bei Konzentrationen oberhalb der Nachweigrenze (CHARLIER ET AL. 2003). Bei zwei Studien werden andererseits protektive Effekte von hohen DDE-Serumkonzentrationen beschrieben (HUNTER ET AL. 1997, HELZLSOUER ET AL. 1999).

Von den zehn Kohortenstudien mit einem prospektiven Design (WOLFF ET AL. 1993, KRIEGER ET AL. 1994a, HUNTER ET AL. 1997, HOYER ET AL. 1998, HELZLSOUER ET AL. 1999, DORGAN ET AL. 1999, WOLFF ET AL. 2000a, HOYER ET AL. 2000a, WARD ET AL. 2000, LADEN ET AL. 2001a) fanden sechs ein relatives Risiko für DDE unter eins (einmal statistisch signifikant) und fünf ein relatives Risiko für die PCB unter eins. Nur in Dänemark konnte bei zweimaligen Serummessungen ein signifikant erhöhtes Odds Ratio für DDE mit linearer Dosis-Wirkungsbeziehung gefunden werden (HOYER ET AL. 2000a). An dieser Stelle muss nach WICHMANN & KREIENBROCK (1997) jedoch darauf hingewiesen werden, dass aus negativen Ergebnissen umweltepidemiologischer Studien keineswegs immer auf das Fehlen eines Zusammenhangs geschlossen werden darf.

18 Serumstudien befassten sich mit **PCB**-Konzentrationen, nur fünf maßen die PCB-Abkömmlinge spezifisch (WARD ET AL. 2000, ZHENG ET AL. 2000, HOYER ET AL. 2000a, LADEN ET AL. 2001, GAMMON ET AL. 2002). Außerhalb Europas und den USA wurde nur eine einzige Studie von LOPEZ-CARRILLO ET AL. (2002) in Mexico mit PCB-Serumwerten publiziert. Ein statistisch signifikant erhöhtes Brustkrebsrisiko bei erhöhten PCB-Serumkonzentrationen wird nicht berichtet; nur in Subgruppen wie Frauen, die geboren haben, jedoch nie stillten (MOYSICH ET AL. 1998), oder bei adipösen Dunkelhäutigen (MILLIKAN ET AL. 2000) werden erhöhte Odds Ratios berichtet. Nicht signifikante Trends bezüglich PCB zeigten sich bei WOLFF ET AL. (1993), KRIEGER ET AL. (1994a) und bei HOYER ET AL. (2000a) nur für die Abkömmlinge Nr. 118 und 138.

HCB wurde von fünf Studien mitbestimmt. DORGAN ET AL. (1999) berichteten ein statistisch signifikant zweifach erhöhtes Risiko ohne Dosis-Wirkungsbeziehung, CHARLIER ET AL. (2003) von einem neunfach erhöhten Risiko bei Nachweis von HCB oberhalb der Nachweigrenze von 0,05 ppb. Die übrigen Studien fanden keine Assoziation zwischen Brustkrebsrisiko und HCB-Serumkonzentrationen.

β-HCH war Gegenstand von sechs Serumstudien. Einmal zeigte sich ein nicht signifikant erhöhtes Brustkrebsrisiko mit steigenden β-HCH-Serumkonzentrationen (HOYER ET AL. 1998) und in einer indischen Studie werden signifikant erhöhte β-HCH Konzentrationen im Vergleich mit der Kontrollgruppe ohne Angabe eines Odds Ratios oder relativen Risikos berichtet (MATHUR ET AL. 2003). Die Mehrzahl aller Studien fand keine Assoziation zwischen Brustkrebsrisiko und interner β-HCH-Belastung. DORGAN ET AL. (1999) fanden tendenziell höhere β-HCH-Konzentrationen im Serum der *Kontrollgruppe* verglichen mit den Karzinompatientinnen, bewerten diese Beobachtung aber nicht als protektiven Effekt.

Die Ergebnisse von HOYER ET AL. (1998) über ein signifikant erhöhtes Brustkrebsrisiko bei steigenden Dieldrin-Konzentrationen im Serum konnten von derselben Autorengruppe und anderen nicht wiederholt werden (DORGAN ET AL. 1999, GAMMON ET AL. 2002b).

Von den übrigen Pestiziden errechnete sich nur für Mirex in einer Subgruppe einer Studienpopulation, nämlich bei Frauen, die ihre Kinder nicht stillten, einmalig ein erhöhtes Brustkrebsrisiko (MOYSICH ET AL. 1998). In einer Studie aus Indien werden erhöhte Konzentrationen von Dieldrin und Heptachlor bei 135 Brustkrebspatientinnen verglichen mit 50 Kontrollen berichtet, ohne dass ein Odds Ratio oder relatives Risiko errechnet wird (MATHUR ET AL. 2003). Die sonstigen Pestizide wie Transnonachlor, Aldrin und Chlordan sind in allen Studien ohne jede Assoziation zum Brustkrebsrisiko.

3.3.5 Weitere Studien

Als eine der ersten deutschen Arbeitsgruppen veröffentlichten KÖRNER und Kollegen (1994) Messungen von Dioxinen und Furanen in menschlichem Brustkrebsgewebe: Die Konzentrationen unterschieden sich nicht signifikant zwischen acht Brustkrebspatientinnen und zwei gesunden Gewebeproben von Autopsien.

1996 veröffentlichte eine schwedische Arbeitsgruppe um HARDELL ET AL. Dioxin- und Furanmessungen im Fettgewebe aus einer Fall-Kontroll-Studie mit 22 Brustkrebspatientinnen und 19 Kontrollen. Die mittleren Konzentrationen von octachlorierten Dibenzo-p-Dioxin (OCDD) lagen bei 598 (170-14 880) pg/g Fett in den Fällen und 396 (103-1 847) pg/g Fett in den Kontrollen. In einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse mit Berücksichtigung anderer Risikofaktoren ergab sich für den Konzentrationsbereich 401-1 000 pg/g Fett ein Odds Ratio von 3,8 (95%CI 0,4-39,3), für den Bereich >1 000 pg/g Fett ein OR von 5,2 (95%CI 0,4-72,1). Wenn die OCDD-Fettkonzentration als kontinuierlicher Risikofaktor gemessen wurde, ergab sich ein OR von 1,09 (95%CI 0,95-1,25) pro 100 pg/g Fett OCDD-Konzentration. Für die übrigen sechs gemessenen PCDDs wurden kein Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen gefunden. Auch die Konzentrationen der PCDFs variierten nicht statistisch signifikant.

HENDERSON ET AL. (1995) veröffentlichten einen Bericht über erhöhte Brustkrebsraten bei Frauen mit einer Exposition gegenüber polybromierten Biphenylen.

Weitere Studien befassten sich mit dem Brustkrebsrisiko durch polzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAHs), eine Stoffgruppe mit mehreren anerkannten Kanzerogenen wie DMBA und Benzapyren:

GAMMON ET AL. (2002b) veröffentlichten die Ergebnisse der oben beschriebenen Long-Island-Breast Cancer Study: Bei 576 Fällen und 427 Kontrollen wurden DNA-Schäden durch PAH an einkernigen Zellen im Blut mittels ELISA gemessen. Nach Adjustierung für das Alter fand sich eine 50%ige Risikoerhöhung beim Vergleich der höchsten mit den niedrigsten Konzentrationen (OR 1,51; 95%CI 1,04-2,20), jedoch keine Zunahme des Risikos mit steigenden Konzentrationen. Auffallend war auch, dass Rauchen und Grillen nicht mit dem Gehalt an DNA-Schäden korrelierte. Die Autoren schlussfolgern, dass PAHs das Brustkrebsrisiko beeinflussen könnten. Eine erhöhte Rate an DNA-Schäden könnte eher auf eine individuelle Suszeptibilität als auf eine zurückliegende PAH-Exposition schließen lassen.

In einer Übersicht verweisen MORRIS & SEIFTER (1992) auf experimentelle Daten, die zeigten, dass Benzapyren, DMBA, DBAA und andere PAHs Mammatumore im Tierversuch auslösen.

EL-BAYOUMY (1992) fasst zusammen, dass neben gegrillter Nahrung und Nikotin auch Stadtluft sehr hoch mit PAHs belastet ist.

Neben Studien über einen möglichen Zusammenhang zwischen Brustkrebsrisiko und Pestiziden sind auch vereinzelt Berichte über einen Einfluss von Pestiziden auf das Überleben von Brustkrebspatientinnen, auch unter Berücksichtigung des Östrogenrezeptorstatus, veröffentlicht worden:

DEMERS ET AL. (2000) untersuchten neben dem Brustkrebsrisiko auch die Aggressivität des Tumors in Abhängigkeit von den Serumkonzentrationen von elf chlororganischen Pestiziden und 14 PCB-Abkömmlingen. Während im Vergleich von 315 neu diagnostizierten Brustkrebspatientinnen mit 219 Kontrollfrauen aus einem Krankenhaus und 307 gesunden Einwohnern aus Quebec, Kanada kein steigendes Brustkrebsrisiko mit zunehmenden Konzentrationen beobachtet wurde, zeigte sich bei den Fällen eine überzufällig häufige Lymphknotenbeteiligung bei erhöhter p,p-DDE-Exposition. Nach Adjustierung für Alter, Wohnort, BMI, Stilldauer und den Zeitraum zwischen Menarche und Menopause ergab sich ein Odds Ratio von 2,54 (95%CI 1,20-5,35). Auch das kombinierte Risiko für nodal-positive und große Tumoren stieg mit zunehmenden DDE-Konzentrationen signifikant an (Odds Ratio 3,51; 95%CI 1,41-8,73).

HOYER ET AL. (2000a) verfolgten im Rahmen der Copenhagen City Heart Study 195 Brustkrebsfälle, für die Blutproben aus den Jahren 1976-78 und/oder 1981-83 asserviert waren und die in Atlanta, USA auf ihren Gehalt an vier Pestiziden, β-HCH, HCB, DDE/DDT und Dieldrin und 28 PCB-Abkömmlingen analysiert wurden. Von diesen Patientinnen starben 125 innerhalb des Follow-ups. Die Fünf- und Zehnjahresüberlebensrate lag bei 68 und 48%. Eine hohe Dieldrin-Konzentration im Serum war signifikant assoziiert mit einer erhöhten Gesamt-Mortalität, unabhängig von den Tumorcharakteristika (Lymphknotenbefall, Größe, Grading), Tumorstadium und Zeitraum zwischen Blutabnahme und Diagnose. Das Risiko war gegenüber den Patientinnen mit den niedrigsten Dieldrin-Konzentrationen fünffach erhöht (Odds Ratio 4,56; 95%CI 1,79-11,64). Keine signifikanten Assoziationen wurden für die übrigen gemessenen Substanzen errechnet. Die Ergebnisse änderten sich nicht wesentlich, wenn andere Endpunkte wie Rezidiv oder Brustkrebs-Mortalität untersucht wurden. Über diese Studienergebnisse gab es eine lebhafte Diskussion im Lancet (HOYER ET AL. 2000b).

In einer weiteren Studie an 161 Brustkrebspatientinnen wurde der Einfluss des Östrogenrezeptorstatus auf das Überleben quantifiziert (HOYER ET AL. 2001). Allgemein war dabei das Mortalitätsrisiko für Frauen mit den höchsten Pestizid-Konzentrationen bei den ER-positiven höher als bei den ER-negativen Mammakarzinomen; eine statistisch signifikante Korrelation wurde jedoch nur für die Gesamt-PCB-Konzentration gefunden: Beim Vergleich des höchsten Viertels mit dem niedrigsten lag das Odds Ratio bei 2,5 (95%CI 1,1-5,7), ohne dass aber eine Dosis-Wirkungsbeziehung gefunden wurde. Bei ER-negativen Tumoren schien eine höhere HCB- und Gesamt-PCB-Konzentration sogar prognostisch günstig (nicht signifikant).

Die jüngste Arbeit der Gruppe um HOYER ET AL. (2002) befasste sich mit dem Zusammenhang von Organochlorverbindungen und Mutationen des Tumorsuppressorgens p53 auf das Brustkrebsrisiko und das Überleben von Brustkrebspatientinnen. Die Studienpopulation umfasste 162 Brustkrebsfälle und 316 gematchte Kontrollen. Ein nicht-signifikant erhöhtes Brustkrebsrisiko wurde bei den Frauen mit den höchsten Dieldrin- und PCB-Konzentrationen im Serum beobachtet, die einen Tumor mit einer p53-Mutation entwickelten. Im Gesamtüberleben zeigte sich kein Unterschied zwischen Brustkrebspatientinnen mit und ohne p53-Mutation.

Epidemiologische Studien über Assoziationen zwischen anderen gynäkologischen Karzinomen und Herbiziden werden im Rahmen dieser Arbeit hier nur am Rande erwähnt: So veröffentlichten DONNA ET AL. (1984, 1989) Studien über erhöhte Raten an Ovarialtumoren bei Belastung mit dem Herbizid Triazin. Von WEIDERPASS ET AL. (2000)

wurde eine Studie aus Schweden an 154 Patientinnen mit Endometriumskarzinom und 205 Kontrollen aus der Bevölkerung veröffentlicht, welche kein erhöhtes Risiko für Endometriumskarzinome bei Frauen mit einer Exposition gegenüber Organochlorverbindungen im Blut nachweisen konnte. SCHAEFER ET AL. (2000) maßen in einer Studie aus Freiburg die Konzentrationen an β -HCH, DDE, DDT, HCB, PCB, Bisphenol A und Genistein im Endometrium und im Körperfett von prämenopausalen Frauen, die wegen eines Myoms hysterektomiert wurden, und konnten keine Kumulation im Endometrium feststellen.

Allein auf der Basis arbeitsmedizinischer, epidemiologischer und ökologischer Studien ist eine Klärung des krebserzeugenden Potentials von Pestiziden, insbesondere gegenüber der weiblichen Brust, nicht möglich. Störfaktoren, sog. Confounder wie anerkannte Brustkrebsrisikofaktoren wie Reproduktionsfaktoren, und Surrogate wie eine Mischexposition gegenüber mehreren Stoffen wie Abgasen oder Lösemitteln, unterschiedliche Metabolisierungsraten und Suszeptibilitäten durch genetische Polymorphismen und die Unsicherheit bei der Abschätzung der Exposition sowie Interaktionen mit Faktoren des Lebensstils, z.B. Rauchen, erschweren eine exakte Analyse (SCHIMMELPFENNIG 1994). Deshalb müssen epidemiologische Verdachtsmomente und Hypothesen durch ein experimentelles Erklärungsmodell ergänzt werden, um einen kausalen Zusammenhang plausibel zu erläutern.

Dies soll im Folgenden in der Art einer stoffbezogenen Monografie an den Substanzen DDT/DDE, HCB, HCH und Isomere, Pyrethroide, PCP und den PCBs versucht werden, deren Konzentrationen in der anschließenden Studie im Fettgewebe gemessen wurden.

4. Teil III: Chemisch-experimentelle Daten

4.1 DDT

Die Bezeichnung DDT umfasst ein technisches Gemisch von Substanzen, welches zu

- ca. 70% aus bis-(4-chlorphenyl)-2,2,2-trichlorethan (p,p-DDT),
- 8-21 % aus 2,4-(bichlorphenyl)-2,2,2-trichlorethan (o,p-DDT),
- ca. 4% aus 1,1-bis-(4-chlorphenyl)-2,2-dichlorethan (p,p-DDE) und
- 0,3-1 % aus 1,1-bis-(4-chlorphenyl)-2,2-dichlorethan (p,p-DDD)
- ca. 3% aus nicht identifizierten Substanzen

besteht (WHO 1989).

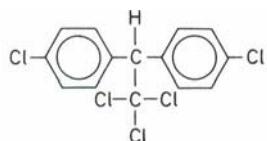


Abbildung 3: Strukturformel DDT

Vorkommen, Verwendung

Die ersten Moleküle von DDT wurden von OTMAR ZEIDLER 1874 an der Universität von Straßburg synthetisiert. 1939 entdeckte der Schweizer Chemiker PAUL-HERMANN MÜLLER die außerordentlich insektiziden Eigenschaften von DDT als nicht systemisches Kontaktgift mit einem breiten Anwendungsspektrum gegen Fliegen, Moskitos und andere Insekten und erhielt dafür 1948 den Nobelpreis für Physiologie und Medizin. Zusätzlich zu seiner Verwendung in der Land- und Forstwirtschaft wurde DDT beim Kampf gegen Typhus, Gelbfieber und insbesondere -immer noch- gegen Malaria eingesetzt.

Bis 1972 wurden weltweit schätzungsweise zwei Millionen Tonnen DDT in die Umwelt ausgebracht (SAGUNSKI & PERGER 1994), davon 80% in der Landwirtschaft. In den Tropen wurden und werden etwa 80% der ausgebrachten Menge zur Malariabekämpfung eingesetzt. In der landwirtschaftlichen Anwendung in Deutschland wurden 0,5-35 kg/ha appliziert (RIPPEN 1995).

Als Konsequenz wissenschaftlicher Berichte über die dosisabhängige Abnahme der Eierschalendicke und des Bruterfolgs bei Möwen und anderen Vögeln durch DDT und auf Grund des Buches "Stummer Frühling" von RACHEL CARSON (1962) über die Folgen des DDT-Eintrags in die Umwelt wurden Herstellung und Verkauf von DDT zu Beginn der 70er Jahre verboten, zunächst 1970 in Schweden, 1972 in den USA und in der Bundesrepublik Deutschland. Die jährliche Produktionsmenge weltweit betrug jedoch 1976 noch 60 000 Tonnen. In der ehemaligen DDR war DDT bis Mitte 1991 mit Ausnahmegenehmigungen zugelassen (ROßKAMP 2003).

Die Isomere p,p-DDD und p,p-DDE entstehen durch mikrobielle und photochemische Transformation aus DDT, durch Konversion von DDT im Körper und als Nebenprodukte der DDT-Herstellung.

Metabolismus, Kinetik

DDT ist wie alle chlororganischen Insektizide gut lipophil und nur minimal wasserlöslich. Wegen seiner außergewöhnlich hohen Persistenz akkumuliert es in den Fettdepots und reichert sich in den Nahrungsketten an: Der Biokonzentrationsfaktor beträgt für DDT bei Algen bis 12 000, bei Mies- und Meeressmuscheln bis 50 000 und bei Austern bis 70 000 (WHO 1989).

DDT ist ubiquitär in allen Umweltkompartimenten nachweisbar: Spuren wurden auch im Fettgewebe von Inuit und Polartieren und im Polar-Oberflächeneis entdeckt (RUBIN ET AL. 2001).

DDE ist der Hauptmetabolit von DDT im menschlichen Körper und daher üblicherweise in höheren Konzentrationen als DDT nachweisbar. Der menschliche Organismus metabolisiert im Vergleich zu einigen Tieren und Fischen weniger DDT zu DDE (SNEDEKER 2001), so dass DDE im menschlichen Fettgewebe überwiegend aus der Nahrung und nicht aus der Konversion von DDT stammt (STELLMAN ET AL. 1998).

Die Belastung der Bevölkerung in den westlichen Industrienationen mit DDT ist hauptsächlich durch die Aufnahme belasteter Nahrungsmittel, z.B. Fleisch, Hähnchen, Fisch und Molkekereiprodukte bedingt. So war DDT 1970 in 37% der Nahrungsmittel der USA nachweisbar (AHLBORG ET AL. 1995). In anderen, v.a. tropischen Ländern, kommt die Exposition auch durch das Sprühen von DDT zur Malaria prophylaxe zustande.

Die Anwesenheit von Fett in der Nahrung fördert besonders die Resorption kleiner, chronisch zugeführter Dosen, welche dann fast vollständig aufgenommen werden (SAGUNSKI & PERGER 1994).

Die Akkumulationstendenz sinkt in der Reihenfolge p,p-DDE, p,p-DDT, o,p-DDT und p,p-DDD.

Exkurs: Humanes Bio-Monitoring

In Deutschland werden seit 1984 in der Umweltprobenbank für Human-Organproben in Münster Humanproben gesammelt, auf umweltbezogene Stoffe untersucht und bei tiefer Temperatur gelagert, damit sie jederzeit unverändert verfügbar sind. Die Untersuchungen dienen der aktuellen Bestandserhebung und durch wiederholte Untersuchungen vergleichbarer Personengruppen auch der Feststellung langfristiger Trends. Auf der Grundlage dieser Untersuchungen veröffentlicht das Umweltbundesamt regelmäßig Referenzwerte, welche nach Definition der verantwortlichen Kommission „Human-Biomonitoring“ das 95. Perzentil der Messwerte aus einer Bevölkerungsgruppe ohne erkennbare spezifische Exposition darstellen und die sog. Hintergrundbelastung eines Stoffes widerspiegeln sollen. Diese Referenzwerte sollen im Normalfall nicht überschritten werden. Ihnen liegt keine toxikologische Begründung zugrunde. In Deutschland wurden mit dem Umwelt-Survey 1998 erstmalig repräsentative Daten zu den Konzentrationen von drei PCB-Abkömmlingen (138, 153, 180), von α-, β- und γ-HCH, HCB und DDE im Vollblut der 18 bis 69jährigen Bevölkerung erhoben (BECKER ET AL. 2002). Diese Werte sind nicht -wie bei den meisten Studien über Rückstände im Blut- fettadjustiert. Bekanntlich nehmen mit zunehmendem Fettgehalt die Konzentrationen an Organochlorverbindungen im Vollblut zu. Eine Normierung auf den Fettgehalt wurde nicht vorgenommen, da dadurch auch Verfälschungen erfolgen könnten (ECKARD 2004); es wurde jedoch empfohlen, die Blutentnahmen nüchtern durchzuführen (KOMMISSION 2003). Dabei zeigen sich für einige Substanzen geschlechts- und altersspezifisch signifikante Unterschiede. Die Angabe der Referenzwerte erfolgt daher alters-, nicht jedoch geschlechts-

bezogen. Die vormals unterschiedliche Belastungssituation von neuen und alten Bundesländern wirkt sich aktuell nur noch bei DDE aus. Die Angabe der aktuellen DDE-Referenzwerte erfolgt daher nach alten und neuen Bundesländern getrennt.

Referenzwerte zu den Konzentrationen von persistenten chlororganischen Verbindungen im *Fettgewebe* existieren für Deutschland nicht (ECKARD 2004).

Langfristige Trendanalysen zur Belastungssituation in Deutschland beruhen nur auf Untersuchungen der Frauenmilch, nicht des Urins, des Blutes, Fettgewebes oder sonstiger Matrices. Dabei zeigten sich bei den in den alten Bundesländern aufgewachsenen Frauen kaum regionale Unterschiede der Belastungssituation, dagegen unterschieden sich die Gehalte zwischen neuen und alten Bundesländern substanzabhängig sehr deutlich: Näher wird darauf bei der Diskussion der einzelnen Substanzen eingegangen. Deutliche Unterschiede im Kontaminationsspektrum und der -höhe sind auch bei ausländischen Müttern festzustellen und nach längeren Auslandsaufenthalten bei deutschen Müttern.

Die mittleren Gehalte an Gesamt-DDT in der Frauenmilch sanken zwischen 1979 und 1994 um ca. 80-90 % (KOMMISSION 1999a). Auf Grund der längeren Einsatzzeit von DDT in den neuen Bundesländern sind dort höhere Belastungen zu messen, so dass der Referenzwert für Gesamt-DDT in der Frauenmilch von 0,9 mg/kg Fett nur für die alten Bundesländer gilt.

Bei der Diskussion ist zu berücksichtigen, dass bei Kindern und Jugendlichen eine lange Stilldauer höhere Belastungen mit DDT/DDE zur Folge haben kann. Die Kommission des UBA weist darauf hin, dass auch nach Beseitigung von Belastungsquellen auf Grund der langen Halbwertszeiten von DDT/DDE nur ein langsamer Rückgang der Konzentrationen zu erwarten ist und therapeutische Maßnahmen zur Verminderung der intrakorporalen Belastung nicht bekannt sind (KOMMISSION 1999a).

Die Referenzwerte für DDE im Vollblut steigen mit zunehmendem Lebensalter und reichen in den alten Bundesländern von 1,5 µg/l bis 11 µg/l. In den neuen Bundesländern sind die altersbezogenen Konzentrationen zwei- bis dreimal so hoch (ROßKAMP 2003).

Höhere DDE-Konzentrationen als in den Industrienationen wurden im Fettgewebe (KUTZ ET AL. 1991, MATHUR ET AL. 2003) und in der Frauenmilch (KALRA ET AL. 1994) von Einwohnern tropischer Länder gemessen. Allgemein steigen die DDE-Konzentrationen im menschlichen Fettgewebe und in der Frauenmilch mit dem Alter der untersuchten Personen an (MUSSALO-RAUHAAMA ET AL. 1989); weitere Variablen sind Krankheiten, Rasse (höhere Konzentrationen bei Dunkelhäutigen), Laktationsverhalten und das Geschlecht (AHLBORG ET AL. 1995).

In den USA waren die durchschnittlichen DDE-Fettgewebekonzentrationen im Zeitraum 1970-83 bei Männern mit 5,57 ppm höher als bei Frauen mit 4,73 ppm (KUTZ ET AL. 1991).

In Deutschland wurden 1981 im Fettgewebe DDE-Rückstandskonzentrationen von 0,3-2,5 ppm, Mittelwert 1,1 ppm, gemessen (DMOCHEWITZ & BALLSCHMITER 1983). Bei beruflich exponierten Personen und bei freiwilliger Einnahme wurde ein Vielfaches dieser Konzentrationen festgestellt.

Die Gesamt-DDT-/DDE-Konzentration im Fettgewebe nimmt weltweit etwa seit 1955 kontinuierlich ab, in den westlichen Industriestaaten von etwa 10-15mg/kg (1955) über 5-10mg/kg (1970) auf 0,5-1mg/kg (1990) (KUTZ ET AL. 1991). Der Anteil von DDE an der Gesamt-DDT-Konzentration im Fettgewebe stieg seither von etwa 60 auf 80%. Repräsentative Daten zur Belastungssituation des Fettgewebes der Bevölkerung in Deutschland existieren nicht.

Die Halbwertszeit von DDE im menschlichen Fettgewebe variiert zwischen fünf und zwölf Jahren (WOLFF ET AL. 2000a).

Östrogene Wirkungen

Das Isomer o,p-DDT, in technischen DDT-Gemischen mit maximal 25%-Anteil enthalten, war unter den ersten Organochlor-Verbindungen, für die zu Ende der 60er Jahre eine östrogene Aktivität in-vivo und in-vitro nachgewiesen wurde. NELSON (1974) konnte erstmals nachweisen, dass o,p-DDT kompetitiv die Bindung von (3H)-Östradiol an den cytosolischen Östrogenrezeptor (ER) der Ratte in-vitro hemmt. Dies wurde auch an menschlichen Zellen und in-vivo bestätigt (BULGER & KUPFER 1983, HILAKIVI-CLARKE ET AL. 1999).

Die östrogene Aktivität der DDT-Isomere ist unterschiedlich, am stärksten bei den o,p-Isomeren (SNEDEKER 2001). Bei den p,p-Isomeren wurden überwiegend antiöstrogene Wirkungen beobachtet (HILAKIVI-CLARKE ET AL. 1999).

Die Bindungsaffinität von o,p-DDT für den ER ist 500- bis 1 000fach schwächer als die von Östradiol. Unter Anwesenheit von Insulin wurde jedoch eine Verstärkung der Bindungsaffinität von DDT für den ER beobachtet (DEES ET AL. 1997). P,p-DDT, o,p-DDE und p,p-DDE zeigten keine Affinität zum ER-Rezeptor.

Östrogene Wirkungen von DDT und seinen Abkömmlingen wurden auch ohne Einwirkung auf den Östrogenrezeptor beobachtet: So wird z.B. die Stimulierung der uterinen Kontraktion in Ratten durch o,p-DDT nicht via Prostaglandin oder via den ER vermittelt (Cocco 2002). Neben östrogenen werden für einzelne DDT-Isomere auch antiandrogene Wirkungen beschrieben: So reduziert o,p-DDT die Bindung von Testosteron an das menschliche SHBG (DANZO 1997).

Die Aktivierung von mikrosomalen Leberenzymen durch o,p-DDT und p,p-DDE erhöht den Östrogenmetabolismus (BULGER & KUPFER 1983) und Gesamt-DDT induziert die Aktivität von Cytochrom-p450-Untergruppen (Cocco 2002).

Bei ovarektomierten oder bei nicht-ausgewachsenen Ratten führte o,p-DDT zu erhöhtem Gewicht und Glykogengehalt des Uterus, in geringerem Maße auch p,p-DDT (SINGHAL ET AL. 1970). Unter DDT-Einfluss wurde weiterhin beobachtet, dass sich die Vagina von Ratten frühzeitig öffnete, die Menarche vorzeitig einsetzte und das Vaginalepithel verhornte.

O,p-DDT führt wie Diethylstilboestrol DES im Tierversuch an jugendlichen weiblichen Sprague-Dawley-Ratten bereits nach einwöchiger Gabe zu einer verstärkten Brustdrüsendifferenzierung und Epithelzellproliferation (BROWN & LAMARTINIÈRE 1995). Dies könnte die Suszeptibilität gegenüber kanzerogenen Umwelteinflüssen verstärken.

Die Injektion von DDT in Möweneier führte zu einer Abnahme des Bruterfolgs mit vorherrschend weiblichen Nachkommen (Verhältnis 4:1) und bei männlichen Embryos zur Feminisierung und zur Entwicklung von ovar-ähnlichem Gewebe im Testis (BULGER & KUPFER 1983). An Möweneiern wurde auch erstmals Ende der 60er Jahre eine signifikante Assoziation zwischen der Eierschalendicke und dem DDT-Gehalt nachgewiesen (CARSON 1962).

Bei Frauen mit erhöhten DDE-Spiegeln wurde von einer verkürzten Stilldauer berichtet (GERHARD & RUNNEBAUM 1994) sowie von einer erhöhten Abortrate und reduzierter Fekundität (Cocco 2002). Auch bei den ältesten Töchtern von Frauen, welche zum Zeitpunkt der Entbindung -1960-63- DDT im Serum hatten, fanden COHN und Mitarbeiter (2003) 28-31 Jahre später einen Abfall der Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft um 32% pro 10 µg/l p,p-DDT in mütterlichen Serum (95%CI 11-48%). Die Autoren spekulieren, dass DDT noch in-utero oder im frühen Säuglingsalter schädliche Effekte auf die Ovarien haben könnte.

Die östrogene Aktivität von oral zugeführten DDT und DDE haben GAIDO und Mitarbeiter (1998) mit der von 200 ml Rotwein (Cabernet) in-vitro verglichen. Ausgehend von der Annahme einer täglichen Aufnahme von 2,44 µg einer Mischung aus DDT, DDE, Toxaphen und anderen Pestizid-Rückständen, die nach einer Studie der Lebensmittelbehörde der USA repräsentativ für die USA ist, führten sie sieben Bioassays an menschlichen T47D- und MCF47-Brustkrebszellen und Östrogenrezeptoren, auch von Ratten, durch. Das östrogene Äquivalent des Rotweins schwankte zwischen 0,15 und 3,68 µg/Tag, das der Pestizidmischung lag zwischen nicht nachweisbar und 1,24 ng/Tag. Die Autoren schlussfolgerten, dass auf der Basis von Ergebnissen in-vitro die Organochlorpestizid-Rückstände in der amerikanischen Nahrung minimal zur täglichen Östrogen-Aufnahme beitragen. Dabei wird jedoch nicht die Persistenz der chlororganischen Substanzen im Gegensatz zu den Phytoöstrogenen berücksichtigt.

Toxizität, Kanzerogenität

DDT hemmt gap junctions in Mäuseembryonen (KLAUNIG & RUCH 1990, LEIBOLD & SCHWARZ 1993) und führt so zu Dysfunktionen der interzellulären Kommunikation. Es wird vermutet, dass diese Kommunikationshemmung präneoplastische Zellen isolieren könnte und somit ein selektives Wachstum der Tumorzellen zulassen würde (YAMASAKI 1990). RUCH & KLAUNIG (1988) konnten nachweisen, dass die DDT-vermittelte Funktionsbehinderung der interzellulären Kanäle durch Antioxidantien wie Vitamin E und die Superoxiddismutase wieder aufgehoben werden kann. Diese Ergebnisse konnten von LEIBOLD & SCHWARZ (1993) teilweise bestätigt werden.

COCCO ET AL. (2000) fanden beim Vergleich der Gewebekonzentrationen von DDE von 1968 in Bevölkerungsproben von 22 amerikanischen Bundesstaaten mit den Mortalitätsraten von 1975-94 heraus, dass die Mortalität am hepatzellulären Karzinom signifikant mit steigenden DDE-Werten bei Männern und Frauen anstieg, jedoch nicht bei Afroamerikanern.

SCRIBNER & MOTTET (1981) berichteten schon 1981, dass DDT in einer Konzentration von ca. 25 mg/kg/Tag über 45 Wochen zugefüttert das Wachstum von 2-acetamidophenanthren-induzierten Brustdrüsentumoren in männlichen Sprague-Dawley-Ratten beschleunige bzw. die Latenz bis zum Auftreten der Tumore verkürze. Allerdings umfasste diese Studie nur männliche Ratten. Bei weiblichen Sprague-Dawley-Ratten jedoch hatte die Zufuhr von isoliertem p,p-DDT, welches wie oben ausgeführt eher antiöstrogen wirkt, eine Verlängerung der Latenzzeit und ein verbessertes Überleben von Ratten mit vorbestehenden Brusttumoren zur Folge (AHLBORG ET AL. 1995).

ROBISON und Kollegen (1985) konnten zeigen, dass o,p-DDT im Tierversuch an ovarektomierten Wistar-Furth-Ratten das Wachstum östrogen-abhängiger Mamma- und Uterustumore unterstützt. Der Effekt war dosisabhängig und spezifisch für o,p-DDT, welches in 1 000fach höheren Dosen als Östradiol eine 50%ige Reduktion der Bindung von körpereigenem Östrogen an den cytosolischen ER von MT2-Brustkrebszellen bewirkte.

Auch andere Brustkrebszelllinien, wie die östrogen-rezeptorpositiven MCF-7- und T47D-Zellen werden durch DDT allein zur Zellteilung angeregt; ein Effekt, der durch Hinzugabe eines Antiöstrogens blockiert wird (DEES ET AL. 1997). Auch präneoplastische Mamma-Epithelzellen werden durch DDT stimuliert (HILAKIVI-CLARKE 1997).

Bei einer Studie an 24 Affen, welche über zehn Jahre mit 20 mg/kg DDT gefüttert wurden, traten keine Brustdrüsentumore, sondern ein metastasiertes hepatzelluläres Karzinom und ein hoch differenziertes Prostata-Adenokarzinom sowie drei benigne Leiomyome auf (WHO 1989).

Während bei Studien über den Effekt der Verfütterung von DDT an Hunden und Ratten widersprüchliche Ergebnisse herauskamen, zeigte sich an Mäusen eine Häufung von Lebertumoren, Lymphomen und Lungentumoren und an Ratten überwiegend Lebertumore (IARC 1991a).

Von der IARC wird DDT als möglicherweise human-karzinogen der Gruppe 2 B zugeordnet.

4.2 Hexachlorbenzol (HCB)

Hexachlorbenzol ist ein geruchloser, aromatischer Kohlenwasserstoff, bei welchem alle Wasserstoffatome durch Chloratome substituiert wurden.

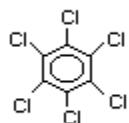


Abbildung 4: Strukturformel HCB

Vorkommen, Verwendung

Die industrielle Produktion von HCB begann in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts. Bis in die Mitte der 70er Jahre wurde es in vielen Ländern als Fungizid verwendet; in den USA ist HCB seit 1975, in Deutschland seit 1977 verboten. HCB entsteht weiterhin als Abfallprodukt bei der Produktion verschiedener Industriechemikalien, so etwa von Pestiziden wie Hexachlorcyclohexan und chlorierten Lösungsmitteln und bei der Kautschukherstellung. In den letzten Jahren resultierten die HCB-Einträge in die Umwelt vorwiegend aus der Verbrennung organischer Abfälle bei der Müllverbrennung sowie aus der Deponierung. HCB ist weiterhin Bestandteil vieler Lacke und Farbstoffe.

Zwischen HCB und Pentachlorphenol (PCP) besteht eine chemische Verwandtschaft.

Metabolismus, Kinetik

HCB ist lipophil, wird in der Umwelt nur langsam metabolisiert und akkumuliert in der Nahrungskette. Der Hauptbelastungspfad für die Bevölkerung ist in der Aufnahme von HCB-kontaminierten Lebensmitteln zu sehen (KOMMISSION 2003). Besonders belastet sind Lebensmittel mit einem hohen Fettanteil wie Fisch, Milchprodukte, Fleisch, Geflügel und Eier.

Die Belastung von Donaufischen mit HCB ist weiterhin so hoch, dass für einige Donauabschnitte in Ostbayern und für einige Fischarten ein Verkaufsverbot besteht (PNP 2004).

Die höchsten Gewebekonzentrationen finden sich im Fettgewebe, absteigend dann in Haut, Leber, Gehirn, Niere, Muskel und Blut (BERTRAM ET AL. 1986).

Aufgrund seiner Lipophilie akkumuliert HCB im Fettgewebe aller Organismen.

In den acht Studien über HCB-Gehalte im Fettgewebe bei Frauen mit und ohne Brustkrebs wurden überwiegend HCB-Konzentrationen unter 100 ppb gemessen. Nur in zwei Studien wurden höhere HCB-Gehalte gemessen:

- In der frühen Studie von MUSSALO-RAUHAAMA ET AL. (1990) aus Finnland, bei welcher die Gewebeentnahme 1985-86 erfolgte, lagen die HCB-Gehalte im Mittel bei 125 ppb.
- Auffallend sind die HCB-Konzentrationen in der bisher einzigen Studie aus Deutschland von GÜTTES ET AL. (1998) mit 517/238 ppb in Fall-/Kontrollgruppe. Das Alter der Patientinnen lag in dieser Studie mit 60/50 Jahre in Fall-/Kontrollgruppe vergleichbar zu den Mittelwerten der übrigen Studien bei 58/53 Jahren und erklärt diese Differenz nicht.

BERTRAM ET AL. (1986) veröffentlichten Werte von 80 autoptischen Fettgewebeproben aus Deutschland, welche zwischen 140 und 45 400 ppb schwankten. Extrem hohe Werte wurden bei Patienten gemessen, die an Tumorkachexie und Arteriosklerose verstarben. Auch bei adipösen Patienten wurden nach Gewichtsreduktion höhere HCB-Konzentrationen im Fettgewebe gemessen als zuvor, was die Autoren als Effekt der Reduktion des Gesamtfettes interpretieren.

Beim Vergleich von HCB-Werten in Geweben fallen auch die hohen HCB-Gehalte im Fettgewebe von 107 deutschen Kindern auf, die TEUFEL (1989) maß: Im Mittel lag die HCB-Konzentration bei 107 ppb und damit deutlich höher als wenige Jahre später bei 50-65jährigen Patientinnen in den USA. In einer Übersichtsarbeit berichteten KUTZ ET AL. (1991) nur aus Belgien, der ehemaligen Tschechoslowakei, Deutschland (alte Bundesländer), Italien, Griechenland, Spanien und der Schweiz von Studien mit HCB-Konzentrationen zum Teil deutlich über 1 000 ppb, während alle berücksichtigten Arbeiten aus Kanda und den USA Werte unter 200 ppb berichteten.

Zusammenfassend wurden bei Messungen von HCB-Gehalten in Fettgeweben in Deutschland im internationalen Vergleich sehr hohe Konzentrationen gemessen. Ein Trend kann in den vorgestellten Gewebestudien bezüglich der HCB-Konzentration nicht festgestellt werden. Nach den Anwendungsverboten ist aber davon auszugehen, dass die Konzentrationen im Fettgewebe in den vergangenen Jahren weltweit deutlich zurückgegangen sind.

Aus Serum oder Vollblut werden weltweit ebenfalls sehr unterschiedliche HCB-Levels der nicht-exponierten Allgemeinbevölkerung berichtet: In Spanien wurde ein Mittelwert von $4,1 \pm 3,6$ ng/ml, in Norwegen von 2 ng/ml, bei Elbfischern in Deutschland dagegen ein Median von 15,8 ng/ml bestimmt (TO-FIGUERAS ET AL. 1995, NEWHOOK & DORMER 1997). In den USA wurde von NEEDHAM ET AL. (1990) bei 370 dunkelhäutigen Anwohnern einer Chemiefabrik eine Serumkonzentration von 0,19 ng/ml (Median) gemessen. In Deutschland sind die vom Umweltbundesamt angegebenen Referenzwerte für den HCB-Gehalt im Vollblut altersbezogen und reichen von 0,4 ng/ml in der Altersgruppe der 7-10jährigen Kinder bis über 4,6 ng/ml bei den über 65jährigen (KOMMISSION 2003). Die HCB-Belastung im Blut ist geschlechtsspezifisch mit im Mittel um 30% höheren Werten bei Frauen, während KUTZ ET AL. (1991) berichten, dass im Fettgewebe Männer absolut höhere HCB-Gehalte aufweisen als Frauen.

Aus den Messungen von HCB im Fettgewebe und in Serum oder Vollblut geht hervor, dass die HCB-Belastung in Europa deutlich höher liegt als in den USA. In ihrer HCB-Monografie

zeigen NEWHOOK & DORMER (1997), dass auch die HCB-Gehalte in fettreichen Lebensmitteln in Deutschland wie Butter/Sahne mit 4,9/2,7 ppm deutlich über den entsprechenden in den USA mit 0,6/0,1 ppm liegen und ebenso die HCB-Gehalte in der Muttermilch. Somit dürfte in Deutschland generell eine höhere Hintergrundbelastung mit HCB vorliegen als in den USA.

Mit einer HCB-Belastung sind vielfach erhöhte PCP-Werte im Urin assoziiert, da mehr als 50% der PCP-Sekretion aus der Metabolisierung von HCB im Fettgewebe stammen.

Östrogene Wirkungen, Effekte auf das Cytochrom-p450-System

Zu möglichen östrogenen bzw. hormonimitierenden Wirkungen von HCB liegen nur wenige Daten vor. So senkte HCB bei Affen die Progesteron-Konzentration im Serum während der Lutealphase. Bei weiblichen Ratten werden widersprüchliche Effekte auf den Progesteronspiegel beobachtet, sowohl erhöhte Spiegel nach Applikation von HCB (AHLBORG ET AL. 1995) als auch unveränderte Spiegel (ALVAREZ ET AL. 2000). In einer argentinischen Studie an Ratten werden reproductionstoxische Effekte mit Zyklusunregelmäßigkeiten und histopathologische Effekte an den Follikeln beschrieben. Der Östrogenspiegel wurde in der applizierten Dosis von 1 g/kg Körpergewicht reduziert (NEWHOOK & DORMER 1997).

Im Tierversuch induzierte HCB in der Leber Cytochrom-p450-Enzyme und hemmte die Uroporphyrinogen-Decarboxylase, führte zur Eisenakkumulation und zu oxidativen Schäden. Diese Effekte werden für die berichteten hepatischen Tumore verantwortlich gemacht. HCB bindet an den AH-Rezeptor (NEWHOOK & DORMER 1997).

Toxizität, Kanzerogenität

Die akute Toxizität des HCB im Tierversuch wird als gering eingeschätzt (SAGUNSKI & PERGER 1994), da die LD50 bei oraler Aufnahme zwischen 1 und 10 g/kg Körpergewicht liegt. Als Symptome stehen im Tierversuch neurotoxische Wirkungen wie Krämpfe und Lähmungserscheinungen im Vordergrund, daneben hepato- und hauttoxische Effekte.

HCB verfügt über ein geringes Potential der Mutation von Genen und der Schädigung von Chromosomen und DNA. In wenigen Studien an Bakterien und Hefe zeigte HCB ein schwaches mutagenes Potential (NEWHOOK & DORMER 1997).

Zur Reproduktionstoxizität von HCB bestehen unterschiedliche Studienergebnisse, wobei auch bei niedrigen Dosen von 0,1 mg/kg degenerative Veränderungen im Epithel der Ovarien, in den Follikelzellen und in den Eizellen von Affen beobachtet wurden (NEWHOOK & MEEK 1994). Berichtet wird auch über immunsuppressive Effekte von HCB im Tierversuch (VOS ET AL. 1983).

HCB wurde auf Karzinogenität durch orale Gabe in einer Studie an Mäusen, vier Studien an Ratten und einer an Hamstern getestet. Es verursachte Leberzelltumore bei allen drei Tierarten und Nierentumore bei männlichen und weiblichen Ratten in einer Studie (SAGUNSKI & PERGER 1994). Nach perinataler Gabe an Ratten erhöhte es die Inzidenz von Nebenschilddrüsen-Adenomen bei Männchen und Phäochromozytomen bei Weibchen. In verschiedenen anderen Studien, bei welchen die Gabe mit anderen Stoffen erfolgte, förderte HCB die Entstehung von Leberkarzinomen in Mäusen und Ratten (NEWHOOK & DORMER 1997, IARC 2001).

Das oben erwähnte karzinogene Potential für HCB, das bei Nagetieren gut dokumentiert ist, konnte an Menschen durch eine epidemische HCB-Intoxikation mit Getreide in der Türkei bisher nicht belegt werden. In den Jahren 1955-59 vergifteten sich etwa 4 000 Menschen durch den Verzehr von Saatgut, welches mit einem HCB-haltigen Fungizid behandelt und zur Brotherstellung verwendet wurde. Nach einer täglichen Aufnahme von etwa 50-200 mg HCB pro Person über mehrere Monate entwickelten 600 Betroffene, davon 80% Kinder zwischen vier und 14 Jahren, eine Porphyria cutanea tarda (NEWHOOK & DORMER 1997). Histologisch zeigte die Leber das Bild einer fortgeschrittenen hydropischen Degeneration des Parenchyms. Für etwa 10% der Betroffenen verlief die Vergiftung tödlich. 25 Jahre nach dem Unfall wurden keine erhöhten Krebsinzidenzen berichtet, die neurologischen und dermatologischen Schäden persistierten jedoch (MUSSALO-RAUHAAMA 1991).

Ausführlich beschrieben ist die HCB-induzierte Porphyrie in allen untersuchten Tierspezies; Kasuistiken existieren auch über Arbeiter, die als Folge direkten, ungeschützten Kontakts mit HCB eine Porphyria cutanea tarda entwickelten (AXELSON 1986).

Nach der HCB-Monografie von NEWHOOK & DORMER (1997) existiert über die Karzinogenität beim Menschen nur eine Studie an einer Kohorte von Arbeitern in der Magnesium-Metall-Produktion in Norwegen. Da jedoch die Exposition nicht auf HCB beschränkt war, ist die Beobachtung einer signifikant erhöhten Inzidenz an Bronchialkarzinomen nur eingeschränkt aussagekräftig. GRIMALT und Kollegen (1994) berichteten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Weichteilsarkomen und Schilddrüsenkarzinomen in einer kleinen Bevölkerungsgruppe mit fünf-sechsfach über der normalen Baseline erhöhten Serum-HCB-Werten, die nahe einer Fabrik im Nordosten Spaniens lebten, wo Organochlor-Verbindungen hergestellt werden. Korrespondierend dazu akkumulierte die betroffene Bevölkerung besonders hohe HCB-Konzentrationen im Fettgewebe (GOMEZ-CATALAN ET AL. 1993).

Jeweils eine Studie über Endometriumskarzinom, Pankreaskarzinom und Haarzell-Leukämie bei Menschen ergab keine Assoziation zur HCB-Exposition (IARC 2001).

Zusammenfassend stuft die IARC HCB als möglicherweise karzinogen für Menschen ein (Gruppe 2 B); im Tierversuch gebe es hinreichende Beweise für eine Karzinogenität (IARC 2001).

4.3 Hexachlorcyclohexan (HCH)

Hexachlorcyclohexan ist ein Isomerengemisch, bestehend aus etwa 65-70% α -HCH, 10% β -HCH, 15% γ -HCH, 7% δ -HCH und 1-2% ϵ -HCH. Insektizid wirksam ist nur das γ -HCH, das sogenannte Lindan. γ -HCH kann seit 1947 in 99% reiner Form hergestellt werden.

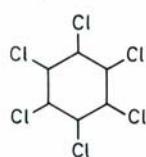


Abbildung 5: Strukturformel HCH

Vorkommen, Verwendung

HCH, in der englischsprachigen Literatur auch als Benzolhexachlorid (BHC) bezeichnet, wurde zum erstenmal 1825 von FARADAY synthetisiert. Erst in den 40er Jahren des 20. Jahrhunderts wurde das technische HCH auf den Markt gebracht. Seit 1985 ist die Herstellung von technischem HCH in der Bundesrepublik verboten.

Obwohl auch die Anwendung von analytisch reinem Lindan im Pflanzenschutz eingeschränkt wurde, lag der Verbrauch in der Bundesrepublik 1989 noch bei 200 Tonnen (RIPPEN 1995). Lindan wurde bzw. wird neben seiner Verwendung als Pestizid in Land- und Forstwirtschaft auch im Holzschutz, in Haushalt und Garten gegen Ameisen, Schaben, Läuse, zum Textilschutz, zur Mottenbekämpfung, in der Veterinärmedizin und zur äußerlichen Anwendung beim Menschen bei Befall mit Skabies, Läusen oder Nissen eingesetzt. Laut DAUNDERER (1990) enthält das früher verwendete technische HCH auch Spuren von Dioxinen.

Metabolismus, Kinetik

β -HCH ist von allen HCH-Isomeren am stärksten lipophil, daher ubiquitär in den Umweltmedien persistierend, und akkumuliert in der Nahrungskette und im menschlichen Fettgewebe (LIEBL ET AL. 1995). Die wichtigste Expositionsquelle für den Menschen sind Lebensmittel, v.a. tierische Fette, Fleisch, Milch und Milchprodukte.

Die HCH-Aufnahme kann inhalativ, alimentär oder dermal erfolgen. Die Resorptionsquote ist am höchsten im Magen-Darm-Trakt, niedriger bei inhalativer Aufnahme und am geringsten über die Haut. α -HCH und Lindan sind hydrophiler als DDT und PCB und werden vom Organismus relativ rasch ausgeschieden, so dass sie im menschlichen Fettgewebe meist nur in geringen Konzentrationen vorliegen. β -HCH wird wegen seiner langen Halbwertszeit stärker akkumuliert, so dass sowohl in Frauenmilch als auch im Fettgewebe β -HCH unter allen HCH-Isomeren vorherrscht. Die β -HCH-Konzentration ist altersabhängig.

Die Belastung mit β -HCH in Deutschland wurde durch den Umwelt-Survey 1998 (BECKER ET AL. 2002) dokumentiert: Nur bei 34% der Erwachsenen wurden Konzentrationen im Vollblut oberhalb der Nachweisgrenze von 0,1 µg/l gemessen. Daher werden erst ab der Altersgruppe der 50-59jährigen mit 0,11 µg/l und bei den 60-69jährigen mit 0,16 µg/l messbare Referenzwerte durch die Kommission „Human-Biomonitoring“ des UBA (2003) angegeben. Die Kommission weist aber darauf hin, dass im niedrigen Konzentrationsbereich (<0,3 µg/l) analytische Unsicherheiten bestünden.

α -HCH und γ -HCH lagen nur bei 1,7% bzw. 5,2% der nicht-exponierten Erwachsenen im Vollblut über der Nachweisgrenze von 0,1 µg/l.

Bei den sieben Studien mit Messung von β -HCH im Fettgewebe von Frauen mit und ohne Brustkrebs wurden in zwei europäischen Arbeiten Konzentrationen über 100 ppb festgestellt (MUSSALO-RAUHAAMA ET AL. 1990, GÜTTES ET AL. 1998). In den USA lag der Median der Belastung mit β -HCH im Fettgewebe für den Zeitraum 1970-83 bei 140 ppb (KUTZ ET AL. 1991). Außer den Daten von GÜTTES ET AL. (1998) sind keine Daten zu β -HCH-Gehalten im Fettgewebe deutscher Frauen bekannt.

Östrogene Wirkungen

Während bei Hühnern Lindan einen Östrogenmangel verursachte, wurde bei anderen Tierarten eine schwach östrogene Aktivität u.a. durch einen erhöhten Glykogengehalt des Uterus nachgewiesen. β -HCH erhöht den Progesteron-Rezeptorgehalt bei MCF-7-Brustkrebszellen und das Uterusgewicht von ovarektomierten Ratten dosisabhängig. Bei ER-positiven MCF-7-Zellen stimuliert β -HCH dosisabhängig die Proliferationsrate, nicht jedoch in ER-negativen Zellreihen (ZHENG ET AL. 1999b).

Ein Bericht von STEINMETZ ET AL. (1996) aus den USA zeigt einen neuen Mechanismus der östrogenen Wirkung von β -HCH: Während β -HCH wie DDT die Proliferation östrogen-rezeptor-positiver MCF-7- und T47D-Brustkrebszellreihen dosisabhängig stimuliert, ER-negative Zellreihen nicht beeinflusst, und diese wie andere Effekte durch Zugabe eines Anti-östrogens blockiert werden, zeigt es in einem Testansatz auch bei 40 000fach höherer Dosierung keine Verdrängung des Östradiol vom ER-Rezeptor. Die Effekte von β -HCH auf die Zellproliferation und Genexpression sind also vom ER abhängig, aber die Wirkungsweise unterscheidet sich von der klassischen Bindung und Aktivierung des ER. Die Autoren diskutieren, dass β -HCH möglicherweise an einer Stelle des Rezeptors bindet, die nicht von Östradiol besetzt wird.

Eine weitere Studie von BIGSBY und Kollegen (1997) zeigte, dass bei Gewichtsverlust und Lipolyse β -HCH aus dem Fettgewebe in hohen Konzentrationen freigesetzt wird, so dass ein starker Wachstumsreiz auf östrogensensitives Gewebe ausgelöst wird: Das relative Uterusgewicht von ovarektomierten Ratten, welche mit β -HCH-Injektionen behandelt wurden, war nach einem zweitägigen Fasten höher als bei normal gefütterten, ebenfalls mit β -HCH behandelten Ratten. Das Uterusgewicht der hungernden war auch deutlich höher als bei den mit E2 behandelten Ratten: Die dreimal täglichen Injektionen waren 0,005 µg/g Körpergewicht Estradiol, 100 µg/g Körpergewicht β -HCH oder 100 µg/g Körpergewicht o,p-DDT. Die Autoren äußerten die Vermutung, dass nicht die Adipositas per se zum Brustkrebsrisiko beiträgt, sondern häufige Gewichtsabnahmen bei adipösen Patientinnen.

In einer aktuellen Studie aus Kalifornien berichten ZOU & MATSUMURA (2003), dass eine Langzeit-Exposition gegenüber β -HCH die Transformation und die Invasivität von menschlichen MCF-7-Brustkrebszellen in-vitro fördere. Die Versuchsdauer betrug 13 Monate, die Konzentration von β -HCH lag um 100 bzw. 1 000 über der von 17 β -Estradiol (E2). Die Hypothese, dass β -HCH ein Risikofaktor für die Progression von Brustkrebszellen zu einem fortgeschrittenen Karzinom sei, werde dadurch gestützt.

Toxizität, Kanzerogenität

γ -HCH, Lindan wirkt in hohen Dosen neurotoxisch. Die Symptomatik akuter Vergiftungen entspricht der anderer chlorierter zyklischer Kohlenwasserstoffe. Auf eine initiale Phase der Übererregbarkeit des zentralen und peripheren Nervensystems mit Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Tremor, Tachypnoe folgen tonisch-klonische Krämpfe und schließlich Lähmung.

In den Übersichtsarbeiten der IARC wird eine mutagene oder teratogene Wirkung von Lindan verneint (IARC 1991). Im Gegensatz dazu stehen die Ausführungen von GERHARD & RUNNEBAUM (1994), die von Studien über Missbildungen im Tierversuch nach gleichzeitiger Gabe von Cadmium und Lindan berichteten. Auch schienen Frauen mit Uterus myomatous signifikant häufiger als gesunde Patientinnen mit Cadmium und α -HCH belastet zu sein. Als Pathomechanismus wird die Hemmung des Lindan-Metabolismus durch Cadmium diskutiert.

Weitere synergistische Effekte im Metabolismus mit anderen Umweltkontaminanten sind bisher nicht bekannt geworden.

Im Tierversuch wurden immunotoxische Wirkungen durch Hemmung der Antikörperbildung und durch Inhibition der von T-Lymphozyten induzierten Zytolyse von Tumorzellen beschrieben. Damit wäre ein indirekter promovierender Einfluss von γ -HCH bzw. Lindan auf die Mammakancerogenese denkbar. Bei 60 Beschäftigten in der HCH-Produktion mit einer mittleren Expositionsdauer von zehn Jahren und einem erhöhten Spiegel verschiedener HCH-Isomere im Blut wurde ein Abfall der mittleren Lymphozytenzahlen um 20% unter die des unbelasteten Vergleichskollektivs gemessen (DAUNDERER 1990). GERHARD & RUNNEBAUM (1994) berichteten überdies von einer erhöhten Fehlgeburtenrate und häufigem Nachweis von Schilddrüsenantikörpern in ihren HCH-belasteten Patientenkollektiven.

Im Tierversuch an Rattenlebern sind α -HCH, β -HCH und γ -HCH, Lindan als Tumorpromotoren klassifiziert. Darüberhinaus hemmt Lindan an den Hepatozyten von Ratten die Signalübertragung via gap junctions (KLAUNIG & RUCH 1990, LEIBOLD & SCHWARZ 1993), die vermutlich eine wichtige Rolle in der Karzinogenese spielt (YAMASAKI 1990).

Bei fast 400 Frauen einer Lindan-Fabrik aus Hamburg, bei welchen Messwerte über die aufgenommene HCH-Menge vorlagen (MANZ 1998), konnte ein Zusammenhang zwischen der Exposition und der Gesamt-Krebsmortalität gefunden werden, wobei bei Frauen überzufällig häufig Brustkrebs auftrat. Ob dieser Effekt durch β -HCH alleine, durch andere Isomere oder durch das HCH-Gemisch ausgelöst wurde, lässt der Autor offen.

Zusammenfassend stuft die IARC HCH als möglicherweise karzinogen für Menschen ein (Gruppe 2 B); die DFG stuft Lindan als Tumorpromotor ein (AKKAN ET AL. 2003).

4.4 Pyrethroide

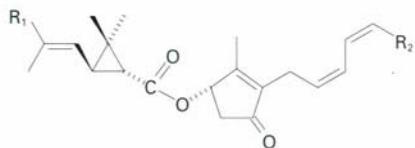


Abbildung 6: Grundgerüst einiger Pyrethroide:

Permethrin R₁=H, R₂=H

Cypermethrin R₁=CN, R₂=H

Cyfluthrin R₁=CN, R₂=F

Vorkommen, Verwendung

Pyrethroide sind von dem natürlichen, in den Chrysanthemenblüten vorkommenden Wirkstoff Pyrethrum abgeleitet. Seit Jahrhunderten wird die Pflanze zerstampft und das Pulver als Insektengift verwendet. So war Pyrethrum im Orient und in Asien als Flohgift weit verbreitet,

und in Afrika wurde Pyrethrum zum Schutz vor Malaria genutzt. Da der Naturstoff Pyrethrum nicht lichtbeständig ist, war die Wirkung beschränkt.

In den 50er Jahren wurde die Wirkung durch den Zusatz von Synergisten, später auch durch Antioxidantien, UV-Absorber und anorganische Trägerstoffe verstärkt und die Haltbarkeit verlängert. 1977 wurde das synthetische Deltamethrin entwickelt, welches eine etwa 50fach höhere insektizide Wirkung besitzt als das natürliche Pyrethrum und gegenüber der Hausfliege etwa 5 000fach toxischer als gegenüber der Ratte ist.

Pyrethroide wurden bereits vor dem Verbot vieler Insektizide wie DDT eingesetzt, aber erst seit den 80er Jahren nahm der Verbrauch als Ersatz für Holzschutzmittel wie PCP und Lindan deutlich zu. Über 1 000 Pyrethroide sind inzwischen entwickelt und verwendet worden, der Anteil am Weltinsektizidverbrauch beträgt etwa 25% (BEYER & EIS 1994).

Eingesetzt werden Pyrethroide in fast allen Bereichen der Land- und Forstwirtschaft, in Gewächshäusern, in Häusern als Holzschutzmittel und beim Kammerjägereinsatz, im Textilschutz (Wolle, Seide, Teppichböden), in Pflanzensprays, als Entlausungsmittel und bei parasitären Hauterkrankungen sowie in Flugzeugen bei Interkontinentalflügen. In importierten Produkten wie Baumwolle, Obst und Gemüse können Rückstände nachgewiesen werden als Folge direkter Kontamination, jedoch nicht durch Akkumulation in Nahrungsketten (LIEBL ET AL. 1995, HENSCHLER 1996).

Die erforderlichen Wirkstoffmengen zur Verwendung in der Landwirtschaft sind außerordentlich gering. Für Deltamethrin werden 10 g/ha als ausreichend erachtet.

Metabolismus, Kinetik

Pyrethroide sind lipophil und persistent, die Halbwertszeiten liegen jedoch um Potenzen unter denen der chlororganischen Substanzen: Sie variieren je nach Pyrethroid zwischen vier Stunden (1. Phase Cyfluthrin) und zwei Monaten (LITCHFIELD 1985). Die Eliminations-Halbwertszeit von Permethrin nach einmaliger oraler Applikation an Ratten lag bei 7-18 Tagen (APPEL & GERICKE 1993).

Pyrethroide akkumulieren nicht in der Nahrungskette. Es wurden jedoch vom Umweltbundesamt steigende Konzentrationen in den Lebensmittel-Surveys der letzten Jahre beobachtet, was wohl auf den zunehmenden Verbrauch zurückzuführen ist.

Referenzwerte zur Pyrethroid-Belastung der nicht-exponierten deutschen Bevölkerung liegen nicht vor. Permethrin oder andere Pyrethroide wurden bisher nicht im Fettgewebe von Patientinnen mit oder ohne Brustkrebs untersucht.

Östrogene Wirkungen

GO ET AL. (1999) konnten zeigen, dass mehrere Pyrethroide, u.a. Sumethrin, Fenvalerat und Permethrin, östrogene Wirkungen an menschlichen MCF-7-Brustkrebszellen in-vitro entfalten. Die östrogene Aktivität von Sumethrin wurde durch Hinzugabe eines Anti-Östrogens blockiert; Fenvalerat dagegen wirkte auch in Anwesenheit eines Anti-Östrogens noch stimulierend. Permethrin hatte einen nachweisbaren Effekt auf die Zellproliferation bei 100 µMolar. Die Autoren schlussfolgerten, dass Pyrethroide als hormonelle Störfaktoren wirken.

Auch an anderen Zelllinien wie den Ishikawa-Var-I-Endometriumskarzinomzellen oder T47D-Brustkrebszellen wurden östrogene Wirkungen von Sumethrin und Fenvalerat beobachtet (GAREY & WOLFF 1998).

CHEN ET AL. (2002a) untersuchten die östrogene Aktivität von neun Pestiziden, darunter Fenvalerat, Cypermethrin, Permethrin und Deltamethrin in drei verschiedenen in-vitro-Tests. Alle getesteten Pyrethroide induzierten signifikant die Proliferation von MCF-7-Brustkrebszellen; die Aktivität war am stärksten bei Permethrin, in absteigender Reihenfolge darauf Fenvalerat > Cypermethrin > Deltamethrin. Neben der Zellproliferation blockierten die Pyrethroide die Bindung von Östradiol an den ER und induzierten in unterschiedlicher Stärke die Expression von mRNA. Die östrogene Wirkung von Fenvalerat auf die Zellproliferation wurde nicht über den ER vermittelt.

KASAT ET AL. (2002) bestimmten in MCF-7-Zellen den Gehalt des Protoonkogens WNT10B in Anwesenheit von Pyrethroiden und Östrogen. Verglichen mit der mit Lösemittel behandelten Zellkultur hatten die mit Sumethrin, Fenvalerat und Östrogen versetzten Kulturen erhöhte WNT10B-Gehalte; weniger stark war der Unterschied in der Kultur, welche mit Permethrin behandelt wurde.

Toxizität, Kanzerogenität

Die Wirkung der Pyrethroide ist selektiv gegen die Natriumkanäle der Nervenzellen von Insekten, Säugetieren und Menschen gerichtet. Es kommt zu einer kontinuierlichen Serie von Nervenimpulsen und Depolarisationen mit der Folge einer Dauererregung. In Studien mit Fröschen wurde eine irreversible Schädigung von Nervenfasern und eine kumulative Wirkung nachgewiesen (IARC 1991b).

Man unterscheidet zwei Gruppen von Pyrethroiden:

Tabelle 8: Charakteristika der Pyrethroid-Wirkstoffgruppen

	Typ I	Typ II
Chemische Struktur	Ohne alpha-cyano-Gruppe	Mit alpha-cyano-Gruppe
Akute Toxizität im Tierversuch	T-Syndrom: Tremor, Ataxie, erhöhte Erregbarkeit	CS-Syndrom: Choreoathetose, Salivation, grobschlägiger Tremor, klonische Krämpfe
Wirkungsmechanismus	Wiederholte Nervenimpulse von kurzer Dauer; erhöhte Aktivität in sensiblen Rezeptoren und motorischen Endplatten Im ZNS verstärkte Freisetzung von Neurotransmittern wie GABA, Noradrenalin, Dopamin und Acetylcholin	Langanhaltende Folgen repetitiver Entladungen, Depolarisation der Nervenmembran
Vertreter	Permethrin	Deltamethrin

Nach: LIEBL ET AL. 1995

Je nach chemischer Struktur wird zwischen zwei Pyrethroid-assoziierten Syndromen unterschieden (Tabelle 8). Dabei ist zu berücksichtigen, dass einige Pyrethroide sowohl Tremor als auch Salivation erzeugen; fließende Übergänge zwischen beiden Syndromen sind häufig (APPEL UND GERICKE 1993, MÜLLER-MOHNSSEN & HAHN 1995).

Bei Menschen wurde im Rahmen von akuten Vergiftungen über starke Kopfschmerzen, Tremor, Bewusstlosigkeit bis Koma, Atemdepression, gastrointestinale Symptome, wie Nausea, Vomitus und Koliken, und Manifestationen an der Haut wie Erytheme, Dermatitiden und auch Hämaturie berichtet. Auch liegen Berichte über akute Knochenmarksdepressionen vor (BEYER & EIS 1994).

Bei chronischen Expositionen überwiegen die Wirkungen auf das Nervensystem mit Polyneuropathie-ähnlichen Beschwerden, Tinnitus, Muskelfaszikulationen und Schwindel sowie Abbau der mnestischen und intellektuellen Fähigkeiten (VIJVERBERG ET AL. 1991, IARC 1991b). MÜLLER-MOHNSSEN & HAHN (1995) berichteten darüberhinaus über Störungen des Immunsystems, hypoglykämische Krisen, Gerinnungsstörungen und Anämien. Bei Säugertieren konnten auch bei hohen Dosierungen bisher keine Hinweise für eine Dauerschädigung des Nervensystems gefunden werden; allerdings zeigten sich bei der Gabe an neugeborenen Mäuse Hinweise für eine Beeinträchtigung der Gehirnentwicklung (AKKAN ET AL. 2003).

Bei in-vitro-Versuchen mit kultivierten menschlichen Lymphozyten zeigte Permethrin genotoxische Veränderungen, wie Mikronuklei, strukturelle Chromosomenaberrationen und auch eine erhöhte Rate von Schwester-Chromatin-Austausch (BARRUECO ET AL. 1994). Im Tierversuch mit Wistar-Ratten, welche über 28 Tage mit Permethrin in Dosen von 13, 50 und 126 mg/kg Körpergewicht gefüttert wurden, erhöhte Permethrin dosisunabhängig die Zahl der numerischen Chromosomenaberrationen, hatte jedoch keinen Effekt auf die Parameter zur Beurteilung der Immunfunktion (INSTITÄORIS ET AL. 1999). Zur Beurteilung des immuntoxischen Potentials beim Menschen erscheinen insbesondere bei Allergikern oder Kindern weitere Untersuchungen notwendig.

Ratten und Mäuse wurden über einen Zeitraum von zwei Jahren mit Deltamethrin in Dosierungen von 1-8 mg/kg Körpergewicht gefüttert. Bei den Mäusen wurde eine erhöhte Inzidenz von Lymphomen in den Gruppen beobachtet, die mit 1 und 4 mg/kg gefüttert wurden, nicht jedoch in der Gruppe mit 8 mg/kg. Bei Ratten zeigte sich im Vergleich mit unbehandelten Tieren eine erhöhte Inzidenz an Schilddrüsentumoren, jedoch ohne klare Dosisabhängigkeit (CABRAL ET AL. 1990).

Bei Bifenthrin wurde nach Fütterung von Mäusen mit 50-600 ppm über knapp zwei Jahre Harnblasentumore beobachtet, welche zunächst als Leiomyosarkome, später als mesenchymale Tumore unklaren Ursprungs klassifiziert wurden (BUTLER ET AL. 1997).

Cypermethrin verursachte bei weiblichen Mäusen in der höchsten getesteten Dosis (225 mg/kg) gutartige Lungentumore. Bei Ratten traten bei Dosen bis 75 mg/kg keine Tumore auf (AKKAN ET AL. 2003).

Über erhöhte Inzidenzen von Mammatumoren wurde bisher auch in Tierversuchen nicht berichtet.

Auswirkungen chronischer Pyrethroidbelastung auf den menschlichen Organismus sind nach dem derzeitigen Kenntnisstand nicht abschätzbar, da insbesondere nicht geklärt ist, ob Pyrethroide im menschlichen Nervensystem akkumulieren und im Niedrigdosisbereich zu irreversiblen Schädigungen des Nerven- und Immunsystems führen können (AKKAN ET AL. 2003).

Permethrin wird von der IARC in die Gruppe 3 der Stoffe eingruppiert, die bezüglich ihres Kanzerogenitäts-Risikos nicht klassifizierbar sind (IARC 1991b).

Cypermethrin wird von der amerikanischen EPA als mögliches Humankanzerogen einge-stuft.

4.5 Pentachlorphenol (PCP)

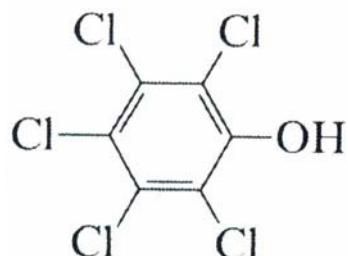


Abbildung 7: Strukturformel PCP

Pentachlorphenol (PCP) wurde 1841 erstmals synthetisiert, aber erst in den 30er Jahren des letzten Jahrhunderts begann die kommerzielle Produktion.

PCP ist auch ein Abbauprodukt von Hexachlorbenzol. Beim Herstellungsverfahren entstehen polychlorierte Dibenzodioxine und Dibenzofurane, die als Verunreinigungen zu 15% im handelsüblichen PCP enthalten sind. Ein wesentlicher Teil der ubiquitären Dioxin- und Furanbelastung der Umwelt ist auf diese Quelle zurückzuführen.

Vorkommen, Verwendung

PCP in der Umwelt ist ausschließlich anthropogener Herkunft. Schätzungen über die weltweiten Produktionsmengen reichen für die Zeit vor 1983 von 30 000 bis 90 000 Tonnen pro Jahr und rund 4 000 Tonnen in Deutschland (RIPPEN 1995, WICHMANN ET AL. 1997). Trotz der PCP-Verbotsverordnung von 1989 (BUNDESGESETZBLATT 1989) ist heute über den Import von PCP-behandelten Produkten, insbesondere Leder und Textilien, eine nur schwer quantifizierbare Immission zu verzeichnen (FRICK 1995).

Der vorwiegende und medizinisch wohl relevanteste Verwendungsbereich für PCP war in der Vergangenheit in Deutschland der Holz- und Bautenschutz. Verwendet wurden meist Produkte auf Mineralölbasis mit 2-7% PCP, am häufigsten in der Bundesrepublik das Präparat Xyladecor® mit 5% PCP-Anteil. Weiterhin wurde PCP als Algizid, Fungizid, Desinfektionsmittel und Textil- und Lederschutzmittel verwendet. PCP kann auch bei der Zellstoffbleiche mit Chlor entstehen und befindet sich als Zusatzstoff in Kautschuk und Kosmetika. Berichtet wurde auch über die Verwendung als Molluskizid, als Pestizid im Reis-, Ananas- und Zukkerrohranbau sowie für Obst- und Gemüsekisten (KOMMISSION 1997).

Metabolismus, Kinetik

PCP verteilt sich weiträumig in der Umwelt und ist biologisch schwer abbaubar. Es wurde in verschiedenen Körpermedien, insbesondere in Leber und Fettgewebe von Fischen, Garnelen und Muscheln nachgewiesen. Auf Grund der Lipophilie wurde ein Biokonzentrationsfaktor von über 1 000 für Süßwasserwirbeltiere bestimmt, im Vergleich zu 1 000 000 bei PCB. Von besonderer Bedeutung bei der Abschätzung des Hauptbelastungspfads des Menschen ist die Kontamination von Lebensmitteln. Regelmäßig wurden laut HEINZOW (1997) in Wohnungen mit PCP-Anwendung höhere Lebensmittel-Konzentrationen von PCP gefunden als in unbelasteten Räumen.

Aus jüngerer Zeit liegen nur wenige Untersuchungen zu PCP-Konzentrationen in Lebensmitteln vor, so dass die täglich aufgenommenen Mengen nur ansatzweise geschätzt werden können. Für die Bundesrepublik und die USA wurden in den 70er und 80er Jahren Werte zwischen 10 und 20 µg/Tag angegeben (BEYER & EIS 1994). Heute beträgt die durchschnittliche Aufnahme von PCP in der Bundesrepublik Deutschland für nicht erkennbar PCP-belastete Personen ca. 1-2 µg/d. Grundlage dieser Berechnung bilden die Referenzwerte von PCP im Urin (KOMMISSION 1997).

Es wurde vermutet, dass nicht die Verwendung als Pestizid, sondern vielmehr die sekundäre Kontamination durch PCP-behandelte Holzkisten und bei der Lebensmittelherstellung für die PCP-Belastung der Nahrungsmittel von Bedeutung ist (HEINZOW 1997, KOMMISSION 1997). Es ist unklar, ob die Hauptquelle der PCP-Aufnahme der Allgemeinbevölkerung tierische oder pflanzliche Nahrungsmittel sind. So fanden MUSSALO-RAUHAAMA ET AL. (1989) bei der Analyse der PCP-Konzentrationen in Geweben von 58 nicht-exponierten Menschen aus Finnland (44 Fettgewebeproben, 13 Leberproben) keine Korrelation zum Rauchen oder zur Fischaufnahme. Bei häuslichen Holzschutzmittelbelastungen kann die Aufnahme im Einzelfall erheblich höher ausfallen.

PCP besitzt keine ausgeprägte Neigung zur Akkumulation in Organen oder Geweben, so dass im Fettgewebe keine höheren Konzentrationen als im Serum gefunden werden. Auch sind die PCP-Konzentrationen nicht altersabhängig (MUSSALO-RAUHAAMA ET AL. 1989, SAGUNSKI & PERGER 1994, WICHMANN ET AL. 1997), wohingegen die KOMMISSION „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes (1997) von erfahrungsgemäß höheren Werten bei Kleinkindern als bei Erwachsenen berichtet. Eine Studie von ECKRICH & GERHARD (1992) an 1 800 Probanden aus dem süddeutschen Raum ergab, dass der Mittelwert der PCP-Belastung 1991 bei 16 µg/l Vollblut (Median 11 µg/l) lag. 1996 betrugen die mittleren Serum-Konzentrationen an PCP in Deutschland ca. 10 µg/l (KOMMISSION 1997). Referenzwerte können derzeit nicht angegeben werden, da keine repräsentativen Studien zur PCP-Belastung der nicht-exponierten Bevölkerung in Deutschland vorliegen.

Aus Studien ist bekannt, dass die mittleren Konzentrationen an PCP im Fettgewebe seit Ende der 70er Jahre zurückgegangen sind (OHE 1979).

Bei einer vergleichenden Untersuchung von GRIMM ET AL. (1981) über PCP-Gehalte im Blut und im Fettgewebe wurden Konzentrationen von 10-15 ppb im Fettgewebe bei gleichzeitiger Blutkonzentration von 25 µg/l nachgewiesen. Weitere deutsche Studien über PCP-Konzentrationen im Fettgewebe sind nicht bekannt.

Der für Deutschland gültige Wert für die duldbare tägliche Aufnahmemenge (ADI) liegt bei 3 µg/kg/Tag.

Östrogene Wirkungen, Effekte auf das Cytochrom-p450-System

DANZO (1997) beobachtete bei in-vitro-Versuchen an Ratten, dass PCP die Bindung von physiologischen Liganden an den Androgenrezeptor signifikant blockierte. Weiterhin reduzierte PCP die Bindung von Östradiol an den Östrogenrezeptor um 20%.

In einem Assay mit menschlichen MCF-7-Brustkrebszellen beobachteten VINGGAARD ET AL. (1999) nach sechstägiger Exposition gegenüber Pentachlorphenol keine Zellproliferation als mögliches Zeichen einer östrogenen Wirkung von PCP.

SUZUKI ET AL. (2001) beobachteten die Effekte der simultanen Gabe von sieben Substanzen, u.a. PCP, auf die Zellproliferation von MCF-7-Zellen in-vitro in einem modifizierten E-screen-Versuch und fanden bei mehreren Substanzen additive Effekte auf den Östrogen-Metabolismus.

Bei Versuchen mit ausgewachsenen, kastrierten Meerschweinchen fanden DANZO ET AL. (2002) heraus, dass die subkutane 14-tägige Gabe von PCP die Histologie des Vaginal-epithels gering modifizierte.

Im Tierversuch an der Ratte wurde durch technisches, kontaminiertes PCP eine Enzyminduktion des Cytochrom-p450-Isoenzyms, der AH-Hydroxylase (AHH), und der Ethoxyresorufin-O-de-ethylase (EROD) beobachtet. Damit können insbesondere die Metaboliten von PAH in ihrer Toxizität erheblich verstärkt werden.

Toxizität, Kanzerogenität

PCP ist hochgiftig beim Einatmen, Verschlucken und beim Hautkontakt und reizt die Schleimhäute. Es entkoppelt die oxidative Phosphorylierung.

Bei letalen Vergiftungen wurden Blutkonzentrationen von mindestens 5 mg/l im Vollblut gemessen.

Bei chronischer Einwirkung höherer toxischer Dosen wirkt PCP neurotoxisch (STERLING ET AL. 1982). Das chronische Holzschutzmittel-Syndrom, von BRANDT ET AL. (1977) zum erstenmal beschrieben, umfasst komplexe Beschwerden wie Schlaflosigkeit, Müdigkeit, Leistungs- und Konzentrationsschwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Haarausfall, Nervenschmerzen u.ä.. Das insgesamt unspezifische Beschwerdebild stellt sich folglich vorwiegend als "chronisches Erschöpfungs- und Ermüdungssyndrom" ("chronic fatigue syndrome" CFS) dar. Auch das "Sick-Building-Syndrom", in den USA als eigenständiges Krankheitsbild anerkannt und von der Symptomatik dem Holzschutzmittel-Syndrom sehr ähnlich, wird mit Bioziden in Verbindung gebracht.

FRICK (1995) untersuchte 79 Patientinnen mit erwiesener PCP-Exposition an Hand eines Beschwerdebogens. 81% der Patientinnen gaben funktionelle Störungen wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Leistungsminderung an, 73% Haut- und Augenerscheinungen und 66% häufige Infektionen wie Sinusitis, Zystitis oder Kolpitis. Die Beschwerdehäufigkeit war dabei nicht von der Höhe des PCP-Blutspiegels abhängig, sondern von der Belastungsdauer und Intensität. 65 von 89 Patientinnen mit PCP-Serumwerten >20µg/l waren wegen Kinderwunsch oder einer sonstigen gynäkologischen Symptomatik vorstellig geworden. Der Erfolg therapeutischer Maßnahmen wie Auslassversuche, Wohnungssanierung oder Umzug ist oft augenfällig und lässt einen kausalen Zusammenhang vermuten. FRICK (1995) berichtet in ihrer Studie vom Erfolg von zehn Frauen mit vormals habitueller Abortneigung, die nach

Wohnungssanierung und Reduktion der Exposition mit PCP-Blutwerten unter 15 µg/l alle spontan konzipierten und zeitgerecht entbanden.

Untersuchungen zur Neurotoxizität konnten zwar keine Korrelationen zwischen der Höhe der individuellen Belastung und dem Grad der geklagten neurologischen Symptome herstellen, dennoch wurde z.B. bei PCP-Arbeitern eine signifikant verminderte sensible Nervenleitung festgestellt (TRIEBIG ET AL. 1987).

Immuntoxische Wirkungen wurden speziesabhängig sowohl von gereinigtem als auch von technischem PCP berichtet.

DANIEL ET AL. (1995) untersuchten in Heidelberg 188 Patienten, welche über sechs Monate lang gegenüber PCP-haltigen Pestiziden exponiert waren. Die häufigsten subjektiv geklagten Beschwerden waren Konzentrationsschwäche, allgemeine Ermüdung und erhöhte Infektneigung. Bei PCP-Gehalten von über 10 µg/l im Blut stieg die Wahrscheinlichkeit für eine geschädigte Lymphozytenstimulation signifikant an ($p<0,05$). Die Autoren schlussfolgerten, dass erhöhte PCP-Konzentrationen im Blut zu schweren Funktionsstörungen von T- und B-Lymphozyten führen können.

COLOSIO ET AL. (1993) fanden nur schwache Effekte von PCP auf die Lymphozytensubpopulationen und deren Funktion bei 32 exponierten Arbeitern einer Holzfabrik in Italien verglichen mit 37 Kontrollen.

Auch eine fetotoxische und teratogene Wirkung ist nach den Erfahrungen in Tierversuchen an Ratten anzunehmen. GERHARD & RUNNEBAUM (1994) berichteten von einer signifikant ansteigenden Fehlgeburtenrate mit zunehmender PCP-Konzentration im Blut.

PCP verursachte schwach positive Wirkungen hinsichtlich einer somatischen Gen-Mutation im Test an Mäusen (BAUCHINGER ET AL. 1982). In menschlichen Lymphozyten von exponierten Personen induzierte PCP chromosomale Aberrationen (APPEL 1994). Die Prüfung auf sonstige genotoxische oder ähnliche Effekte ergab zumeist negative Ergebnisse (IARC 1991a).

Im Tierversuch wurden Hinweise auf die Karzinogenität von technischem und in kommerziellen Produkten enthaltenem PCP durch eine Zwei-Jahres-Studie des National Toxicology Program NTP (1989) an Mäusen gefunden:

In Dosen von 100, 200 und 600 mg/kg Futter wurden über den Zeitraum von 103 Wochen technisches PCP und das PCP-Präparat Dowicide EC-7 verabreicht. Eine signifikante, dosisabhängige Erhöhung der Inzidenz von hepatzellulären Adenomen und Karzinomen wurde bei männlichen Ratten beobachtet, unabhängig ob mit technischem oder analytisch reinem PCP behandelt. Des Weiteren wurde eine erhöhte Inzidenz von hepatzellulären Adenomen bei Weibchen gesehen, die mit EC-7 behandelt wurden. Dosisabhängig kam es bei Männchen und Weibchen auch zu signifikant erhöhten Bildungsraten von Phäochromozytomen der Nebenniere und bei weiblichen Tieren zu einer Häufung von Hämangiosarkomen in Leber und/oder Milz.

Zur Frage der Extrapolation der im Tierversuch gefundenen Daten auf den Menschen kam eine Studie von REIGNER ET AL. (1993) zu dem Ergebnis, dass die für die menschliche Gesundheit eigentlich sicheren PCP-Dosen niedriger sind als die damalige durchschnittliche tägliche Aufnahme von nicht-exponierten Personen.

In epidemiologischen Studien wird im Zusammenhang mit beruflicher PCP-Exposition über das gehäufte Auftreten von Non-Hodgkin-Lymphomen, M. Hodgkin, Weichteilsarkomen und aplastischer Anämie berichtet (LUNDGREN 1981, ROBINSON ET AL. 1986).

ROBERTS (1990) beschrieb 13 Fälle von aplastischer Anämie mit einer mittleren Latenzzeit zwischen Exposition und erster Symptomatik von 56 Monaten. Der Quotient Männer-Frauen

war 11:2. Eine schwedische Fall-Kontroll-Studie berichtet ein 6,6fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Weichteilsarkoms für beruflich PCP-exponierte Personen (HARDELL & SANDSTRÖM 1979). PCP wurde auch -insbesondere in skandinavischen Ländern- mit dem Epithelkarzinom der Nase bei Arbeitern in der Holz- oder Lederindustrie in Verbindung gebracht (HARDELL ET AL. 1983, OLSEN & JENSEN 1984).

Eine Übersichtsarbeit von JORENS & SCHEPENS (1993) kam zusammenfassend zu dem Schluss, dass eine Risikoerhöhung für bestimmte Malignome durch Exposition gegenüber PCP nicht "unwahrscheinlich" sei. Allerdings sind die in der Epidemiologie beobachteten und untersuchten Tumortypen nicht mit denen aus den Tierexperimenten identisch. Auch die Kausalität ist laut HEINZOW (1997) unzureichend begründet und bei meist multipler Exposition gegenüber anderen Substanzen wie Phenoxyherbiziden und Dioxinen nicht zu sichern.

PCP wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft seit 1990 in die Gruppe 2 der krebs erzeugenden Arbeitsstoffe mit hinreichenden Ergebnissen aus Langzeit-Tierversuchen oder Hinweisen aus Tierversuchen und epidemiologischen Untersuchungen eingeordnet (DFG 2003).

Von der IARC wird die übergeordnete Gruppe der Polychlorphenole als möglicherweise kzinogen beurteilt (Kategorie 2 B).

4.6 Polychlorierte Biphenyle (PCB)

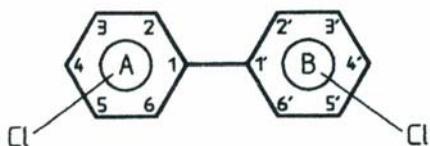


Abbildung 8: PCB-Grundgerüst
Nach : SEIDEL 1994

Vorkommen, Verwendung

Die ersten PCBs wurden 1864 synthetisiert, aber ihre industrielle Produktion und vielfältige Verwendung begann erst in den späten 20er Jahren des letzten Jahrhunderts.

Polychlorierte Biphenyle sind aus zwei miteinander verbundenen Phenylringen zusammengesetzt, an die ein bis maximal zehn Chloratome an verschiedenen Positionen binden können. Der Chlorgehalt kann zwischen 12% und 68% liegen (FORTH ET AL. 2001). Insgesamt existieren 209 Einzelsubstanzen oder Abkömmlinge, sog. Kongenere. Das Produkt der industriellen Synthese ist nie eine Einzelsubstanz, sondern ein technisches Gemisch dieser 209 PCB-Kongenere. Jeder einzelne dieser 209 PCB-Abkömmlinge hat sein eigenes toxikologisches Profil. Nach BALLSCHMITER & ZELL (1980) werden die einzelnen Kongenere mit Ziffern versehen; der Chlorgehalt steigt mit der Ziffer. Zusätzlich können PCB polychlorierte Naphtaline und polychlorierte Dibenzofurane (PCDF) enthalten, letztere je nach technischem Gemisch bis zu Konzentrationen von 18 mg/kg PCB-Gemisch. Bei Verbrennungsprozessen entstehen aus PCBs insbesondere polychlorierte Phenole wie das PCP, Benzole, aber auch

polychlorierte Dibenzodioxine (PCDD) wie das besonders toxische 2-,3-,7-,8-Tetrachlordinbenzo-p-dioxin (TCDD), das sog. Seveso-Dioxin, und polychlorierte Dibenzo-furane (PCDF). Die technischen PCB-Gemische haben unterschiedliche Bezeichnungen bzw. Handelsnamen (Arachlor, Chlorphen, Phenochlor, Kanechlor usw.), wobei sich Rückschlüsse auf den Chlorierungsgrad ziehen lassen.

Die Eigenschaften, welche PCB als technische Vielzweckmittel so beliebt machen, sind die hohe chemische und physikalische Stabilität und Resistenz gegenüber Säuren, Laugen und Oxidation, die ölige Konsistenz und Viskosität über einen Temperaturbereich von mehreren 100° Celsius, die Flammwidrigkeit und fehlende Brennbarkeit.

Verwendet wurden PCBs als

- Isolier- und Kühlflüssigkeit in Kondensatoren und Transformatoren,
- Weichmacher für Lacke, Harze und Kunststoffe,
- Schmiermittel bzw. Hydraulikflüssigkeit in hydraulischen Systemen,
- Kühlflüssigkeiten,
- Feuerlöschmittel,
- Bestandteile von Klebstoffen, Dichtungsmitteln, Tinten, Farben, Verpackungen, in Papierbeschichtungsmitteln und als
- Additiv zu Pestiziden.

Dieser vielfältige Einsatz von PCBs führte zu einer diffusen Emission in die Umwelt, wobei die PCB im Gegensatz zu den Pestiziden nur in geringen Mengen direkt in die Umwelt ausgebracht wurden. Zu Beginn der 70er Jahre wurden ca. 70 000 Tonnen PCB pro Jahr weltweit produziert; insgesamt wurden weltweit etwa 1,2 Millionen Tonnen hergestellt (WASSERMANN ET AL. 1990).

Unfälle wie die Vergiftung von tausenden Japanern durch PCB-Rückstände im Reisöl 1968 führten zu Verboten in verschiedenen Ländern zu Beginn der 70er Jahre. Bis 1972 war die Verwendung in offenen Systemen in der Bundesrepublik gestattet, so dass eine direkte Kontamination der Umwelt möglich war. 1978 wurde die Anwendung dann auf geschlossene Systeme beschränkt. Die Herstellung wurde 1978 in den USA und 1985 in der ehemaligen DDR verboten. Erst 1988 wurde in Deutschland -alte Bundesländer- eine Höchstmengenverordnung für PCB in Nahrungsmitteln erlassen. 1989 trat eine umfassende Verbotsregelung für die Herstellung und das Inverkehrbringen in der Bundesrepublik in Kraft.

Metabolismus, Kinetik

PCBs besitzen eine hohe Persistenz in Wasser und Boden, eine niedrige Metabolisierungsrate und eine hohe Affinität zu lipidreichen Kompartimenten.

Sie wurden als Kontaminanten in fast jedem Medium des globalen Ökosystems nachgewiesen.

PCBs reichern sich im Fettgewebe abhängig von ihrer chemischen Stabilität und der Zahl der in ortho-Position-gebundenen Chlorsubstituenten an. Die Anreicherung steigt mit der Zahl der so gebundenen Chloratome; die hochchlorierten PCB-Kongenere 138, 153 und 180 werden deshalb als Indikator-Kongenere für das Fettgewebe benutzt (MCFARLAND & CLARKE 1989). Auch heute noch tragen sie zu durchschnittlich 50% der Konzentration an Gesamt-PCB im menschlichen Fettgewebe bei (STELLMAN ET AL. 2000). Schwierigkeiten bereitet die Tatsache, dass verschiedene Organe unterschiedliche Anreicherungs- und Metabolisierungsverhalten zeigen (SCHECTER ET AL. 1994). So wurden PCBs auch in menschlichen Ovarien und in der Follikelflüssigkeit nachgewiesen (MES ET AL. 1990).

Die biologischen Halbwertszeiten der Elimination im Fettgewebe beim Menschen bei chronischer Exposition können mehrere Jahre, je nach PCB-Gemisch und -Abkömmling, betragen. Bei Betroffenen der Yusho- und Yu Sheng-Reisölvergiftungen mit PCB ergaben sich HWZ zwischen einem und sechs Jahren (RYAN ET AL. 1993).

Der Hauptbelastungspfad für den Menschen ist in der Regel die Nahrung: 90-95% der in den Geweben von Erwachsenen enthaltenen polychlorierten Biphenyle werden mit lipidreichen, tierischen Lebensmitteln wie Fisch und Fleisch sowie Milch und Milchprodukten aufgenommen (KOSS 1994, SCHRENK 1994). Als besonders PCB-belastet gelten Fische (MUSSALO-RAUHAAMA ET AL. 1984, ASPLUND ET AL. 1994). Für Meeresfische werden Belastungen von 0,04 mg Gesamt-PCB/kg Frischgewicht und für Rheinfische von 0,5-1,4 mg/kg Frischgewicht gemessen. SCHRENK (1994) empfahl deshalb, auf einen einseitig hohen Fischkonsum während der Schwangerschaft zu verzichten. Die zusätzliche inhalative Aufnahme durch die in der Raumluft vorherrschenden niedrig-chlorierten PCB 28, 52 und 101 wird im Vergleich zur nahrungsmittelbedingten Belastung als gering eingeschätzt (KOMMISSION 2003).

Die Referenzwerte für die Hintergrundbelastung der Bevölkerung in Deutschland mit PCB-Gemischen im Vollblut reichen von 1,1 µg/l für die Summe der Indikator-Kongenere 138,153 und 180 bei den 18-19-jährigen bis 7,8 µg/l bei den 60-69jährigen. Bei der Bevölkerung in den alten Bundesländern werden wegen der längeren Anwendungsdauer und der höheren Anwendungsmengen statistisch signifikant höhere PCB-Konzentrationen im Vollblut gemessen (KOMMISSION 2003). Gewichtszunahmen in den letzten drei Jahren vor der Probenahme führten zu einer Abnahme der PCB-Konzentration im Vollblut. Für die niedrig chlorierten PCB-Kongenere 28, 53 und 101, welche, wie weiter unten näher ausgeführt, stärker hormonimitierend wirken als die hochchlorierten PCB-Abkömmlinge, konnten keine Referenzwerte angegeben werden, da die Konzentrationen meist unterhalb der Nachweisgrenze von 0,1 ppm lagen.

Es liegen Berichte vor über eine stärkere PCB-Belastung von Kindern im ländlichen Raum verglichen mit einem industriellen Ballungsraum (KOMMISSION 2003).

Im Vergleich mit internationalen Daten der 70er und 80er Jahre über die PCB-Konzentrationen im Fettgewebe zeigen KUTZ ET AL. (1991), dass die Werte in den Industrienationen weltweit nur von 1-10 ppm variieren.

Trendanalysen über die PCB-Konzentrationen im Fettgewebe nicht-exponierter Menschen liegen nur aus den USA vor: KUTZ ET AL. (1991) berichteten, dass der Anteil der Personen mit PCB-Konzentrationen über 3 ppm seit Beginn des National Human Adipose Tissue Survey kontinuierlich abnehme. Aktuelle Daten aus Belgien (COVACI ET AL. 2002) und Finnland (SMEDS & SAUKKO 2001) zeigten eine PCB-Konzentration im Fettgewebe nicht-exponierter Personen von 0,5-0,8 ppm.

Frauenmilch-Untersuchungen zeigen, dass eine Abnahme der PCB-Konzentrationen deutlich langsamer als bei anderen Organochlorverbindungen erst seit Ende der 80er Jahre stattfindet (BECK ET AL. 1994). LANGSTÄDTLER (1993) wies noch 1993 darauf hin, dass bei über 2 000 Frauenmilchproben aus Nordbayern keine Abnahme der PCB-Konzentrationen zu beobachten sei.

Östrogene Wirkungen

Die Mehrzahl der PCB-Kongenere und einige PCB-Gemische wie Aroclor zeigten in-vitro und im Tierversuch östrogene Wirkungen, wohingegen einige PCBs wie Nr. 77 und 105 als anti-östrogen gelten (FIELDEN ET AL. 1997). Bekannt ist, dass die östrogene Aktivität der PCBs mit zunehmender Chlorierung abnimmt, so dass überwiegend die niedrig chlorierten PCBs Östrogen wirken (BREZNER ET AL. 1984, IARC 1991A, SAFE & ZACHAREWSKI 1997).

Exkurs: Cytochrom-p450 und Östrogenmetabolismus

Untersuchungen mit Struktur-Funktionsbeziehungen haben zwei wesentliche strukturelle PCB-Klassen identifiziert, welche auf Grund ihrer Strukturverwandtschaft mit TCDD ähnliche Reaktionen auslösen, nämlich die coplanaren oder non-ortho-substituierten PCBs, also die niedrig-chlorierten PCBs, die üblicherweise nicht so persistent sind wie die hochchlorierten. Sie ähneln dem TCDD am stärksten, da sich die beiden aromatischen Ringe in einer Ebene befinden können und die Chlorsubstituenten nicht in Position zwei in ortho-Stellung, sondern an den lateralen Positionen sitzen.

Diese Substanzen binden kompetitiv an den TCDD- bzw. Arylhydrocarbon (AH)-Rezeptor, agieren als Rezeptor-Agonisten und können so dioxinartig wirken (SAFE 1984).

Die coplanaren PCBs und andere Organochlorverbindungen induzieren bestimmte Fremdstoff-metabolisierende Enzyme, wie die zur Obergruppe der Cytochrom-p450-Isoenzyme gehörenden ethoxyresorufin-O-deethylase (EROD) und Arylhydrocarbon-Hydroxylase (AHH) (SAFE 1987, SCHRENK 1994, DELLO IACOVO ET AL. 1999). Cytochrom-p450 führt zu einer Oxidation von diesen Substanzen, so dass reaktionsfreudige Metabolite wie Catechol, Semiquinon und Quinon entstehen, welche wegen ihrer freien Sauerstoffradikalen zu DNA-Schäden führen können (PARKINSON & SAFE 1987, CHARLES ET AL. 2001). Stoffe, welche Cytochrom-p450 induzieren, können daher zu DNA-Schäden führen und kanzerogene Wirkungen entfalten, unabhängig von ihren hormonellen Wirkungen.

So wurde experimentell nachgewiesen, dass das "Seveso-Dioxins" 2-,3-,7-,8-TCDD in menschlichen Brustkrebszellen den Gehalt an den Cytochrom-p450-1A1-Isoenzymen erhöht und einen deutlichen Anstieg in der mikrosomalen 17-beta-Östradiol-(E2)-Hydroxylierung bewirkt (SPINK ET AL. 1992). Vermutlich wird der bekannte antiöstrogene Effekt der TCDD durch Induktion von Cytochrom-p450 vermittelt.

Bekannt ist, dass die AHH das wichtigste Enzym für die metabolische Aktivierung von polzyklischen Kohlenwasserstoffen zu karzinogenen Metaboliten ist. Von besonderem Interesse in dieser Arbeit ist die Beziehung zwischen der Cytochrom-p450-Aktivität und dem Steroidmetabolismus. So gibt es Hinweise, dass Östradiol Cytochrom-p450 hemmt; andererseits kann die Cytochrom-p450-Induktion den Östradiol-Gehalt beeinflussen, und positive Korrelationen zwischen Cytochrom-p1A1-Isoenzymen und den Östradiol-Spiegeln wurden berichtet (BUCHELI & FENT 1995). Belegt ist auch, dass die Hydroxylierung und damit Inaktivierung von Östradiol und Östron von den Cytochrom-p450-Monoxygenasen katalysiert wird und dass die Cytochrom-p1A1- und -2A-Isoenzyme den Steroid-Metabolismus zum 16 α -OHE1, dem sog. schlechten Östrogen, fördern (PAINE 1995, DELLO IACOVO ET AL. 1999).

Der Abbauweg der Östrogene im Körper erfolgt über zwei Hauptwege: Bei einem entsteht durch Hydroxylierung das schwach antiöstrogen und nicht genotoxisch wirkende Hydroxyestron (2-OHE1), beim anderen das 16 α -Hydroxyestron (16 α -OHE1), welches östrogen wirkt, das Wachstum von Brustzellen beschleunigt und durch Erhöhung der DNA-Syntheserate, der Onkogen- und Virusexpression genotoxische Eigenschaften hat. Der Gehalt an 16 α -OHE1 im Brustgewebe ist bei Mäusen, die zur spontanen Bildung maligner Tumoren disponiert sind, höher als bei nicht-disponierten Tieren, und auch bei Frauen mit Brustkrebs wurden höhere Konzentrationen an 16 α -OHE1 gefunden als bei gesunden Frauen.

BRADLOW ET AL. (1995) konnten in einer Studie an MCF-7-Brustkrebszellen nachweisen, dass DDT, Atrazin, γ -HCH und koplanare PCBs das Verhältnis von 16 α -OHE1 zu 2-OHE1 signifikant erhöhen. Das dabei gemessene 16 α -OHE1/2-OHE1-Ratio war vergleichbar oder noch höher als das des stärksten Mammakarzinogen, DMBA.

KÖRNER ET AL. (1994) vermuteten, dass polychlorierte Dibenz-p-Dioxine und Furane selbst in den üblichen Hintergrundspiegeln via AHH-Induktion als Ko-Karzinogene eine wichtige Rolle bei der Karzinogenese von Mammatumoren spielen könnten.

In der Aktivität von Cytochrom-p450-1A1 herrschen große interindividuelle Unterschiede, die vermutlich durch genetische Polymorphismen bedingt sind. So ist bekannt, dass 10-15 % der Kaukasier ein Allel besitzen, welches den Austausch von Isoleucin durch Valin im Exon 7 kodiert. Dieser genetische Polymorphismus wurde mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko bei Japanern assoziiert. Für das Brustkrebsrisiko gibt es inkonsistente Studienergebnisse: Mehrere Studien fanden keinen Zusammenhang zwischen CYP1A1-Polymorphismen und Brustkrebs bei Kaukasiern:

MOYSICH und Kollegen (1999) untersuchten in den USA den Zusammenhang zwischen Cytochrom-p450-1A1-Genotyp und dem Brustkrebsrisiko und fanden zunächst keine Assoziation. Nach Berücksichtigung der Serumspiegel von 56 PCB-Kongeneren in 154 postmenopausalen Frauen mit Mammakarzinomen und 192 Kontrollen zeigte sich bei den Krebspatientinnen mit erhöhten PCB-Werten ein erhöhtes Brustkrebsrisiko assoziiert mit dem Valin-Isoleucin-Austausch auf Exon 7 des Cytochrom-p450-1A1-Genes (Odds ratio für mehrere Risikofaktoren adjustiert 2,9; 95%CI 1,18-7,45). Die Autoren vermuteten, dass eine erhöhte PCB-Körperlast zu einer verstärkten CYP1A1-Enzyminduktion führe und so den Effekt von CYP1A1-Polymorphismen auf das Brustkrebsrisiko modifiziere und erhöhen könne.

AHLBORG ET AL. (1995) berichteten in einer ausführlichen Übersichtsstudie über folgende PCB-induzierte östrogene Wirkungen an Tieren:

- uterotrope Aktivität (erhöhtes Uterusgewicht, erhöhter Wassergehalt oder Glykogengehalt des Uterus) aller Aroclor-Mischungen bei jugendlichen Ratten
- Blockierung der Ovulation bei Rhesusaffen durch die PCB-Mischung Clophen
- zu früh einsetzende Pubertät und Anovulation bei Ratten, die während der Neonatalperiode mit dem PCB-Gemisch Aroclor 1221 gefüttert wurden
- erniedrigte Testosteron-Spiegel bei Ratten durch Tetrachlorbiphenyl
- veränderte basale LH- und FSH-Sekretion der Hypophyse in-vitro durch Aroclor 1242.

An den Östrogen-Rezeptoren der Uteri ovarektomierter Mäuse wurden das Bindungsverhalten und die Interaktionen verschiedener hydroxylierter PCB-Kongenere mit dem ER in-vitro gemessen. Zur Erzielung des gleichen Effektes wie bei Östradiol wurden die jeweils dafür notwendigen PCB-Dosen bestimmt. Dabei zeigte sich, dass die relative Wirkstärke des am stärksten östrogen-wirksamen PCB-Abkömmlings, 4-OH-2-,4,-6-Trichlorbiphenyl, 42mal schwächer als Östradiol war (AHLBORG ET AL. 1995).

GAIDO ET AL. (1997) berichteten, dass -gemessen als Bindung an Östrogen-Rezeptoren in Hefezellen- das Verhältnis der wirksamen Dosis Östradiol zu wirksamer Dosis des PCB-Gemisches Clomiphene sogar 1: 44 000 sei. Interessanterweise wurden laut AHLBORG ET AL. (1995) keine hormonimitierenden Aktivitäten bei nicht-chlorierten Biphenylen gefunden.

Weitere Aufmerksamkeit bezüglich hormonimitierender Wirkungen von PCB-Gemischen erregten Studien über Veränderungen des Geschlechterverhältnisses bei Neugeborenen, welches normalerweise ca. 106 Jungen zu 100 Mädchen beträgt. Dieses Geschlechterverhältnis wird durch die parenterale Hormonkonzentration zur Zeit der Empfängnis stabilisiert. Es ist bekannt, dass Männer nach Dioxinexposition einen signifikant niedrigeren Testosteron- und höheren Gonadotropinspiegel aufweisen. Untersuchungen der Nachkommen der bei der Dioxin-Katastrophe 1976 exponierten Personen belegen eine deutliche Überrepräsentation von Mädchen (MOCARELLI ET AL. 1996). Ähnliche Verschiebungen zugunsten der weiblichen Geburten wurden beobachtet, wenn die Väter hohen Dosen des antiandrogenen Pestizids Vinclozolin oder von chlororganischen Pestiziden ausgesetzt waren (JAMES 1995).

Neben der Wirkung auf Schilddrüsenhormone, welche als mögliche Grundlage der entwicklungsbezogenen Neurotoxizität der PCBs diskutiert werden, zeigten sich bei den Kindern der

in Taiwan exponierten Eltern, dass Jungen erheblich stärker in ihrer neurologischen Entwicklung beeinträchtigt waren als Mädchen. Dieser Befund wird von CHEN ET AL. (2002a) als Hinweis auf östrogene bzw. antiandrogene Einwirkung während der frühen Hirnreifung gedeutet. Bei den PCB-exponierten Jungen fiel weiterhin eine verkürzte Penislänge auf. Es ist umstritten, ob diese Effekte durch PCB- oder Dioxin-Exposition verursacht sind. Die KOMMISSION „Human-Biomonitoring“ (1999b) meinte, dass keine überzeugenden Ergebnisse über östrogene bzw. antiöstrogene Eigenschaften der PCB am Menschen vorliegen.

Toxizität, Kanzerogenität

Zu den charakteristischen dioxinartigen Wirkungen im Tierversuch zählen Reduktion des Körpergewichts, Thymusatrophie, Teratogenität, Hepatomegalie, Epithelienvverdickung an den Gallengängen, Enzyminduktion -wie oben beschrieben- und Tumorpromotion (SCHRENK 1994).

Gesundheitsschäden durch subakute, chronische Einwirkung von polychlorierten Biphenylen wurden schon bald nach Markteinführung berichtet: So berichtete SCHWARTZ schon 1936 über Hautschäden durch PCB.

Symptome chronischer Toxizität beim Menschen konnten bei Vergiftungen mit PCB-kontaminierten Reisölen 1968 in Japan und 1979 auf Taiwan studiert werden. Die Entdeckung des Zusammenhangs zwischen der Chlorakne bei rund 1 800 klinisch erfassten Patienten und der Ingestion eines wegen eines defekten Wärmetauschers mit dem PCB-Gemisch Kanechlor 400 vergifteten Reisöls in Japan führte zu den ersten Anwendungsbeschränkungen zu Beginn der 70er Jahre. Bei der Yusho -übersetzt Reisölkrankheit- genannten Krankheit war das Reisöl mit 1 000-3 000 ppm Gesamt-PCB, darin 5 ppm PCDF, kontaminiert. Symptome waren neben der auffälligen Chlorakne braune Verfärbungen der Haut und der Fingernägel, Nervenschäden und Leberveränderungen sowie eine erhöhte Abortrate bei exponierten Schwangeren. Bei Nachkommen zeigten sich deutliche entwicklungsbezogene neurologische und kognitiv-motorische Störungen, welche mit PCB assoziiert wurden (KURATSUNE ET AL. 1987).

Auch bei der chinesisch als Yu Cheng bezeichneten Reisölkrankheit 1979 in Taiwan, welcher wieder eine PCB-Havarie zu Grunde lag, konnten ähnliche Symptome einschließlich schwerer Leberschäden bei insgesamt 1 761 bis ins Jahr 1983 registrierten Yusho-Patienten beobachtet werden. Erst später fand man heraus, dass die toxischen Effekte vermutlich überwiegend auf die schon erwähnte Dioxin-Kontamination zurückzuführen sind (SCHECTER ET AL. 1994, MASUDA 1996).

Fünfeinhalb Jahre nach der Yusho-Vergiftung waren unter den 22 verstorbenen Patienten neun Krebspatienten, u.a. auch mit Brustkrebs (KURATSUNE ET AL. 1987).

Über erhöhte Abortraten bei Frauen mit hohen PCB-Konzentrationen im Blut liegen vereinzelte Berichte vor (BERCOVICI ET AL. 1983, LEONI ET AL. 1989). Auch wurde in einer belgischen Studie von erhöhten PCB-Blutspiegeln bei Frauen mit Endometriose berichtet (JOHNSON ET AL. 1997).

PCB-Gemische lösen im Tierversuch immuntoxische Veränderungen der lymphatischen Organe aus: Beschrieben werden Thymusatrophie, Knochenmarksdepression, Hypoplasie und Atrophie der Milz und Verlust der Keimzentren der Lymphknoten sowie Abnahme der im Blut zirkulierenden B-Lymphozyten (KOSS 1994). Diese Effekte sind umso stärker, je höher der Gehalt an PCDF ist. Weiterhin zeigten sich im Tierversuch bei der humoralen Immunität verminderte Antikörpertiter gegen verschiedene Antigene. Bei Exposition durch PCB-belastete Muttermilch zeigte sich in einer US-amerikanischen Studie an Ratten im Langzeitversuch eine Abnahme der Fertilität (SAGER & GIRARD 1994).

Die Fetotoxizität von PCB wurde bei den Kindern der Mütter beobachtet, welche an der Reisölkrankheit litten. Symptome waren die Hyperpigmentierung der Haut ("cola-babies"), abnorme Verkalkung der Schädelknochen, Untergewicht und Entwicklungsstörungen.

PCBs gelten im Tierversuch als neurotoxisch, da bei Affen, Ratten und Mäusen Verhaltensauffälligkeiten, Hyperaktivität und ein verringertes Lernvermögen festgestellt wurden.

Bei Kindern mit hoher transplazentarer PCB-Belastung in utero berichteten DAUNDERER (1990) und SAFE (1993) von psychomotorischen bzw. neurokognitiven Rückständen und Defiziten. In neueren epidemiologischen Studien werden neuropsychologische Entwicklungsstörungen bei PCB-Exposition in utero z.B. durch vermehrten Fischkonsum während der Schwangerschaft kontrovers diskutiert (LONGNECKER ET AL. 2003): Für Kleinkinder bis 42 Monate wurden Dosis-Wirkungsbeziehungen für mentale Entwicklungsstörungen durch erhöhte PCB-Werte im Schwangerenplasma bzw. im Plasma der Kinder beschrieben (WALKOWIAK ET AL. 2001).

Pathogenetisch wurden diese Symptome auf Störungen des fetalen Schilddrüsenhormon- und Kalziumhaushalts durch PCB zurückgeführt, da PCBs plazentagängig sind.

PCB-Gemische wirken tumorpromovierend, da nach gemeinsamer Gabe mit kanzerogenen Nitrosaminen höhere Inzidenzen von Lungenadenomen beobachtet wurden als nach alleiniger Gabe von Nitrosaminen (KOMMISSION 1999b).

Im Tierversuch wurden durch chronische Zufuhr verschiedener PCB-Kongenere hepatozelluläre Karzinome, Leberadenome, noduläre Hyperplasien und Hypertrophien der Leber v.a. bei Weibchen induziert (SAFE 1993). Dabei wurden jedoch erhebliche Unterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber oral zugeführten PCB-Gemischen innerhalb einer Spezies (Ratte) beobachtet. Bei Wistar-Ratten wurde bei Verfütterung des Clophen-A60-Gemisches über 800 Tage bei 61% aller Ratten ein hepatozelluläres Karzinom entdeckt, bei dem niedriger chlorierten Clophen-A30-Gemisch waren nur 3% der Ratten betroffen (SAFE 1993). Berichtet wird auch von Studien, welche an Affen und Minks eine Hepatokanzerogenität der PCBs gezeigt hätten. Bei Mäusen wird auch über vermehrte Haut- und Lungentumore durch PCBs berichtet (KOMMISSION 1999b). Bei männlichen Ratten gibt es Hinweise für eine Zunahme der Inzidenz von Schilddrüsentumoren durch PCB-Gemische (MAYES ET AL. 1998).

Ein Bericht von MAYES ET AL. (1998) zeigte, dass bei Ratten nach 24monatiger Gabe von Aroclor 1242, 1254 und 1260 signifikant weniger Mammatumore beobachtet wurden als in der Kontrollgruppe, in der bei 54% aller Weibchen spontane Tumore der Mamma beobachtet wurden. Diese hohe Rate an spontanen Brusttumoren wurde in anderen Arbeiten sogar noch übertroffen. Die Autoren erwähnen eine weitere Studie von 1975, in der die Gabe von Aroclor 1260 bei Sherman-Ratten die Inzidenz von Mammatumoren reduziert habe (KIMBROUGH ET AL. 1975). Weitere Studien über die Auswirkungen von PCB-Gemischen auf die Inzidenz von Brusttumoren im Tierversuch sind nicht bekannt.

Die in den Tierversuchen beobachteten kanzerogenen, immun-, neuro- und reproduktions-toxischen Effekte wurden überwiegend bei Dosierungen festgestellt, welche deutlich über der Hintergrundbelastung des Menschen liegen.

Zusammenfassend werden viele toxikologische und medizinische Probleme durch PCB gegenwärtig kontrovers beurteilt, was mit der Heterogenität der Substanzen und ihrer Wirkprofile zusammenhängt. Aussagen über Schwellen toxicisch wirksamer Dosen, insbesondere im Bereich der normalen Belastung (Hintergrundbelastung) mit gesundheitlichen Langzeiteffekten, sind aus Beobachtungen beim Menschen bisher nicht möglich. Die Risikoabschätzung durch staatliche Gremien erfolgt daher überwiegend auf der Grundlage von tierexperimentellen oder arbeitsmedizinischen Studien mit höheren Dosen (Kommission 1999b).

Die IARC hat die PCB 1987 in die Gruppe 2 A der wahrscheinlich krebserregenden Substanzen eingeordnet. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft urteilt, dass Anhaltspunkte für eine krebserzeugende Wirkung der chlorierten Biphenyle vorliegen. Im erweiterten Einstufungsschema von 1998 werden die PCB in die Kategorie 3 B eingeordnet (DFG 2003).

4.7 Prüfverfahren zur Feststellung hormoneller Wirksamkeit

Die östrogene Aktivität von Organochlorverbindungen und anderen Pestizidrückständen wird im Labor im sog. E-screen-Versuch in-vitro getestet. Dabei werden menschliche Brustkrebszellen der MCF-7-Linie für sechs Tage mit der jeweiligen Substanz inkubiert und die Proliferationsrate in Bezug zu Östradiol gesetzt. Der Versuchsansatz zeigt folgende Wirkstärken:

Tabelle 9: Relative Wirkstärken, gemessen an der Proliferation von MCF-7-Brustkrebszellen

Verbindung	Relative Wirkstärke
Diethylstilbostrol (DES)	10
17 β -Östradiol	1
Zearalenon	0,01
Nonylphenol	0,000003
Chlordecon	0,000001
o,p-DDT	0,000001

Nach: SOTO ET AL. 1995

Weiterhin müssen die unterschiedlichen Bindungsaffinitäten zum Östrogenrezeptor berücksichtigt werden:

Tabelle 10: Relative Östrogenrezeptor-Bindungsaffinitäten

Verbindung	Relative Affinität	Östrogenrezeptorquelle
17 β -Östradiol	1	Maus/Uterus
Genistein	0,0025	Maus/Uterus
Chlordecon	0,001	Ratte/Uterus
o,p-DDT	0,0005	Ratte/Uterus
Nonylphenol	0,0003	Forelle/Leber

Nach: HILAKIVI-CLARKE ET AL. 1999

Östradiol kann maximale Zellzahlen in einer Konzentration von 10-100 picomol induzieren, während Xenoöstrogene vergleichbare Effekte bei Dosierungen entfalten, die um mehrere Größenordnungen geringer sind.

Östradiol wird von den Ovarien in einer Menge von 100-200 mg/Tag produziert, postmenopausal werden von den herkömmlichen Präparaten zur Hormonsubstitution maximal 50 mg freigesetzt. Der Östrogenblutspiegel schwankt bei Frauen zwischen 30-120 pg/ml in der Follikelphase, 90-330 pg/ml zum Zeitpunkt der Ovulation und 65-180 pg/ml in der Lutealphase. In der Postmenopause schwanken die Konzentrationen zwischen 10-50 pg/ml.

Auf Grund der Ergebnisse des E-screen-Versuchs müsste die Serum-Konzentration von DDE bis 180 µg/ml bei prämenopausalen Frauen und 10-70 µg/ml bei postmenopausalen Frauen sein, um eine östrogene Wirkung zu erzielen.

Berücksichtigt man jedoch die Rezeptoraffinität von DDT und seinen Abkömmlingen, die etwa 1 000mal schwächer ist als die von Östradiol und die Potenz von DDT zur Aktivierung des Fusionsproteins im Östrogenrezeptor, welche nur 140-300mal schwächer ist, so kommen Schätzungen auf einen DDE-Serumspiegel von 4,2-54 ng/ml (oder ppm) in prämenopausalen und 1,4-21 ng/ml (oder ppm) in postmenopausalen Frauen, die nötig sind, um östrogene Effekte zu erzielen (HILAKIVI-CLARKE ET AL. 1999). Diese Schätzungen wurden im Rattenmodell bestätigt, wo o,p-DDE ab einer Konzentration von 18 ng/ml einen östrogenen Effekt hat.

Es wurde daher vermutet, dass Xenoöstrogene hinsichtlich ihrer Aufnahmemenge und Wirkung auf Basis ihrer relativen hormonellen Aktivität in-vitro vernachlässigt werden können.

Diese Hypothesen sind jedoch mit mehreren Störfaktoren behaftet:

1. Sie berücksichtigen nicht den Effekt weiterer Substanzen, die additiv oder synergistisch wirken könnten.
2. Für eine Risikobewertung ist eine differenziertere Expositions- und Wirkungsbetrachtung nötig; Aufnahmemengen und Wirksamkeit stellen lediglich zwei von vielen Variablen dar: So müssen auch unterschiedliche Effekte wie Bioakkumulation, Abbauverhalten, unterschiedliche Expositionswege, Organspeicherungen, Metabolisierungsarten und Ausscheidungsgeschwindigkeiten mit berücksichtigt werden.
3. Es gibt bei endogenen Östrogenen und Phytoöstrogenen im Gegensatz zu Xenoöstrogenen keine Hinweise für eine Geo- oder Bioakkumulation (GIES ET AL. 2001).
4. Nur Xenoöstrogene zeigen eine Persistenz in der Umwelt.
5. Die Wirkmechanismen von Xeno-, Phyto- und endogenen Östrogenen sind nicht immer gleich, so dass eine Bewertung des Risikos alleine auf Grundlage der unterschiedlichen Bindungsstärken an Hormonrezeptoren nicht ausreicht.

Zu diesen Kritikpunkten lässt sich folgendes anmerken::

Ad 1: DEES ET AL. (1997) beobachteten bei in-vitro-Versuchen an Brustkrebszellen eine Wirkungsverstärkung der hormonellen Wirkung von DDT durch Insulin, so dass die relative Wirksamkeit von DDT in Anwesenheit von Insulin nur 100-300mal schwächer als die von Östradiol war.

Ad 2: SHEEHAN ET AL. (1999) konnten zeigen, dass es Ausnahmen von der Regel gibt, wonach auch hormonelle Wirkmechanismen erst durch Überschreitung einer Schwellendosis ausgelöst werden: Bei Eiern der Rotwangenschildkröte führten bereits geringste Dosen an exogenem Östradiol und PCBs zu einer Verschiebung des Geschlechterverhältnisses, so dass kein Schwellenwert festgestellt werden konnte. Nur bei sehr wenigen Stoffen konnten bisher endokrine Wirkungen im Niedrigdosisbereich nachgewiesen werden. Wenn solche Beobachtungen an mehreren Substanzen gemacht würden, hieße das, dass das Konzept des Expositions-Wirkungs-Vergleichs bei Xenoöstrogenen nicht ausreicht (Gies et al. 2001).

Ad 3 und 4: Trotz ihrer relativ niedrigen Aktivität könnten östrogen-wirksame Pestizide wie DDT aufgrund ihrer langen Halbwertszeit und Bioakkumulation durchaus signifikante biologische Effekte haben: Das zeigt die Assoziation zwischen Pestizidrückständen und Stillverhalten bzw. Stilldauer zu einem Zeitpunkt, wo die körpereigenen Östrogenspiegel sehr hoch sind: ROGAN ET AL. (1987) verfolgten in einer Studie 858 Kinder von Geburt bis zum ersten Geburtstag um festzustellen, ob die Höhe der Konzentrationen an PCB und DDE in der

Brustmilch der Mütter einen Einfluss auf das Gewicht der Kinder oder die Zahl der Arztbesuche habe. Zwischen diesen Parametern fanden sie keine Korrelation, jedoch zeigte sich, dass die Kinder von Müttern mit höheren DDE- und PCB-Konzentrationen kürzer gestillt wurden, unabhängig von Bildungsstatus, mütterlichem Beruf, Rauchen, Trinkverhalten, Alter der Mutter und Rasse. Da auch bekannt ist, dass Östrogene in Kontrazeptiva die Länge der Laktation verkürzen und bereits 30 µg/Tag Ethinyl-Östradiol bei Frauen das Milchvolumen verringern, vermuten die Autoren, dass ein hemmender Effekt der Substanzen auf die Laktation für diese Beobachtung verantwortlich sei.

Ad 5: Beispielhaft sei hier auf β-HCH verwiesen, für das STEINMETZ ET AL. (1996) zeigen konnten, dass die östrogene Wirkung nicht über eine Verdrängung des endogenen Östradiols vom ER vermittelt werde.

Die oben dargestellten Prüfverfahren berücksichtigen nicht bestimmte, besonders sensible Lebensstadien:

HÁJEK ET AL. (1997) konnten zeigen, dass Östradiol-17 α bei neugeborenen Mäusen östrogene Wirkungen am Zervicovaginaltrakt hervorruft, während es im Test an Geweben erwachsener Tiere als inaktiv beschrieben wurde. Diese Autoren kommen zu dem Schluss, dass Xenoöstrogene, wie die oben beschriebenen chlororganischen Substanzen, deren Wirkung an Geweben ausgewachsener Tiere und Menschen als schwach umschrieben wird, dramatische östrogene Wirkungen im Gewebe von Neugeborenen haben können. Hier muss z.B. an die Wirkung von Diethylstilbestrol hingewiesen werden. Diese Effekte umfassen funktionelle, teratogene und kanzerogene Veränderungen an hormonsensitiven Geweben.

4.8 Effekte von Substanzgemischen

Mehr als 95% aller toxikologischen Studien beschäftigen sich mit Untersuchungen einzelner Stoffe (CASSEE ET AL. 1998). Dagegen lässt die reale Exposition des Menschen eine toxikologische Bewertung und Risikoabschätzung chemischer Gemische als vordringlich erscheinen. Es muss daher die Frage geklärt werden, ob sich die Toxizität eines Gemisches von der Summe der Toxizitäten der Einzelstoffe unterscheidet. Dazu muss geklärt werden, ob die Einzelsubstanzen miteinander in Interaktion treten oder nicht. Die Interaktion wird unterschieden in Synergismus und Antagonismus. Eine synergistische Wirkung liegt dann vor, wenn die kombinierte Wirkung zweier oder mehrerer Substanzen größer ist als die Addition der Wirkungen der Einzelsubstanzen. Als antagonistischer Effekt wird eine Wirkung mehrerer Substanzen bezeichnet, welche geringer ist als die jeder der beteiligten Einzelsubstanzen. Eine additive Wirkung liegt dann vor, wenn sich die Einzelstoffe untereinander nicht beeinflussen (SRU 1999).

Kombinationen von Umweltchemikalien können synergistisch östrogen-vermittelt wirken. Dies war das Ergebnis einer Studie mit Kombinationen der schwach östrogen wirksamen Substanzen Toxaphen, Dieldrin und Endosulfan in Hefezellkulturen, die humane ER ausbildeten. Diese Substanzen entfalteten bei gemeinsamer Einwirkung eine 1 000fach stärkere östrogen-vermittelte Potenz als die singuläre Substanz (ARNOLD ET AL. 1996). Da diese Ergebnisse jedoch von der Gruppe selbst und in anderen Laboratorien nicht reproduziert wer-

den konnten, zog McLACHLAN (1997) aus der Gruppe um ARNOLD diesen Report formal wieder zurück.

Eine aktuellere Studie aus London und Bremen von PAYNE ET AL. (2001) zeigt jedoch, dass kombinierte Effekte von p,p-DDT, o,p-DDT, o,p-DDE und β -HCH auf die Zellproliferation von menschlichen MCF-7-Brustkrebszellen selbst dann zu beobachten waren, wenn jede Substanz einzeln in einer Konzentration unterhalb oder an ihrem no-observed-effect-level im Assay vorkam. Beim Vergleich der Proliferationseffekte mit denen einer einzelnen Substanz zeigte sich, dass die Effekte der Mischung stärker waren als die der potentesten Einzelsubstanz. Daher könnten diese Wirkungen alssynergistisch bezeichnet werden. Bei einer anderen Vorgehensweise unter Berücksichtigung spezieller pharmakologischer Modelle könnten die Wirkungen als additiv bezeichnet werden, so die Autoren.

ARNOLD ET AL. (1997) publizierten einen Bericht über die Wirkung des nicht östrogen wirksamen Insektizids Chlordan und der schwach östrogen wirksamen Pestizide Dieldrin und Toxaphen auf den ER des amerikanischen Alligators und den menschlichen ER. Alleine konnte keine der Substanzen 17 β -Estradiol von den Rezeptoren verdrängen, eine Kombination dieser Biozide jedoch hemmte die Bindung um 20-40%. Die Autoren schließen, dass der ER mehr als nur eine Bindungsstelle für Xenoöstrogene besitzt.

DESAULNIERS ET AL. (2001) untersuchten die Wirkungen eines Pestizidgemisches an neugeborenen Ratten: Sie beobachteten, dass eine Mischung aus DDT, DDE und 19 PCB-Abkömlingen, deren Konzentrationen so gewählt wurden, wie sie in der Brustmilch kanadischer Mütter gefunden wurden, die Entwicklung von Brustläsionen, welche durch Methylnitrosurea (MNU) initiiert wurden, verstärken kann. Die Tiere wurden mit unterschiedlichen Dosen des Pestizidgemisches gefüttert. Der Prozentsatz der tastbaren malignen Tumore war bei den Tieren mit den höchsten Dosen signifikant erhöht im Vergleich zu den Tieren, welche nur mit MNU behandelt wurden ($p=0,02$).

SAFE (1994) weist darauf hin, dass Umweltchemikalien wie TCDD und PAH sowie Nahrungsbestandteile wie Retinoide, Fettsäuren u.a. antiöstrogen wirken und in-vitro und in-vivo das Wachstum von Brustkrebszellen hemmen. Daher sei es möglich, dass sich die Wirkungen von Umweltchemikalien an hormonsensitiven Geweben aufheben.

In einem Vorwort schreibt MCKINNEY von der Environmental Protection Agency der USA 1997:

„Obwohl viele oder die meisten dieser Substanzen möglicherweise nur eingeschränkt hormonell wirken und nur in relativ geringer Potenz, haben wir immer noch nicht die potentiellen schädlichen Effekte durch eine langdauernde Exposition gegenüber komplexen Gemischen verstanden, die in unterschiedlicher Weise viele Signalwege einzeln oder gemeinsam beeinflussen.“

Als wissenschaftliche Herausforderung bezeichneten HUFF ET AL. (1996) vom National Institute of Environmental Health Sciences der USA die Erforschung der Ursachen der Malignome. Es scheint zunehmend Übereinstimmung darüber zu herrschen, dass die Krebsentstehung ein multifaktorielles Geschehen ist, beeinflusst von vielen endogenen und exogenen Langzeitfaktoren, welche in Kombination wirken (KALDOR & ABBE 1990). Erhebliche Einflüsse entstammen unserer verschiedenartigen globalen und individuellen Umwelt, Einflüsse, die sich unterscheiden je nach sozialer Klasse, Lebensstil, Beruf und Wohnort. Typischerweise sind wir in unserer Umwelt einer Unmenge an natürlichen und synthetischen Substanzen ausgesetzt, welche überwiegend niedrigdosiert ein ganzes Leben lang auf uns einwirken.

Um daraus potentielle Risikofaktoren zu identifizieren, sind kreative Forschungsansätze nötig.

Durch Tierversuche kann zwar eine Fülle wichtiger Hinweise für die Angriffspunkte und Metabolisierung von Industriechemikalien und Pestiziden gewonnen werden, dennoch ist immer zu berücksichtigen, dass

"der Mensch einer Fülle zusätzlicher, nicht exakt definierbarer Substanzen ausgesetzt ist , die sich in ihren Wirkungen verstärken, aber auch verringern können" (MCKINNEY 1997).

Nach dieser Darstellung chemisch-experimenteller Daten zu Verwendung, Metabolismus, Toxizität, östrogener Wirkung und Kanzerogenität von DDT/DDE, HCB, HCH, Pyrethroiden, PCP und PCB in-vivo und in-vitro und einer Diskussion der Prüfverfahren auf hormonelle Wirksamkeit und der Beurteilung von Substanzgemischen soll im folgenden Teil IV darauf aufbauend eine klinische Studie berichtet werden.

5. Teil IV: Klinische Studie

5.1 Zweck der vorliegenden Studie

Im Rahmen dieser klinischen Studie soll der Frage nachgegangen werden, ob es in einem Kollektiv von Patientinnen der Frauenklinik des Klinikums St. Elisabeth in Straubing (Chefarzt Prof. Dr. med. V. Zahn) Unterschiede in den Konzentrationen der o.g. chlororganischen Substanzen und Pyrethroide im Fettgewebe der Mamma zwischen Patientinnen mit Mammakarzinom und solchen mit benignen Veränderungen der Mamma gibt.

5.2 Patientinnen und Methoden

In der Frauenklinik des Klinikums St. Elisabeth in Straubing (Chefarzt Prof. Dr. med. V. Zahn) wurden zwischen August 1993 und April 1995 insgesamt 45 Gewebeproben von Patientinnen mit malignen oder benignen Brustveränderungen im Rahmen von modifiziert radikalen Mastektomien, Tumorexcisionen bei brusterhaltender Therapie oder Reduktionsplastiken entnommen. Die Diagnose wurde histopathologisch durch das im selben Haus untergebrachte Pathologische Institut gestellt, zumeist zum Zeitpunkt der Excision. Die Patientinnen mit karzinomatösen Veränderungen der Mamma wurden der Fallgruppe zugewiesen. Die Kontrollgruppe bestand aus Patientinnen mit benignen Veränderungen wie Fibroadenom, Mastopathie bis Grad II nach PRECHTEL (proliferative Mastopathie ohne Zellatypien) oder Mastozytose zur Reduktionsplastik. Die Fallproben wurden randomisiert ausgewählt, die Kontrollpatientinnen nach dem Alter gematcht. Insgesamt wurden neun Fälle und acht Kontrollen ausgewählt:

Zur Fallgruppe zählten acht Patientinnen mit invasivem-duktalem Mammakarzinom und eine Patientin mit einem lobulären Karzinom.

Die Diagnosen der acht Patientinnen in der Kontrollgruppe verteilten sich auf dreimal Fibroadenom, dreimal nicht-proliferative Mastopathie, einmal proliferative Mastopathie ohne Zellatypien und einmal Reduktionsplastik.

Die histologische Verteilung der Mammakarzinome in dieser Studie liegt im Rahmen der natürlichen Häufigkeit (siehe Teil I). Die Karzinome variierten vom Stadium T₁N₀M₀ bis hin zu T₄N₂M₁. Bei einer 46jährigen Patientin handelte es sich um ein Lokalrezidiv eines ein Jahr zuvor erstdiagnostizierten und operierten, wenig differenzierten duktalen Mammakarzinoms (damals Stadium T₂N₁M_x) mit Knochenmetastasen am Brustkorb und einem malignen Pleuraerguss. Bei einer anderen 43jährigen Patientin befand sich der rechtsseitige, histologisch invasive-duktale Tumor bereits exulceriert in einem weit fortgeschrittenem Stadium (pT₄G₂). Diese Patientin erhielt ein Jahr zuvor wegen eines linksseitigen Mammakarzinoms eine kombinierte Chemo- und Radiotherapie. Beide Patientinnen sind inzwischen verstorben. Patientinnen mit einem Brusttumor unklarer Dignität, Mastopathie Grad III nach PRECHTEL oder mit in-situ-Karzinom wurden ausgeschlossen.

Die Patientinnen der Kontrollgruppe hatten bisher kein Mammakarzinom in der Anamnese. Aus der Studie ausgeschlossen wurde nach Erhalt der Messergebnisse eine 63jährige Nullipara mit Fibroadenom, welche erst drei Jahre vor Probenentnahme aus Rumänien übergesiedelt war (siehe Diskussionsteil).

Alle Patientinnen wurden mittels Fragebogen oder Telefonat über ihre gynäkologische Anamnese inklusive Anzahl der Geburten, Alter bei der ersten Geburt, Stilldauer, Alter bei

Eintritt der Menarche und Menopause, Familien- und Malignom-Anamnese, Rauchen, Ernährungsgewohnheiten, Größe und Gewicht befragt; von einem Teil der Patientinnen wurden auch Informationen über das soziale Umfeld, Wohnung und Arbeitsplatz ("Straubinger Umweltscore") eingeholt.

Die neun Patientinnen der Karzinomgruppe waren im Mittel 46 Jahre alt, die sieben Patientinnen der Kontrollgruppe im Mittel 42 Jahre. Der Median der Altersverteilung beider Gruppen lag bei 44 Jahren. Nachfolgende Tabelle 11 gibt einen Überblick über die gynäkologische Anamnese, Faktoren des Lebensstils, der Ernährung und anthropometrische Daten beider Patientengruppen. Die Angabe der Standardabweichung ist wegen der kleinen Stichprobengröße nicht angebracht.

Tabelle 11: Eigenschaften der Patientinnen der Fall- und Kontrollgruppe

Parameter	Fallgruppe (n=9)	Kontrollgruppe (n=7)
	MW	MW
Alter (Jahre)	46	42
Alter bei Menarche (Jahre)	14	13
Alter bei erster Geburt (Jahre)	24	24
Stilldauer (Monate)	7	8
BMI (kg/m ²)	26	23
Größe (cm)	165	166
Gewicht (kg)	72	64
Häufigkeiten	Absolut (%)	Absolut (%)
	1	3
	3 (33%)	6 (75%)
	6 (66%)	2 (25%)
	5 (55%)	6 (86%)
	3 (45%)	1 (14%)
	6 (67%)	1 (14%)
	1 (11%)	5 (71%)
	6 (67%)	2 (29%)

MW = arithmetischer Mittelwert

Vier der Patientinnen der Kontrollgruppe hatten Kinder (=57%), maximal drei, im Mittel zwei Kinder; bei den Karzinompatientinnen dagegen hatten acht von neun Frauen Kinder (=89%), maximal drei, im Mittel ebenfalls zwei Kinder.

Das Alter bei der ersten Geburt lag in Fall- und Kontrollgruppe bei 25 Jahren.

Stillen ist ein bekannter Mechanismus zur Reduktion der Körperlast an persistenten chlororganischen Substanzen. Es wurde nur das Unterscheidungsmerkmal jemals/nie gestillt berücksichtigt. Hier zeigt sich ein Unterschied zwischen beiden Gruppen, da 67% der Fallpatientinnen angaben, jemals gestillt zu haben, jedoch nur 29% der Kontrollpatientinnen. Die mittlere Stilldauer variierte nicht signifikant zwischen Fallgruppe (7,3 Monate) und Kontrollgruppe (8,0 Monate).

Die Menarche trat in der Fallgruppe im Mittel nach 13,7 Lebensjahren ein, in der Kontrollgruppe nach 12,9 Lebensjahren.

Die Mehrzahl der Karzinompatientinnen war postmenopausal, während in der Kontrollgruppe die Mehrzahl prämenopausal war.

Ein erhöhtes genetisches Risiko durch eine maligne Erkrankung bei Verwandten konnte anamnestisch bei einer von acht Patientinnen der Kontrollgruppe, jedoch bei sechs von neun Karzinompatientinnen erfragt werden. Dies zeigt nachfolgende Abbildung 9:

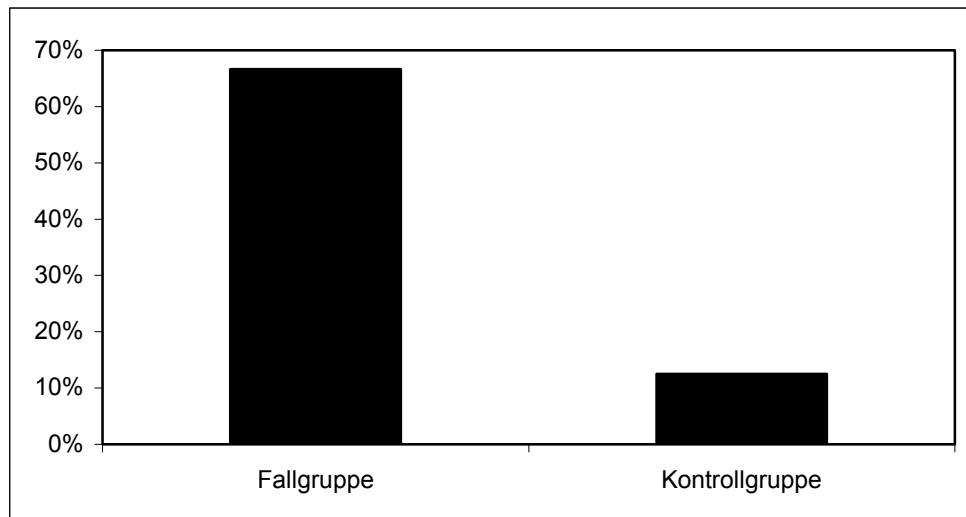


Abbildung 9: Malignom-Häufigkeit in der Familienanamnese

Dabei handelte es sich zweimal um Brustkrebs (Großmutter, Tante), einmal Darmkrebs (Vater) und einmal Leukämie (Vater). Eine Mammakarzinompatientin berichtete über eine auffällige Häufung von Malignomen in der Familie: Die Mutter hatte Gebärmutterkrebs, Vater und Großvater jeweils Magenkrebs.

Einmal konnte die Malignomerkrankung der Großeltern nicht geklärt werden.

Bezüglich der Konstitution bzw. des Body-Mass-Index bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen: Der BMI (kg/m^2) war zum Zeitpunkt der Operation bei 23,2 (Kontrollen) bzw. 26,4 (Fälle). Ein erheblicher Gewichtsverlust (>15%) in den letzten 6-12 Monaten vor der Gewebeentnahme wurde von allen Patientinnen verneint, auch von der bereits ein Jahr zuvor operierten Karzinompatientin.

Eine deutliche Differenz zwischen beiden Gruppen gab es hinsichtlich der Häufigkeit des Nikotinkonsums, welcher in der Fallgruppe von einer von neun (=11%) und in der Kontrollgruppe von fünf von sieben (=71%) der Patientinnen angegeben wurde.

Das Ernährungsverhalten wurde anhand von sechs Fragen in die Kategorien "konventionell" und "biologisch/vegetarisch" eingestuft. Dabei wurden Parameter wie Alkoholkonsum, Einkaufsverhalten ("aus kontrolliert biologischem Anbau?"), überwiegender Verbrauch von Weiß- oder Vollkornbrot sowie Ernährungsgewohnheiten anhand des subjektiven Verbrauches von fetthaltigen Speisen (Margarine, Butter, Sahne, Schweinefleisch), proteinreichen Speisen (Joghurt, Quark, Käse, Eier), Fleischprodukten und Süßstoffen abgefragt. Auffallend war, dass in der Fallgruppe mit einem Anteil von 45% deutlich mehr Patientinnen als in der Kontrollgruppe (14%) angaben, sich biologisch oder vegetarisch zu ernähren. Vermutlich ist dieser Effekt auf eine intensivere Auseinandersetzung mit der Krankheit und/oder auf Strategien zur Krankheitsbewältigung zurückzuführen, da z.B. die beiden Patientinnen mit seit längerem bekannter Brustkrebs-Diagnose angaben, ihre Ernährung umgestellt zu haben.

Nach Aufklärung und Zustimmung durch die Patientinnen wurde von dem zur histopathologischen Aufarbeitung excidierten Gewebe ein Teil separiert. Diese Gewebeprobe wurde dann bei -18°C bis -22°C bis zur Analyse eingefroren.

5.2.1 Laboranalysen

Alle Analysen wurden in der Gemeinschaftspraxis für Laboratoriumsmedizin Dr. Hofmeister und Kollegen in Weiden durchgeführt.

Bestimmt wurden die Konzentrationen der chlorierten Kohlenwasserstoffe β -HCH, HCB, o,p-DDE + p,p-DDE, o,p-DDT + p,p-DDT, der Summe der Indikator-Kongenere PCB 28, 52, 101, 138, 153 und 180 (Numerierung der International Union of Pure and Applied Chemists IUPAC gemäß BALLSCHMITER UND ZELL 1980) sowie der Summe von Cis- und Trans-Permethrin und PCP im Gewebe.

Zur Qualitätssicherung führte die Praxis Richtigkeitskontrollen mit folgendem, z.T. zertifiziertem Kontrollmaterial durch:

- Organochlorine Pesticides in Pork Fat CRM 430 (zertifiziert) verwendet ab Gelchromatografie (DJORDJEVIC ET AL. 1994)
- Spiked Milk Powder CRM 187 von Promochem (zertifiziert) verwendet ab Soxhlet-Extraktion
- Olivenöl mit Gehalt an Organochlorverbindungen und PCB von Promochem (nicht zertifiziert) verwendet ab Gelchromatografie

Außerdem nimmt das Labor erfolgreich an den Ringversuchen der Deutschen Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin Erlangen teil und lässt eine externe Qualitätssicherung gemäß den Technischen Regeln Gefahrstoffe (TRGS) 410 durchführen.

Die Bestimmungsmethoden wurden im Detail bereits beschrieben (DJORDJEVIC ET AL. 1994, ARCHIBEQUE-ENGLE ET AL. 1996).

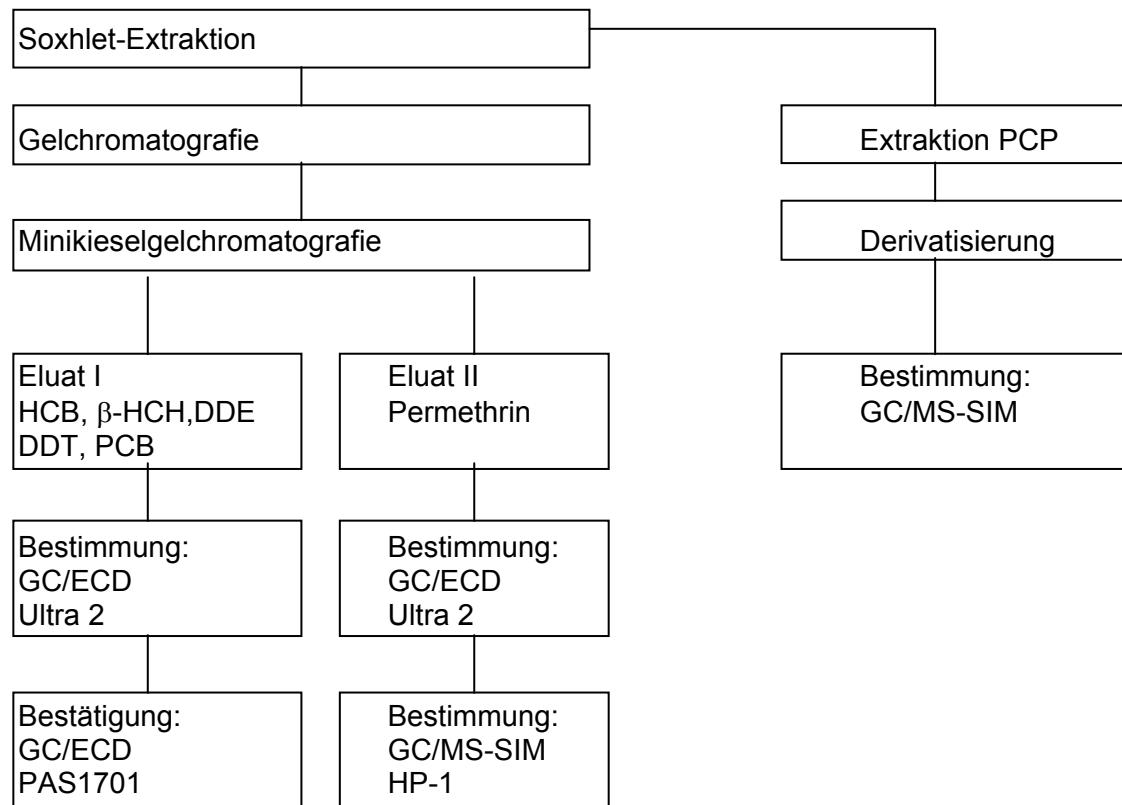
Bestimmung der Organochlorverbindungen, PCB und Pyrethroide

Prinzipiell wird das Fett der Proben einschließlich der PCBs, Organochlorverbindungen und Pyrethroide mit Petroläther extrahiert und gravimetrisch bestimmt. Das Fett wird in Essigsäure-Ethylester/Cyclohexan (1:1) gelöst. Durch Gelchromatografie an Polystyrolgel Bio Beads SX3 werden die gesuchten Substanzen mit Essigsäure-Ethylester/Cyclohexan (1:1) als Elutionsmittel von höhermolekularen Probeninhaltsstoffen (u.a. Fett) abgetrennt. Durch Kieselgel-Säulen-Chromatografie wird der Extrakt weiter gereinigt, wobei mit zwei verschiedenen Elutionsmitteln zwei Fraktionen erhalten werden. Die erste Fraktion enthält die PCBs und schwerflüchtigen Chlorkohlenwasserstoffe (SCKW), die zweite Fraktion das Pyrethroid Permethrin. Nach Zugabe des internen Standards Mirex werden die Substanzen gaschromatografisch getrennt und mit dem Elektroneneinfang (EC)-Detektor nachgewiesen. Es wird mit interner Standardmethode nicht über das Gesamtverfahren, sondern in Einzelschritten kalibriert. Bei der Berechnung der Analysenwerte wird die Wiederfindung ab dem Verfahrensschritt GPC berücksichtigt.

Bestimmung von Pentachlorphenol

Nach Extraktion, gravimetrischer Bestimmung und Lösung des Fetts in Essigsäure-Ethylester/Cyclohexan (1:1) wird ein Aliquot mit dem internen Standard (13-C6-Pentachlorphenol) versetzt. Nach Extraktion in eine wässrige, alkalische Phase wird PCP mit Essigsäure-Anhydrid zum Acetat derivatisiert. Das Acetat wird mit Hexan extrahiert und kapillargaschromatografisch mit massenselektiver Detektion im single-ion-monitoring-Modus (SIM-Modus) bestimmt. Es wird über das Gesamtverfahren (ohne Extraktion) mit interner Standardmethode kalibriert.

Übersichts-Schema zur Aufarbeitung:



Analysenschema zur Bestimmung von schwerflüchtigen Chlorkohlenwasserstoffen im Gewebe:

Probenvorbereitung:

Die Probe wird mit einem Ultra-Turrax zerkleinert und homogenisiert. Etwa 10 g Gewebe werden in einem Becherglas eingewogen. Die Probe wird in einen Mörser gegeben und mit ca. 40 g Natriumsulfat und 10 g Seesand intensiv zu einem trockenen Mahlgut verrieben. Das Mahlgut wird quantitativ in eine Soxhlet-Hülse überführt. Mörser, Pistill und Becherglas werden mit einem Wattebausch, der mit Petroläther getränkt ist, abgewischt. Der Wattebausch wird in den Faltenfilter gelegt, welcher danach verschlossen in den Soxhlet-Aufsatz gegeben wird.

Soxhlet-Extraktion:

Ein 250 ml Rundkolben mit ca. fünf Siedeperlen (Glas) wird 30 min im Trockenschrank auf 105°C erhitzt und nach dem Abkühlen gewogen. Das Ausheizen wird bis zur Gewichtskonstanz wiederholt (0,01 g). Nachdem der ausgewogene Rundkolben mit 200 ml Petroläther gefüllt wurde, wird die Probe 6 h lang am Rückfluss extrahiert. Danach wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer bei ca. 50°C im schwachen Luftstrom bei geringem Unterdruck abgezogen und der Kolben gewogen. Dieser Vorgang wird ebenfalls bis zur Gewichtskonstanz wiederholt.

Gelchromatografie mit GC-Gerät HP 5890:

1. Säule Ultra 2

Säulenmaterial: fused silica

Länge: 25,00 m; I.D.: 0,32mm; Filmdicke: 0,52µm

Stationäre Phase: 5% Phenylmethylsilicon, cross linked, Handelsname Ultra 2 (HP)

Trägergas: Wasserstoff; Fluss: 1,7ml/min; Druck 37 kPa (5,5 psi)

Injektor: splitless

Säulenofen: Temperaturprogramm

1. Stufe: 50°C 1 min, 30°C/min, 190°C 0 min

2. Stufe: 3,6°C/min, 250°C 10 min

3. Stufe: 5,0°C/min, 270°C 10 min

Analysendauer: 46,3 min

2. Säule PAS 1701

Säulenmaterial: fused silica

Länge: 25,00 m; I.D.: 0,32mm; Filmdicke: 0,25µm

Stationäre Phase: 1701 Silicon, cross linked

Handelsname PAS 1701 (HP)

Trägergas: Wasserstoff; Fluss: 1,7ml/min; Druck 37 kPa (5,5 psi)

Injektor: splitless

Säulenofen: Temperaturprogramm

1. Stufe: 50°C 1 min, 30°C/min, 190°C 0 min

2. Stufe: 3,6°C/min, 250°C 10 min

Analysendauer: 32,2 min

Electron-capture-Detektion

Detektortyp: ECD Ni-63

Zusatzgas: Stickstoff, Fluss: 24ml/min

Temperatur 300°C

Chromatografische Daten

Identifizierung

Die Organochlorverbindungen in der Probe werden identifiziert, indem die Retentionszeiten der jeweiligen Peaks in den Probengaschromatogrammen mit den unter denselben Bedingungen gemessenen Bezugslösungen verglichen werden. Dabei sollten möglichst auf zwei Kapillarsäulen unterschiedlicher Polarität bei den erwarteten substanzspezifischen Retentionszeiten jeweils übereinstimmende Peaks auftreten.

Zur Ableitung der Nachweigrenze wurde das kleinste noch auswertbare Signal der gaschromatografischen Messung herangezogen.

Die Nachweigrenzen lagen für β-HCH und PCP bei 5µg/kg Fett = 5ng/g Fett = 5ppb, für alle übrigen Substanzen bei 50µg/kg Fett = 50ng/g Fett = 50ppb. Die Darstellung der Messergebnisse erfolgt in µg/kg oder ppb.

Berechnung des Analysenwerts:

$$\text{Analysenwert ng/g} = \frac{M * V_M * V_R * V_{VG}}{WF * V_A * V_{IG} * A_F}$$

Dabei gilt:

Messvolumen V_M in ml

Volumen nach Reinigung V_R in ml

Volumen des Aliquots V_A	in ml
Auswaage Fett A_F	in g
Volumen vor GPC V_{VG}	in ml
Injectionsvolumen GPC V_{IG}	in ml
Wiederfindung WF	in % (mittels Integrator)

5.2.2 Statistische Analysen

Die statistischen Berechnungen wurden durchgeführt mit SPSS 11.0 für Windows und MS Excel.

Zur Datenbeschreibung erfolgt nachfolgend die Angabe des arithmetischen und geometrischen Mittels nach folgender Formel:

Ist $a = (a_1; \dots, a_n)$ ein n -Tupel reeller Zahlen, dann nennt man

$A_n(a) = 1/n (a_1 + a_2 + \dots + a_n)$ das arithmetische Mittel
und

$G(a_i) = \sqrt[n]{a_1 \cdot a_2 \cdot a_3 \dots a_n}$ das geometrische Mittel.

Das geometrische Mittel ist also die n te Wurzel aus dem Produkt der n Werte (BRONSTEIN & SEMENDJAJEW 1987). Das geometrische Mittel wird zur Datenbeschreibung in mehreren publizierten Fall-Kontroll-Studien benutzt, in denen schiefe Verteilungen anzutreffen sind (GÜTTES ET AL. 1998; STELLMAN ET AL. 2000).

Die Berechnung der Signifikanzen erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. Dabei handelt es sich um einen nicht-parametrischen Test für unabhängige Stichproben. Dieser Test wurde gewählt, da die Stichprobengröße sehr klein ist.

Bei der Benennung von Signifikanzen wurden folgende Bezeichnungen verwendet:

- $p < 0,001$ hoch signifikant
- $p < 0,01$ signifikant
- $p < 0,05$ schwach signifikant
- $0,05 < p < 0,1$ knapp nicht mehr signifikant
- $p > 0,1$ nicht signifikant.

Die Standardabweichung (SD) berechnet sich nach folgender Formel:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \mu)^2}$$

Die Varianz ist das Quadrat der Standardabweichung. Sie beschreibt die mittlere quadratische Abweichung aller Werte vom Erwartungswert bzw. Mittelwert einer Grundgesamtheit.

Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten erfolgte mit dem Computerprogramm SPSS Version 11.0. Die Angabe erfolgt als Korrelationskoeffizient nach Pearson nach folgender Formel:

$$r = \frac{\frac{1}{n-1} \cdot \sum_{i=1}^n (x_i \cdot \bar{x}) \cdot (y_i \cdot \bar{y})}{\sqrt{\frac{1}{n-1} \cdot \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \cdot \sqrt{\frac{1}{n-1} \cdot \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} = \frac{S_{xy}}{S_x \cdot S_y}$$

Dabei sind

- n = Anzahl der Fälle
x, y = die beiden Variablen
 S_x, S_y = Standardabweichungen
 S_{xy} = Kovarianz zwischen x und y.

In den Abbildungen erfolgt die Angabe des Bestimmtheitsmaßes R = Korrelationskoeffizient nach Pearson r^2 . Der Korrelationskoeffizient kann vom Betrag her nur Werte zwischen -1 und 1 annehmen, wobei ein Koeffizient von 0 angibt, dass kein linearer Zusammenhang zwischen den Variablen vorliegt, während ein Koeffizient von 1 einen perfekten linearen Zusammenhang kennzeichnet. Für die Interpretation des Korrelationskoeffizienten und die daraus abzuleitenden Schlüsse auf die Stärke des Zusammenhangs kann keine allgemeine Anleitung gegeben werden. Allgemein gültig ist jedoch die Tatsache, dass ein Zusammenhang umso stärker ist, je größer der Betrag des Korrelationskoeffizienten ausfällt.

Bei der Benennung von Korrelationen wurden folgende Bezeichnungen verwendet:

Korrelationskoeffizient 0 bis 0,2	sehr schwache Korrelation
Korrelationskoeffizient 0,2 bis 0,4	schwache Korrelation
Korrelationskoeffizient 0,4 bis 0,6	mittlere Korrelation
Korrelationskoeffizient 0,6 bis 0,8	starke Korrelation
Korrelationskoeffizient 0,8 bis unter 1	sehr starke Korrelation

In einigen Abbildungen wird in den Scatterplots eine lineare Regression durchgeführt und eine Trendlinie abgebildet. Die Berechnung der linearen Regression erfolgt mit SPSS nach der Methode der kleinsten Quadrate.

5.3 Ergebnisse

Der Fettgehalt aller Proben schwankte zwischen 3% und 87%. Die niedrigsten Werte wurden mit 3,3% und 8,2% bei gutartigen Veränderungen und jungen Patientinnen gemessen (Fibroadenom, Pat. 19 Jahre und Mastopathie, Pat. 50 Jahre). Bei der Fallgruppe lag der Fettgehalt bei minimal 21%. Die Mittelwerte des Fettgehalts lagen in der Kontrollgruppe bei 47%, in der Fallgruppe bei 55%.

Die folgende Abbildung zeigt das Alter der Patientinnen aufgetragen gegen den Fettgehalt der Proben. Dabei zeigt sich nach obiger Definition eine schwache, nicht signifikante Korrelation zu höheren Fettgehalten der Proben mit höherem Lebensalter:

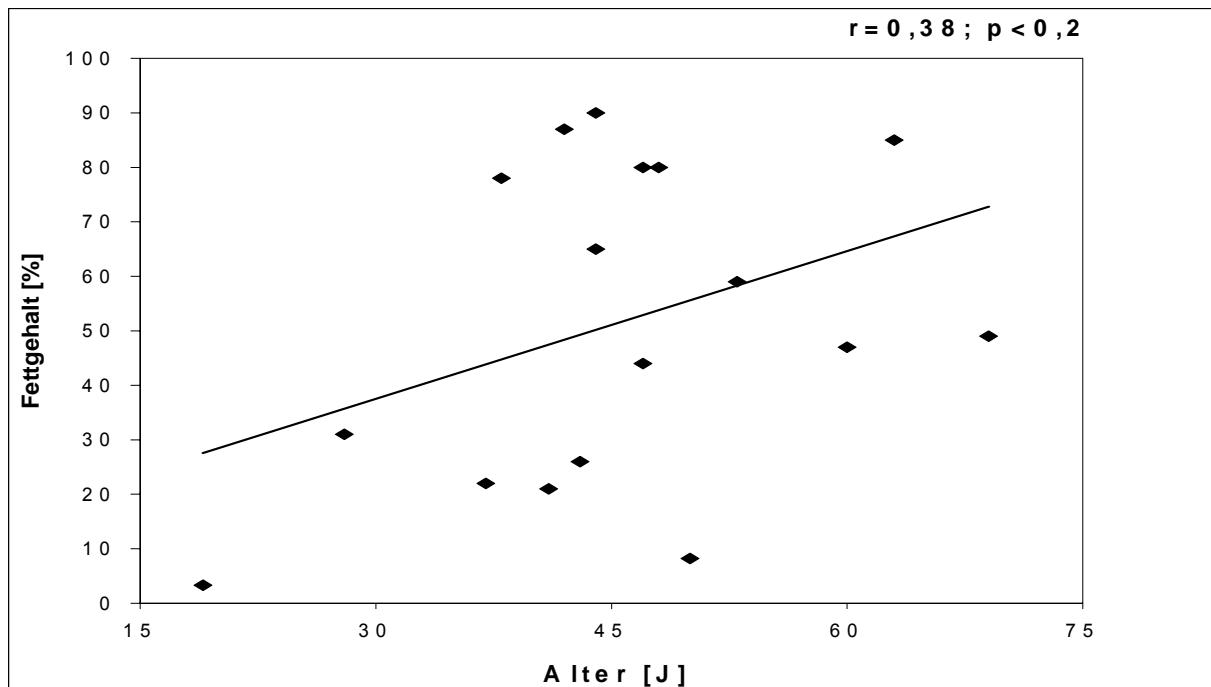


Abbildung 10: Korrelation zwischen Fettgehalt der Proben und Alter der Patientinnen

Der Fettgehalt der Mamma nimmt wegen der Involutio von Drüsen- und Bindegewebe mit dem Alter, insbesondere nach der Menopause, zu (KAUFMANN ET AL. 2002).

Analysenergebnisse

Alle Brustgewebeproben enthielten messbare Rückstände der chlorierten Kohlenwasserstoffe β -HCH, DDE sowie der Indikator-PCB-Kongenere Nr. 28, 52, 101, 138, 153 und 180. Cis- und Trans-Permethrin konnten in keiner der 17 Gewebeproben oberhalb der Nachweisgrenze von 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Fett detektiert werden.

Messbare Rückstände von DDT wurden in 88% aller Proben festgestellt; bei jeweils einer Patientin der Fall- und Kontrollgruppe konnte DDT nicht über der Nachweisgrenze von 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nachgewiesen werden: Beide Patientinnen, 41 und 47 Jahre alt, hatten auch die niedrigsten DDE-Konzentrationen der jeweiligen Gruppe: 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DDE in der Kontrollgruppe, 210 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in der Fallgruppe.

Der Nachweis von HCB gelang bei 94% der Proben, nur bei der mit 19 Jahren jüngsten Patientin lag HCB nicht über der Messgrenze von 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Fett.

Bei zwei Proben der Kontrollgruppe reichte das vorliegende Material nicht für eine Bestimmung von PCP aus; in allen anderen Gewebeproben konnte PCP über der Nachweisgrenze von 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Fett nachgewiesen werden.

Da die Gehalte von chlorierten Kohlenwasserstoffen in menschlichen Gewebeproben erfahrungsgemäß nicht normalverteilt, sondern rechtsschief verteilt sind (GÜTTES ET AL. 1998), erfolgt zur ergänzenden Datenbeschreibung nachfolgend in Tabelle 12 die Angabe von Minimal- und Maximalwerten, Median, arithmetischem und geometrischem Mittel mit Standardabweichung (SD):

Tabelle 12: Konzentrationen der Organochlorverbindungen im Brustgewebe der Fall- und Kontrollgruppe

Substanz	Wert	Fallgruppe n = 9	Kontrollgruppe n = 7
HCB	Arithmetisches Mittel ± SD	794 ± 596	561 ± 394
	Median	480	530
	Geometrisches Mittel	604	400
	Range	134 - 1 900	50 - 1 090
β-HCH	Arithmetisches Mittel ± SD	91 ± 70	263 ± 502
	Median	55	78
	Geometrisches Mittel	68	108
	Range	29 - 202	40 - 1 400
DDE	Arithmetisches Mittel ± SD	1 134 ± 2 060	666 ± 556
	Median	440	558
	Geometrisches Mittel	555	488
	Range	210 - 6 600	100 - 1 800
DDT	Arithmetisches Mittel ± SD	140 ± 76	175 ± 176
	Median	110	84
	Geometrisches Mittel	122	122
	Range	< 50 - 250	< 50 - 510
PCB	Arithmetisches Mittel ± SD	878 ± 237	855 ± 519
	Median	894	782
	Geometrisches Mittel	848	760
	Range	550 - 1 200	450 - 1 970
PCP	Arithmetisches Mittel ± SD	24 ± 24	36 ± 35 (n=5)
	Median	15	25 (n=5)
	Geometrisches Mittel	17	25 (n=5)
	Range	7 - 80	6 - 95 (n=5)

Angaben in µg/kg Fett = ppb

In der nachfolgenden Tabelle 13 sind die prozentualen Anteile aller im Brustgewebe gefundenen chlororganischen Substanzen aufgeführt:

Tabelle 13: Prozentuale Verteilung der mittleren Konzentrationen chlorierter Kohlenwasserstoffe im malignen und benignen Brustgewebe

Substanz	Malignes Brustgewebe (%)	Benignes Brustgewebe (%)
HCB	27	21
β-HCH	3	6
DDE	25	26
DDT	6	6
PCB	38	40
PCP	1	1

Angaben als geometrische Mittelwerte

Diese prozentuale Verteilung der einzelnen Substanzen zeigt nur für HCB und β -HCH relevante Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe.

Stoffspezifische Ergebnisdarstellung

Statistisch signifikante Konzentrationsunterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe konnten für keine Substanz festgestellt werden.

Allerdings waren bei der Bestimmung der PCBs das arithmetische und geometrische Mittel und der Median in der Fallgruppe höher als in der Kontrollgruppe und somit ein vermutlich auf Grund der geringen Stichprobengröße nicht signifikanter Trend zu erkennen.

Bei PCP und β -HCH waren alle drei Parameter Median, arithmetisches und geometrisches Mittel in der Kontrollgruppe höher als in der Fallgruppe. Bei den übrigen Substanzen war auf Grund der Streuung der Messwerte kein Trend festzustellen. In den Abbildungen 10 und 11 sind die arithmetischen Mittelwerte und Mediane der Konzentrationen der PCBs und von β -HCH in den Brustgewebeproben der Patientinnen der Fall- und Kontrollgruppe gegenübergestellt:

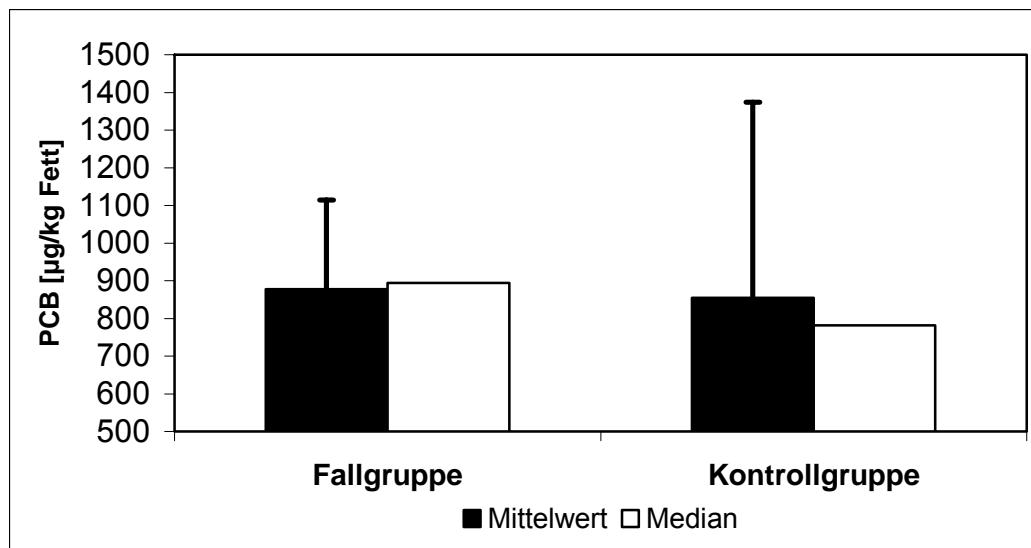


Abbildung 11: PCB-Konzentrationen in Fall- und Kontrollgruppe

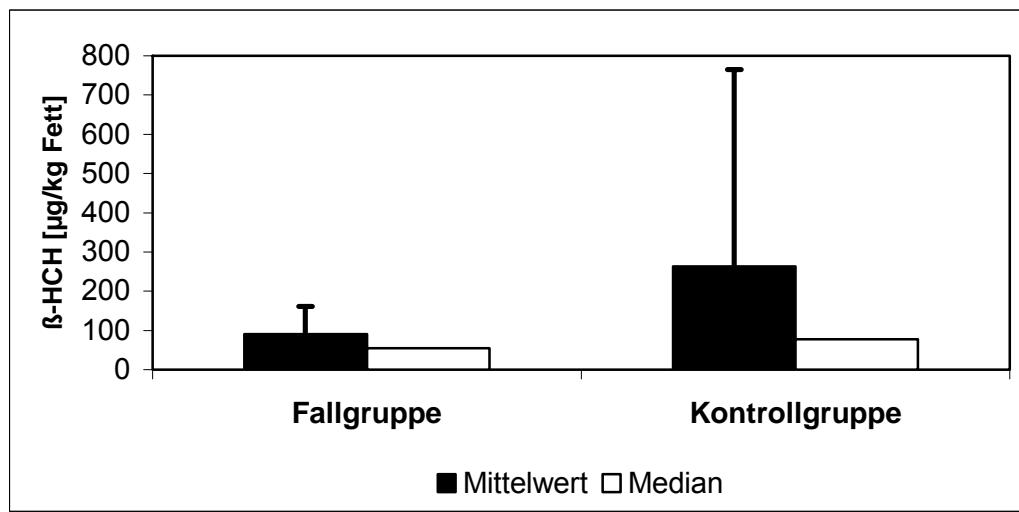


Abbildung 12: β -HCH-Konzentrationen in Fall- und Kontrollgruppe

Dies ist nach hiesiger Kenntnis die erste Studie, welche im malignen und benignen Mammagewebe Konzentrationen von **PCP** bestimmt hat.

Dabei wurde im Karzinomgewebe mit 24 µg/kg Fett im Mittel eine deutlich niedrigere Konzentration als im benignen Brustgewebe mit 36 µg/kg Fett gemessen. Auch der Vergleich der Medianwerte und der geometrischen Mittel zeigt eine höhere Konzentration in der Kontrollgruppe. Die Bestimmung der PCP-Konzentrationen konnte wegen zu geringem Biopsiematerial nur bei 14 Patientinnen durchgeführt werden. Auch wegen dieser geringen Probandenzahl wurde kein Signifikanzniveau erreicht.

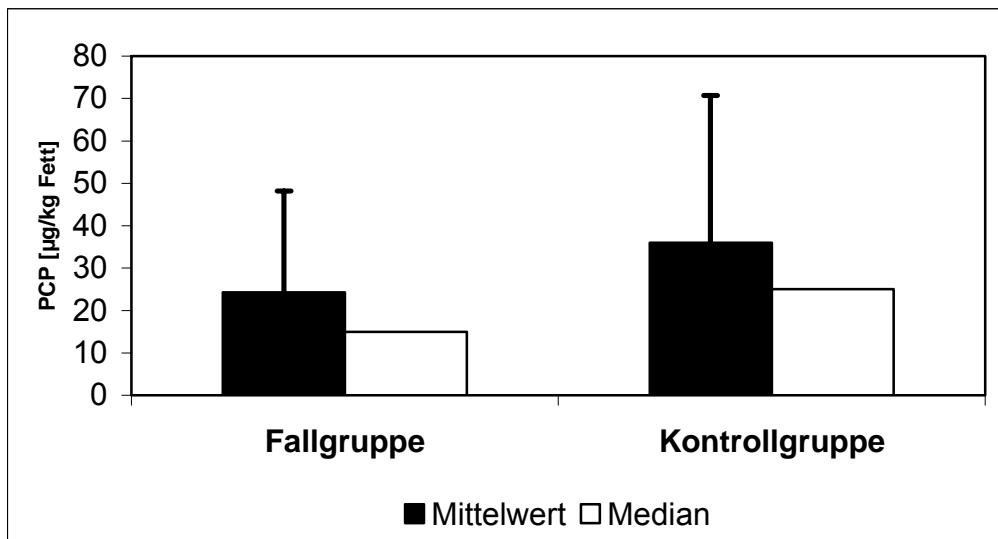


Abbildung 13: PCP-Konzentrationen in Fall- und Kontrollgruppe

Die von uns gemessenen **HCB**-Konzentrationen sind nach hiesiger Kenntnis die höchsten, die bisher im Brustgewebe festgestellt wurden. Signifikante Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe konnten nicht gefunden werden:

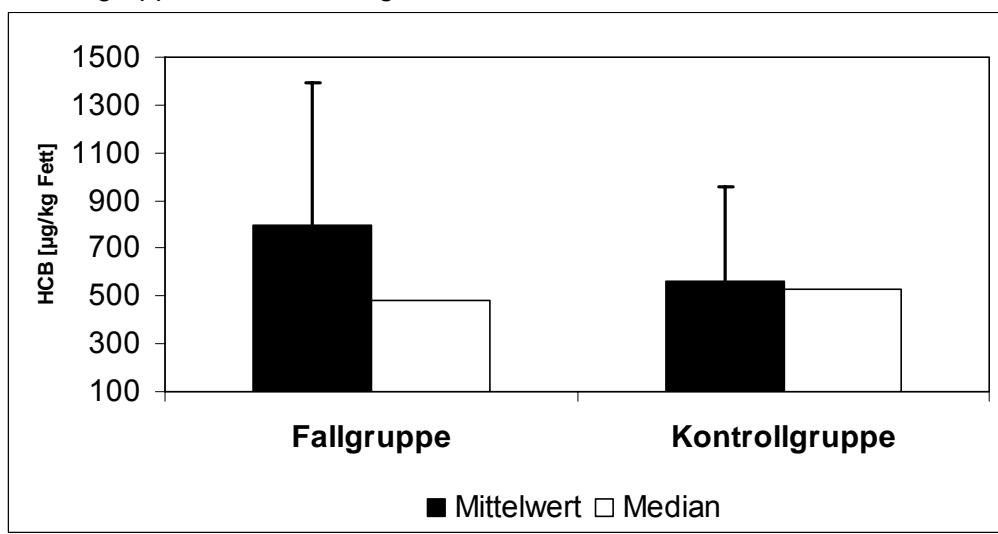


Abbildung 14: HCB-Konzentrationen in Fall- und Kontrollgruppe

Bei den **DDE**- und **DDT**-Konzentrationen fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe. Die einzelnen Werte zeigt nachfolgende Tabelle 14:

Tabelle 14: DDE- und DDT-Konzentrationen pro Patientin und Anteil von DDE an der Gesamtkonzentration von DDE und DDT

		DDE	DDT	Summe	DDE-Anteil
Kontrollgruppe					
	Patientin 1	1 800	510	2 310	78%
	Patientin 2	264	70	334	79%
	Patientin 3	481	84	565	85%
	Patientin 4	600	80	680	88%
	Patientin 5	100	50	150	67%
	Patientin 6	558	99	657	85%
	Patientin 7	860	330	1 190	72%
	Mittelwerte ± SD	666 ± 556	175 ± 176	841	79%
Fallgruppe					
	Patientin 8	660	180	840	79%
	Patientin 9	210	50	260	81%
	Patientin 10	356	94	450	79%
	Patientin 11	6 600	171	6 771	97%
	Patientin 12	258	91	349	74%
	Patientin 13	800	250	1 050	76%
	Patientin 14	280	66	346	81%
	Patientin 15	440	110	550	80%
	Patientin 16	600	250	850	71%
	Mittelwerte ± SD	1 134 ± 2 060	140 ± 76	1 274	80%

Angaben in µg/kg Fett

Der Anteil von DDE an der Gesamt-DDT-Konzentration lag in der Fallgruppe bei durchschnittlich 79%, in der Kontrollgruppe bei 80%. Diese Ergebnisse stimmen gut mit Literaturangaben überein, wonach etwa 80% aller DDT-Metaboliten als DDE vorliegen (KUTZ ET AL. 1991, SAGUNSKI & PERGER 1994).

Eine signifikante Korrelation zwischen DDT und DDE bestand weder bei Betrachtung der Gesamtmenge noch bei Betrachtung von Fall- und Kontrollgruppe getrennt.

Permethrin konnte in keiner der untersuchten Proben oberhalb der Nachweigrenze von 50 µg/kg Fett gefunden werden. Anamnestisch ergab sich bei keiner Patientin ein Anhaltpunkt für eine kürzlich stattgehabte Pyrethroid-Exposition.

Da sich die Gehalte an chlorierten Kohlenwasserstoffen nicht signifikant zwischen Fall- und Kontrollgruppe unterschieden, wurden die Werte des Gesamtkollektivs für Korrelationsanalysen verwendet.

Hier zeigte sich eine hoch signifikante, starke Korrelation ($r=0,79$; $p<0,001$) zwischen den Konzentrationen von β -HCH und DDT im Gesamtkollektiv. Dies wird nach hiesiger Kenntnis in dieser Studie erstmals beschrieben:

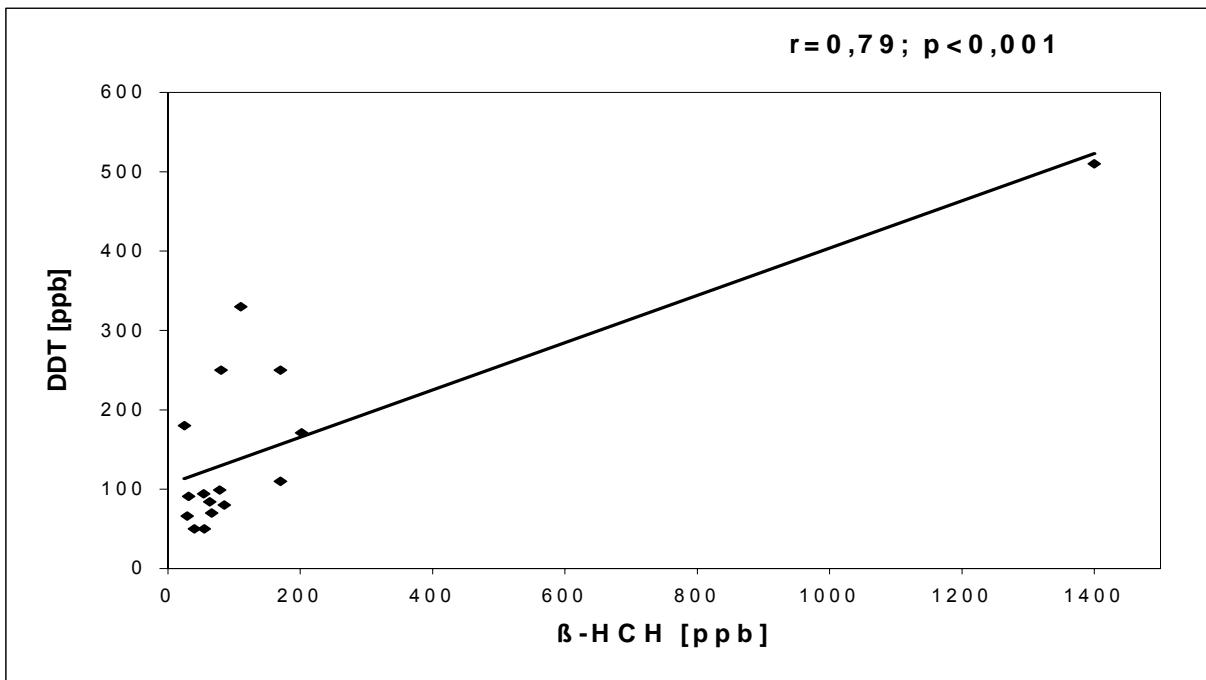


Abbildung 15: Korrelation zwischen β -HCH- und DDT-Konzentration im Gesamtkollektiv (n=16)

Wenn der überdurchschnittliche β -HCH-und DDE-Wert („Ausreißer“) nicht berücksichtigt wird, bleibt die Korrelation zwischen β -HCH und DDT noch schwach signifikant ($r=0,45$; $p<0,05$):

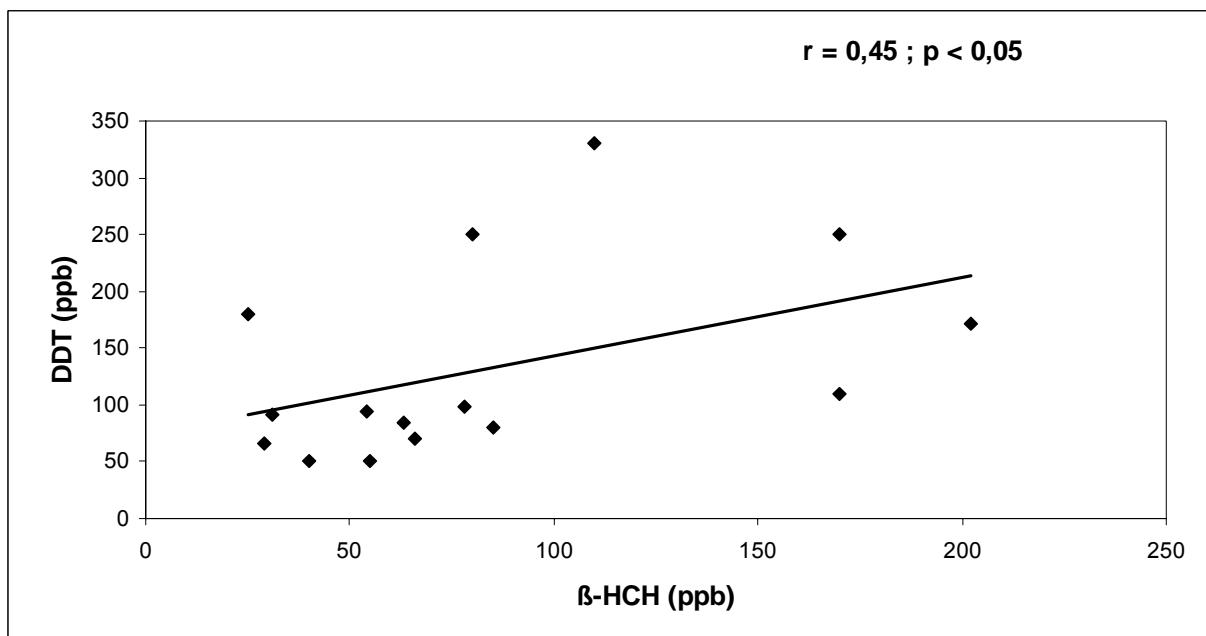


Abbildung 16: Korrelation zwischen β -HCH- und DDT-Konzentration im Gesamtkollektiv ohne „Ausreißer“ (n=15)

Die Anzahl der Geburten korreliert signifikant negativ mit dem Gehalt an DDT ($r=-0,72$; $p<0,01$), nicht jedoch mit dem Gehalt an DDE:

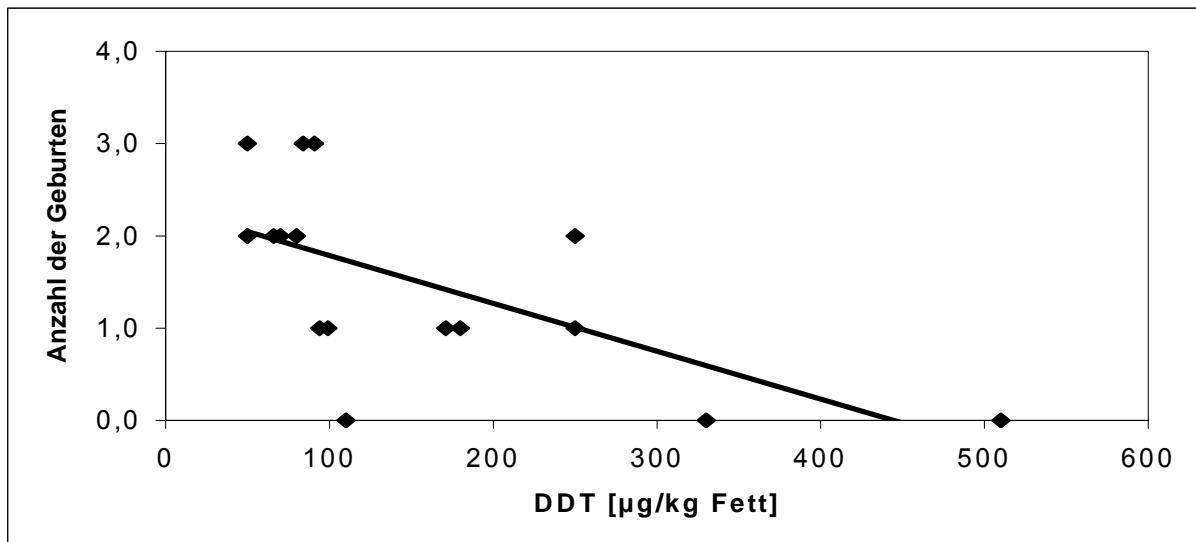


Abbildung 17: Korrelation zwischen Anzahl der Geburten und DDT-Konzentration

Die PCP-Konzentrationen des Gesamtkollektivs korrelieren schwach signifikant negativ mit dem Fettgehalt der Probe ($r = -0,65$; $p < 0,05$).

Alter

Für einzelne Substanzen zeigt sich in dieser Studie ein Trend zu höheren Konzentrationen mit höherem Alter, am deutlichsten und signifikant bei den HCB-Konzentrationen der Karzinompatientinnen ($r=0,69$; $p<0,01$), weiterhin schwach signifikant für HCB im Gesamt-kollektiv ($r=0,60$; $p<0,05$) und für die Summe der PCB ($r=0,50$; $p<0,05$). β -HCH korreliert dagegen schwach negativ mit dem Alter der Patientinnen ($r=-0,54$; $p<0,05$):

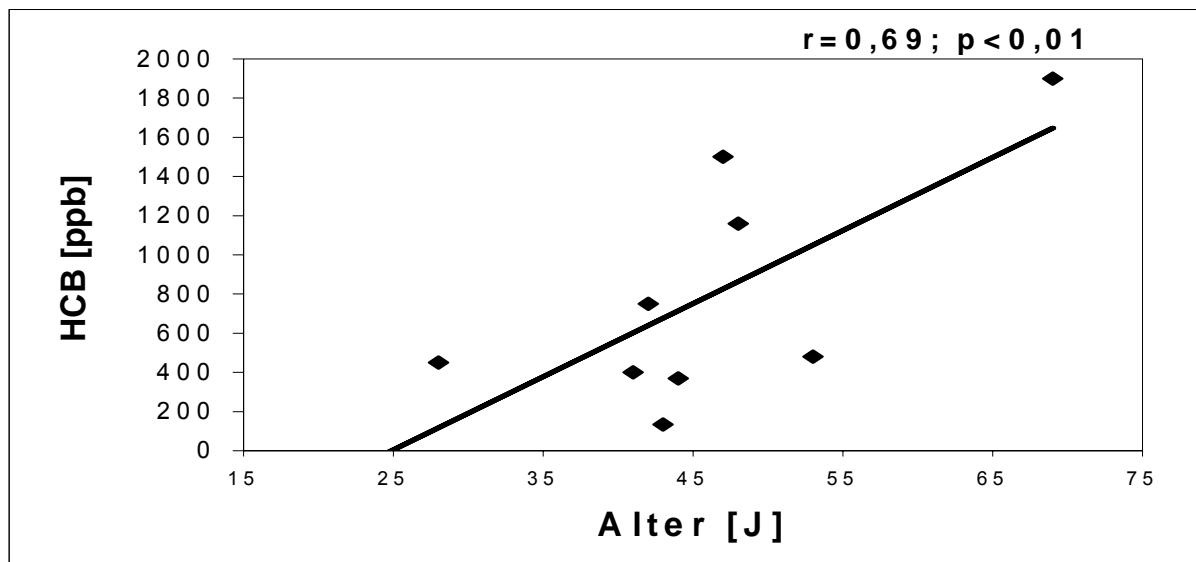


Abbildung 18: Korrelation zwischen HCB-Konzentration und Alter der Karzinompatientinnen

Ernährung/BMI

Die von den Patientinnen angegebene Ernährungsweise, die bei zwölf Patientinnen als konventionell und bei fünf als biologisch/vegetarisch umschrieben wurde, korrelierte nicht mit dem Gehalt an einzelnen Organochlorverbindungen, auch bei getrennter Betrachtung von Fall- und Kontrollgruppe.

Auch fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen anderen Parametern und der Ernährung. Beim Vergleich aller Proben mit dem BMI ergab sich nur für HCB ein knapp nicht mehr signifikanter Trend zu höheren Konzentrationen bei höherem BMI ($r=0,48$; $p=0,06$), welchen folgende Abbildung zeigt:

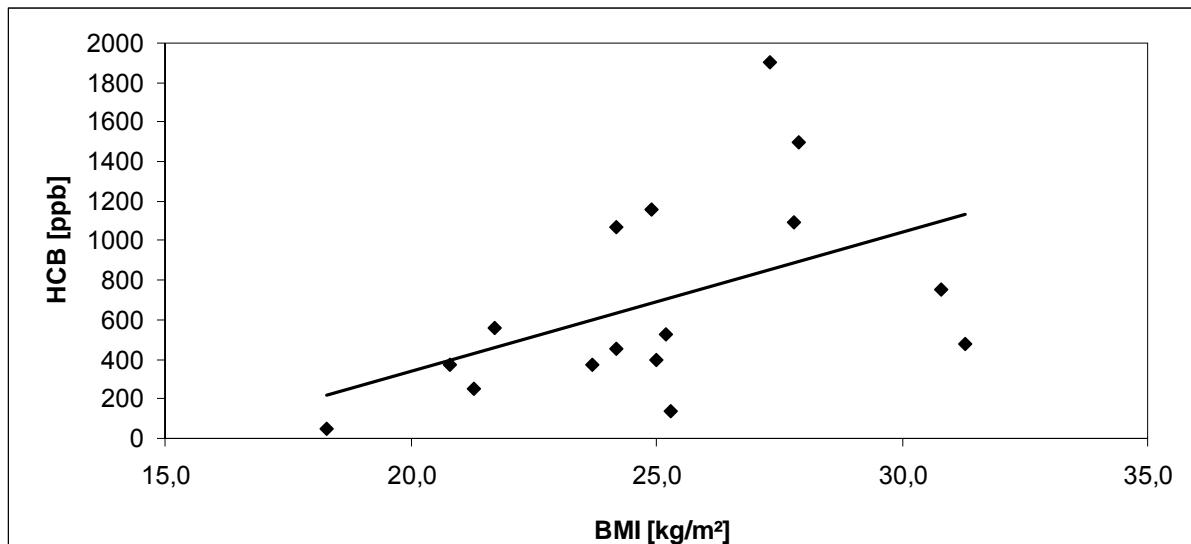


Abbildung 19: Korrelation zwischen HCB-Gehalt und BMI

Im Folgenden möchte ich auf Grund der geringen Stichprobengröße die Ergebnisse einiger Patientinnen in Einzelfalldarstellungen näher erläutern und dabei anamnestische Hinweise für deren Belastung interpretieren.

5.4 Einzelfalldarstellungen

Falldarstellung 1

Bei einer von der Studie ausgeschlossenen 63jährigen Rumäniendeutschen mit Fibroadenom wurden sehr hohe Konzentrationen mehrerer Organochlorverbindungen gemessen:

Tabelle 15: Gehalte an Organochlorverbindungen einer Patientin aus Rumänien verglichen mit den arithmetischen Mittelwerten der Kontrollgruppe

Substanz	Patientin M.P. (63 J.)	Kontrollgruppe (mittl. Alter 42 J.)	Faktor (einfach)
DDE	23 000	440	52
DDT	4 700	110	43
β -HCH	8 200	263	31
HCB	50	561	0,09

Angaben in $\mu\text{g}/\text{kg}$ Fett = ppb

Eine Kontamination am Arbeitsplatz erscheint unwahrscheinlich, da die Patientin in Rumänien über Jahre im Spielzeugversand gearbeitet hat. Anamnestisch scheidet auch eine Fabrik in Wohnortnähe als Ursache dieser hohen Konzentrationen aus. Da in einigen Ländern des ehemaligen Ostblocks der Gebrauch von DDT und anderen Organochlorverbindungen erst in den 90er Jahren verboten wurde bzw. noch heute üblich ist (GOMEZ-CATALAN ET AL. 1993, SAGUNSKI & PERGER 1994, SEIDEL 1996), ist am ehesten von einer hohen Hintergrundbelastung, d.h. vor allem der konsumierten Lebensmittel mit Rückständen von DDT und anderen Pestiziden, als Quelle dieser Exposition auszugehen. Bekanntlich ist auch die Belastung von Einwohnern der neuen Bundesländer mit DDE etwa viermal so hoch wie in den alten Bundesländern (KOMMISSION 2003). Eine höhere Konzentration im Fettgewebe der Mamma von Patientinnen mit oder ohne Mammakarzinom aus den Ländern des ehemaligen Ostblocks wird bisher in der Literatur nicht berichtet. Hier sind weitere Untersuchungen indiziert, um diesen scheinbar stärker exponierten Personenkreis zu untersuchen. Um mehr über den Einfluss höherer Konzentrationen von Organochlorverbindungen im Blut auf das Brustkrebsrisiko zu erfahren, wurde von SCHECTER ET AL. (1997) eine kleine Studie in Vietnam an stärker exponierten Personen durchgeführt, da dort Insektizide wie DDT zum Schutz vor Mosquitos häufig und in großen Mengen verwendet wurden; die im Serum gemessenen Spiegel von p,p-DDE der Kontrollgruppe lagen dementsprechend bei durchschnittlich 16,7 ng/ml, verglichen mit 7,7 ng/ml in der Studie von WOLFF ET AL. (1993). Dabei wurde kein Anstieg des relativen Risikos mit zunehmenden Serum-Konzentrationen von DDE und DDT beobachtet, auch nach Berücksichtigung der wichtigsten Risikofaktoren für das Mammakarzinom wie Alter bei Eintritt der Menarche, Schwangerschaften, Stillzeit und Körperfektgewicht (SCHECTER ET AL. 1997).

Dieses Ergebnis wird auch bestätigt durch den fehlenden Zusammenhang von noch höheren DDE-Serumspiegeln und dem Brustkrebsrisiko in der Studie von KRIEGER ET AL. (1994a). Studien aus Südamerika, wo DDT noch im Einsatz ist, ergaben widersprüchliche Ergebnisse: Während bei der ersten Studie aus Mexico City keine Korrelation zwischen DDE-Serumspiegeln und Brustkrebs gefunden wurde (LOPEZ-CARRILLO ET AL. 1997), zeigte sich bei der zweiten Studie für die höchsten DDE-Gehalte ein mehr als dreifach erhöhtes Brustkrebsrisiko (ROMIEU ET AL. 2000). Eine brasilianische Studie von MENDONCA ET AL. (1999) zeigte keine Risikoerhöhung mit steigenden DDE-Serumspiegeln, während aus Kolumbien ein zweifach erhöhtes Brustkrebsrisiko für die Frauen mit den höchsten DDE-Serumspiegeln berichtet wurde (OLAYA-CONTRERAS ET AL. 1998).

Falldarstellung 2

Auffallend bei der Betrachtung der Einzelwerte sind die Gehalte von β -HCH, DDT und DDE im Adenomgewebe einer 19jährigen Patientin, die mit einer β -HCH Konzentration von 1 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ das arithmetische Mittel der Kontrollgruppe von 263 $\mu\text{g}/\text{kg}$ um den Faktor 5,3 übersteigt; auch die mittlere β -HCH-Konzentration der Fallgruppe liegt mit 91 $\mu\text{g}/\text{kg}$ noch erheblich darunter. Bei dieser Patientin wurden ebenfalls höhere DDE- und DDT-Konzentrationen als bei den anderen Patientinnen der Kontrollgruppe gemessen:

$$\begin{array}{llll} \text{DDT: } 1\,800 & \text{vs. } & 558 \mu\text{g}/\text{kg} (\text{Median Kontrollgruppe}) & = \text{Faktor } 3,2 \\ \text{DDE: } 510 & \text{vs. } & 84 \mu\text{g}/\text{kg} (\text{Median Kontrollgruppe}) & = \text{Faktor } 6,1 \end{array}$$

Der Fettgehalt der Probe hingegen betrug nur 3,3%. Die Wahrscheinlichkeit eines Messfehlers im Labor wegen des niedrigen Fettgehalts wurde durch Doppelmessung minimiert. Dennoch liegt es nahe, in der Fettadjustierung der Messwerte den Grund für diese Ausreißer zu suchen.

Eine andere Quelle für diese altersuntypische Kontamination konnte anamnestisch nicht eruiert werden. Die Patientin arbeitet nicht in der Landwirtschaft; ihr Wohnort mit 900 Einwohnern liegt inmitten des Gäubodens und ist sehr landwirtschaftlich geprägt. Eine spezifische, fettreiche Ernährung oder häufiger Fast-Food-Konsum wurden verneit. Die Patientin rauchte nicht, war jedoch in der Arbeit gegenüber Nikotin passiv exponiert. Sie war Nullipara und mit einem BMI von 18 sehr schlank. Weitere Analysen des häuslichen Umfelds, des Lebensstils und der Ernährung ergaben keine Hinweise für die Quelle dieser Belastung. Eventuell könnte eine Analyse der Konzentrationen im Fettgewebe von Familienangehörigen sinnvoll sein. Bei den bisher veröffentlichten sieben Studien über β -HCH im Mammagewebe (MUSSALO-RAUHAAMA ET AL. 1990, DEWAILLY ET AL. 1994, GÜTTES ET AL. 1998, ZHENG ET AL. 1999b, ARONSON ET AL. 2000, STELLMAN ET AL. 2000, WOOLCOTT ET AL. 2001) zeigte sich eine Altersabhängigkeit wie auch ein Rückgang der Konzentrationen seit den 70er Jahren. Zwischen 1970 und 1983 wird ein Median der β -HCH-Konzentration im Fettgewebe von US-Amerikanern von 140 ppb berichtet, ein Zehntel des Wertes der hier beschriebenen Patientin. Eine weitere Studie, die von verhältnismäßig hohen Konzentrationen an Organochlorverbindungen bei jungen Patientinnen berichtet, ist die aktuelle Arbeit von MATHUR ET AL. (2003) aus Indien: Dabei wurden in der zahlenmäßig kleinsten Gruppe (n=5) der 21-30jährigen Brustkrebspatientinnen die höchsten Konzentrationen an α -HCH (3,33 mg/l), γ -HCH (1,49 mg/l) und Aldrin (2,53 mg/l) und auch höhere DDE-Konzentrationen (0,85 mg/l) als bei den 31-40jährigen (n=49; 0,61 mg/l) und bei den 61-70jährigen (n=9; 0,73 mg/l) Brustkrebspatientinnen gemessen. Diese Beobachtung kann auf Grund der geringen Fallzahl auch Zufall sein. Die Autoren diskutierten, dass vermutlich der vermehrte Fleischverbrauch bei den jungen Patientinnen zu dieser Belastung geführt habe.

Falldarstellung 3

Die überdurchschnittlich hohe DDE-Konzentration von 6 600 μ g/kg Fett und ein DDE-Anteil von 97% an der Gesamt-DDT-Konzentration wurden bei einer 43jährigen Primipara mit invasivem-duktalem Mammakarzinom bestimmt, die zwölf Monate stillte, fast normgewichtig war (BMI 25,3 kg/m²) und auf Grund ihrer Angaben der Gruppe der sich konventionell ernährenden Patientinnen zugeordnet wurde. Nach Literaturangaben wird ein Prozentsatz von über 80% DDE am Gesamt-DDT vor allem bei kürzlich zurückliegender Exposition, insbesondere bei verspraytem DDT, beobachtet (SAGUNSKI & PERGER 1994, SCHECTER ET AL. 1997). Dafür fand sich eigen- und fremdanamnestisch kein Hinweis. Die Gehalte der übrigen Organochlorverbindungen waren bei dieser Patientin innerhalb der normalen Verteilung.

Falldarstellung 4

Bei einer 44jährigen Patientin dieser Studie mit invasivem-duktalem Mammakarzinom wurde simultan malignes, ER-positives und beniges Mammagewebe der kontralateralen Brust auf Rückstände untersucht. Dabei konnten keine signifikanten Konzentrationsunterschiede zwischen benignem und malignem Mammagewebe gefunden werden:

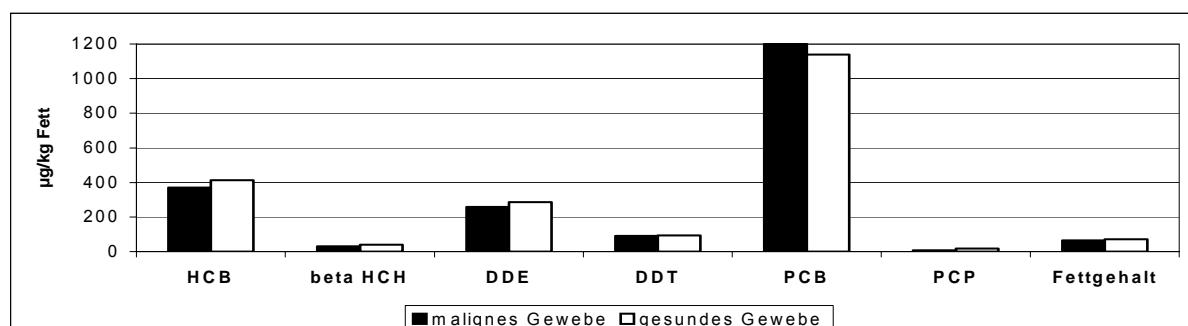


Abbildung 20: Vergleich zwischen gesundem und malignem Mammagewebe bei einer 44jährigen Patientin der Fallgruppe

Nach hiesiger Kenntnis existieren keine Studien, welche Hinweise für eine stärkere Akkumulation von Organochlorverbindungen im malignen Mammagewebe verglichen mit der kontralateralen gesunden Mamma ergeben.

Der Einfluss der Entnahmestelle auf die Gewebekonzentration wurde schon 1976 von WASSERMANN ET AL. in einer kleinen Pilotstudie (n=9 + 5 Autopsien) untersucht. Dabei wurde eine signifikant höhere Konzentration von p,p-DDT und Gesamt-PCB im Tumorgewebe verglichen mit dem umliegenden Fettgewebe gefunden. Dieses Ergebnis konnten GÜTTES und Mitarbeiter (1998) in der bisher einzigen deutschen Studie mit deutlich größeren Patientenzahlen (n=65) nicht bestätigen. Daher wurde in dieser Studie nicht differenziert, ob das für die chromatografische Analyse bestimmte Gewebe direktes Tumorgewebe war oder umliegendes Brustdrüsen- bzw. Fettgewebe. Mehrere Studien verwendeten in den Kontrollgruppen Fettgewebe aus dem Gesäß (VAN'T VEER ET AL. 1997) bzw. während chirurgischer Eingriffe wie Gallenblasen-, Hernien- oder Lipom-Operationen gewonnenes Gewebe (STELLMAN ET AL. 2000). STELLMAN und Kollegen (2000) berechneten die Odds Ratios einzeln für die Brustgewebe-Kontrollgruppe (n=250) und die Fettgewebe-Kontrollgruppe (n=73) und fanden keine wesentlichen Unterschiede. Daraus könnte abgeleitet werden, dass das Brustfettgewebe sich in der Akkumulation von Organochlorverbindungen nicht von anderem Fettgewebe unterscheidet.

5.5 Diskussion der Ergebnisse

Zweck dieser Studie war es, die Konzentrationen von chlorierten Kohlenwasserstoffen und Pyrethroiden im Brustgewebe von Mammakarzinopatientinnen und Patientinnen mit gutartigen Brusterkrankungen zu vergleichen. Nach hiesiger Kenntnis existiert zu diesem Themenkomplex nur eine Studie aus Deutschland (GÜTTES ET AL. 1998).

Neben den chlorierten Kohlenwasserstoffen HCB, β -HCH, DDE und DDT wurden erstmals auch das Holzschutzmittel PCP und das Insektizid Permethrin im Gewebe von malignen und benignen Mammaveränderungen gemessen. Permethrin wurde in keiner der 17 Proben nachgewiesen.

Von besonderem Interesse ist dabei, dass es sich bei der Mehrzahl der eingeschlossenen Patientinnen um Bewohner des Landkreises Straubing-Bogen handelt, der inmitten einer landwirtschaftlich intensiv genutzten Ackerbauregion, dem sog. Gäuboden, liegt. Von den im Teil II vorgestellten und diskutierten Studien befasste sich nur die Arbeit von MILLIKAN ET AL. (2000) an über 1 400 Frauen, darunter fast 750 Brustkrebspatientinnen im US-Bundesstaat Carolina, mit Patientinnen in intensiv landwirtschaftlich genutzten Gebieten. MILLIKAN ET AL. (2000) fanden nur für Subgruppen schwache Assoziationen zwischen dem individuellen Brustkrebsrisiko und den PCB- oder DDE-Konzentrationen im Plasma. Im Landkreis Straubing-Bogen wurden 1997 auf 28 082 ha Getreide angebaut, v.a. der spritzintensive Winterweizen auf 17 048 ha und Mais auf 9 357 ha (ETTL 1998). Es ist daher möglich, dass für Patientinnen der Fall- und Kontrollgruppe dieser Studie eine stärkere Exposition gegenüber Pestiziden bestand als für die Bevölkerung Deutschlands. Um diese Hypothese zu testen, müssten repräsentative Referenzwerte für Fettgewebe in Deutschland existieren. Diese gibt es jedoch nur für Vollblut (KOMMISSION 2003). Zwar existieren mehrere Arbeiten, die signifikante Korrelationen zwischen den Konzentrationen von Organochlorverbindungen in Fettgewebe und Serum gefunden haben (NEEDHAM ET AL. 1990, DEWAILLY ET AL. 1994b, STELLMAN ET AL. 1998, LOPEZ-CARRILLO ET AL. 1999, LONGNECKER ET AL. 2003), und auch WOLFF ET AL. (2000a) verglichen Serum- mit Fettgewebekonzentrationen von DDE und PCB; da es jedoch auch widersprüchliche Ergebnisse gibt (ARCHIBEQUE-ENGLE ET AL. 1997) und für seltener gemessene Rückstände wie β -HCH und HCB nur eine vergleichende Studie bekannt ist

(STELLMAN ET AL. 1998), verzichte ich auf die vergleichende Darstellung dieser Referenzwerte. Hinzu kommt, dass Referenzwerte für den in Frage kommenden Zeitraum 1993-95 nach hiesiger Kenntnis für Deutschland nicht existieren.

In diesem Zusammenhang möchte ich auf eine Studie an Inuit-Einwohnern von Grönland verweisen, bei welchen im Fettgewebe weltweit die höchsten Spiegel an Organochlorkörpern wie PCB, DDE, HCH, HCB und anderen Pestiziden nachgewiesen wurden, was vermutlich durch den hohen Verbrauch an Fisch bedingt ist (DEWAILLY ET AL. 1999). Diese Studie stützt die Vermutung, dass die Belastung mit Rückständen von persistenten Organochlorkörpern mehr durch die individuellen Ernährungsgewohnheiten als durch den regionalen Pestizideinsatz oder -verbrauch bedingt wird (MUSSALO-RAUHAAMA ET AL. 1984).

Beim Vergleich mit den etwa zum selben Zeitpunkt bestimmten Pestizid-Konzentrationen im Gewebe in der einzigen bisher publizierten Arbeit gleichen Designs aus Deutschland von GÜTTES ET AL. (1998) kann keine signifikante Differenz der Messwerte festgestellt werden, so dass die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientinnen vermutlich nicht stärker gegenüber Pestiziden exponiert waren als die Bevölkerung in Deutschland. Auch die Arbeiten aus den USA und Vietnam konnten keine höheren Organochlorkonzentrationen bei der Landbevölkerung verglichen mit Bewohnern der Städte belegen (WOLFF ET AL. 1993, SCHECTER ET AL. 1997, MILLIKAN ET AL. 2000).

Im Gegensatz zu vielen bisherigen deutschen Arbeiten über Zusammenhänge zwischen Biologika und Brustkrebs (BOCK 2001, KEIL 2002) wurde in der vorliegenden Studie die Exposition von Fall- und Kontrollpatientinnen nicht mittels Fragebogen oder Interviews geschätzt, sondern durch Messung der Konzentrationen im Fettgewebe bestimmt.

Unterschiede der mittleren Konzentrationen zwischen Fall- und Kontrollgruppe fanden sich nur bei der Summe der PCB-Indikatorkongenere Nr. 28, 52, 101, 138, 153 und 180, bei PCP und bei β -HCH. Diese statistisch nicht signifikanten Unterschiede werden nachfolgend diskutiert:

Bei den **PCBs** lagen arithmetisches und geometrisches Mittel und der Median in der Fallgruppe höher als in der Kontrollgruppe. Erhöhte Konzentrationen von PCB-Abkömmlingen im Fettgewebe der Karzinompatientinnen, die zu signifikanten Erhöhungen des Brustkrebsrisikos führten, werden in mehreren Arbeiten beschrieben: So für PCB 118 (GÜTTES ET AL. 1998, ARONSON ET AL. 2000) und 105 (ARONSON ET AL. 2000), bei postmenopausalen Fällen für PCB 170 und 180 (ARONSON ET AL. 2000), nicht signifikant für 183 (STELLMAN ET AL. 1998) und 153 (GÜTTES ET AL. 1998). Die größte Studie mit individueller Bestimmung der PCB-Abkömmlinge ergab keine Assoziation zum Brustkrebsrisiko (STELLMAN ET AL. 2000).

18 Studien befassten sich mit den Serum-PCB-Konzentrationen, nur fünf maßen die PCB-Abkömmlinge spezifisch (WARD ET AL. 2000, ZHENG ET AL. 2000, HOYER ET AL. 2000a, LADEN ET AL. 2001, GAMMON ET AL. 2002). Außerhalb Europas und den USA wurde nur eine einzige Studie von LOPEZ-CARRILLO ET AL. (2002) in Mexico mit PCB-Serumwerten publiziert. Ein statistisch signifikant erhöhtes Brustkrebsrisiko bei erhöhten PCB-Serumkonzentrationen wird nicht berichtet, nur in Subgruppen wie Frauen, die gebärt haben, aber nie stillten (MOYSICH ET AL. 1998), oder bei adipösen Dunkelhäutigen (MILLIKAN ET AL. 2000) werden erhöhte Odds Ratios berichtet. Nicht signifikante Trends bezüglich PCB zeigten sich bei WOLFF ET AL. (1993), KRIEGER ET AL. (1994a) und bei HOYER ET AL. (2000a) nur für die Abkömmlinge Nr. 118 und 138.

Die **PCP**-Konzentrationen wurden von uns erstmals im Mammagewebe bestimmt. Sie waren in der Kontrollgruppe im Trend höher als in der Fallgruppe. Eine nach Erhalt der Ergebnisse durchgeführte vertiefte telefonische Anamneseerhebung bei den stärker mit PCP belasteten Kontrollpatientinnen ergab keine berufliche Exposition im Holzschutz, in der Lederindustrie

oder im Umgang mit Schwertextilien (Zelte, Markisen) bzw. privat durch Anwendung von Holzschutzmitteln. Auch die erhöhte Nikotinfrequenz in der Kontrollgruppe, in welcher fünf von sieben Frauen rauchten, dürfte nach Ergebnissen von MUSSALO-RAUHAAMA ET AL. (1989) keinen Einfluss auf die PCP-Konzentration haben. Da auch von experimentellen oder epidemiologischen Studien keine Hinweise für eine Beteiligung von PCP an der Karzinogenese der Mamma vorliegen, und auch keine Studien über einen protektiven Effekt berichten, ist das beobachtete Ergebnis in dieser Studie am ehesten als Zufallsbefund zu werten.

Eine Korrelation zwischen den PCP-Konzentrationen und dem Alter der Patientinnen konnte in dieser Studie nicht festgestellt werden. Dieses Ergebnis stimmt mit anderen Studien an Fettgewebe (MUSSALO-RAUHAAMA ET AL. 1989), Urin und Serum (KOMMISSION 1997) überein. Aus Deutschland ist nach hiesiger Kenntnis nur eine Studie über die Konzentration von PCP im menschlichen Fettgewebe von GRIMM ET AL. (1981) veröffentlicht. Dabei wurden PCP-Konzentrationen von 10-25 µg/kg im menschlichen Fettgewebe als normale Hintergrundbelastung nicht-exponierter Personen gemessen; in der vorliegenden Studie lagen die Werte zwischen 6-95 µg/kg. Bezüglich seines kanzerogenen Gefahrenpotentials beim Menschen wird PCP von allen in dieser Studie berücksichtigten Stoffen von der IARC am gefährlichsten eingestuft. Eine erhöhte Belastung der Kontrollgruppe mit PCP wurde auch in einer Arbeit von HUFNAGEL (2003) an 22 Mammakarzinopatientinnen und 22 altersentsprechenden Kontrollen aus Heidelberg berichtet. Dabei wurde PCP jedoch im Serum bestimmt. HUFNAGEL (2003) vermutete, dass PCP durch Senkung der Schilddrüsenhormone T3 und T4 einen tumorprotektiven Effekt haben könnte.

Eine Erhöhung der β -HCH-Konzentrationen im Fettgewebe der Kontrollpatientinnen verglichen mit den Karzinopatientinnen -wie in dieser Arbeit beobachtet- wird bisher nicht beschrieben. β -HCH war Gegenstand von sieben Studien mit Messung der Fettgewebekonzentration und sechs Serumstudien, welche im zweiten Teil dieser Arbeit näher dargestellt wurden. Nur DORGAN ET AL. (1999) fanden tendenziell höhere β -HCH-Konzentrationen im Serum der Kontrollgruppe verglichen mit den Karzinopatientinnen, bewerteten diese Beobachtung jedoch nicht als protektiven Effekt. ZHENG ET AL. (1999b) beobachteten, dass Frauen, die Kinder geboren und einen höheren β -HCH-Gehalt im Fettgewebe haben, vor Brustkrebs geschützt sind, unabhängig ob sie jemals stillten oder nicht. Bei den übrigen Fettgewebestudien fand sich nur in der kleineren Studie von MUSSALO-RAUHAAMA ET AL. (1990) ein signifikant erhöhtes Brustkrebsrisiko bei β -HCH-Konzentrationen über 100 µg/kg. Zum Vergleich wurden in der vorliegenden Arbeit β -HCH-Konzentrationen von 55 µg/kg (Median) in der Fallgruppe und 78 µg/kg (Median) in der Kontrollgruppe gemessen. Eine prospektive Serum-Studie ergab ein nicht signifikant erhöhtes Brustkrebsrisiko mit steigenden β -HCH-Serumkonzentrationen (HOYER ET AL. 1998), und in einer indischen Studie werden signifikant erhöhte β -HCH Konzentrationen im Vergleich mit der Kontrollgruppe ohne Angabe eines Odds Ratios oder relativen Risikos berichtet (MATHUR ET AL. 2003). Die Mehrzahl aller Studien fand keine Assoziation zwischen Brustkrebsrisiko und interner β -HCH-Belastung. Denkbar ist, dass die verschiedenen Mammakarzinome unterschiedlich stark β -HCH retinieren. Zu dieser Fragestellung verglichen ZHENG ET AL. (1999b) die β -HCH-Konzentrationen im Tumorgewebe von 262 Frauen mit duktalen Mammakarzinomen mit denen von 33 Frauen mit invasiven-lobulären Karzinomen. Dabei stellten sie keine signifikanten Unterschiede der geometrischen Mittelwerte fest. Es erscheint daher unwahrscheinlich, dass die histologische Eingruppierung der invasiven Karzinome einen Einfluss auf die β -HCH-Gewebekonzentrationen hat.

Möglich ist auch, dass bei der Mastopathie eine stärkere Retention von chlororganischen Substanzen stattfindet als beim Brustkrebs und die Kontrollgruppe daher stärker belastet war. Immerhin wurden auch in der Zystenflüssigkeit von Brustzysten bei Patientinnen ohne Brustkrebs messbare Konzentrationen von Organochlorverbindungen wie DDE und PCB gefunden (BLACKWOOD ET AL. 1998). Dabei zeigte sich bei einer kleinen Patientenzahl

(n=24), dass sich einige PCB-Kongenere stärker im Serum anreicherten, andere stärker in den Zysten. Entsprechende Untersuchungen für β -HCH sind nicht bekannt.

Eine mögliche Erklärung für die erhöhten β -HCH-Konzentrationen in der Kontrollgruppe ist das differente Ernährungsverhalten beider Patientengruppen: Deutlich mehr Patientinnen der Kontrollgruppe (86%) als der Fallgruppe (55%) ernährten sich konventionell, also fleisch- und fettreich. Bekanntlich ist der Hauptaufnahmepfad der persistenten, chlororganischen Substanzen die Aufnahme mit der Nahrung, insbesondere mit fettrichen Produkten.

Bekannt ist auch, dass vor allem in den 60er und 70er Jahren die Blätter von Tabakpflanzen erhebliche Pestizidmengen akkumulierten und der DDT-Gehalt in Filterzigaretten über 10 ppm betrug (MUSSALO-RAUHAAMA ET AL. 1984). Für β -HCH dagegen sind keine Analysen über den Zigarettengehalt bekannt. In der Kontrollgruppe lag der Nikotinkonsum deutlich über dem in der Fallgruppe.

Auf Grund der inkonsistenten Studienlage und der geringen Probandenzahl in der vorliegenden Arbeit ist das hier beobachtete Ergebnis einer erhöhten β -HCH-Konzentration im Mammagewebe von Frauen mit Mastopathie oder Fibroadenomen, verglichen mit Mammakarzinopatientinnen, am ehesten als Zufallsbefund zu werten. Auffallend ist, dass das Ergebnis durch eine extrem hohe β -HCH-Konzentration einer sehr jungen Kontrollpatientin beeinflusst wurde. Auf die Möglichkeit, dass aufgrund des niedrigen Fettgehalts der Probe hier eine Fehlmessung vorlag, wurde bereits bei der Einzelfalldarstellung hingewiesen. Auch fällt auf, dass bei β -HCH eine schwache negative Korrelation zwischen dem Alter der Patientinnen und der Fettgewebekonzentration beobachtet wurde, wohingegen aufgrund der Persistenz und Lipophilie von β -HCH eine positive Korrelation zu erwarten wäre. Auch diese Beobachtung basiert auf dem möglichen Messfehler oder ist vermutlich ein Zufallsbefund.

Permethrin konnte in keiner Probe nachgewiesen werden. Auf Grund der im Vergleich zu den Organochlorverbindungen kürzeren Halbwertszeit von Pyrethroiden im Fettgewebe von maximal zwei Monaten ist eine Bestimmung zur Expositionsabschätzung nur bei kurz zurückliegender Exposition sinnvoll. Der fehlende Nachweis von Permethrin alleine spricht jedoch nicht gegen einen Zusammenhang zwischen einer Permethrin-Exposition und dem individuellen Brustkrebsrisiko: So ist es möglich, dass durch neuere Nachweisverfahren die Bestimmungsgrenze gesenkt wird und sich Unterschiede zwischen der Permethrinbelastung von Karzinomgewebe und benignem Gewebe zeigen. Bei der Abschätzung des Einflusses von Pyrethroiden und insbesondere Permethrin auf die Entstehung des Mammakarzinoms ist auch die östrogene Wirkung einiger synthetischer Pyrethrum-Derivate zu berücksichtigen, welche die Gesamt-Östrogenbelastung des Organismus erhöhen und damit das Malignomrisiko steigern könnten (GAREY & WOLFF 1998, GO ET AL. 1999).

Eine Abnahme der **DDT**-Konzentrationen im Fettgewebe der Mamma mit der Anzahl der Geburten -wie in dieser Studie beobachtet- ist biologisch plausibel, bisher im Gegensatz zu DDE nach hiesiger Kenntnis aber nicht beschrieben. Auch eine partielle Korrelation mit der Kontrollvariablen Stillen beeinflusst diese o.g. Korrelation nicht.

MILLIKAN ET AL. (2000) fanden für das Brustkrebsrisiko erhöhte Odds Ratios für erhöhte DDE- und PCB-Werte bei Nulliparae verglichen mit Frauen, die Kinder geboren haben. HUNTER ET AL. (1997) berichteten über keine signifikanten Veränderungen der Odds Ratios für DDE und PCB je nach Parität oder Stilldauer. STELLMAN ET AL. (2000) veröffentlichten, dass in ihrer Kontrollgruppe von 323 Frauen der Fettgehalt an DDE, 14-PCB-Abkömmlingen und der Summe von sieben Pestiziden (HCB, β -HCH, Oxychlordan, Transnonachlor, p,p-DDE, p,p-DDT und o,p-DDD) signifikant mit der Zahl der ausgetragenen Schwangerschaften korrelierte; bezüglich der Stilldauer treffe dies nur für die Summe der 14 PCB-Abkömmlinge, nicht aber für die übrigen Pestizide zu. Mit längerer *Stilldauer* zeigt eine mexikanische Studie von ROMIEU ET AL. (2000) an 120 Brustkrebspatientinnen ein verringertes Brustkrebsrisiko, unabhängig von den Serum-DDE-Konzentrationen (OR 0,91; 95%CI 0,85-0,99). Stillen hat

bekanntlich eine Abnahme der Konzentration von Organochlorverbindungen in der Muttermilch und eine Reduktion des Brustkrebsrisikos zur Folge (DEWAILLY ET AL. 1994c, KOMMISSION 2003).

Ob bereits eine Schwangerschaft allein einen Effekt auf diese Rückstände im Fettgewebe der Mamma mit oder ohne Mammakarzinom hat, ist spekulativ. MUSSALO-RAUHAAMA ET AL. (1984) beobachteten, dass die Konzentrationen von Gesamt-DDT, PCB -gemessen als Clophen A60-Mischung- HCB und Chlordan in 105 Fettgewebeproben aus Finnland bei kinderlosen Frauen generell höher waren als bei Frauen mit Kindern und bei Männern. Diese Beobachtung könnte jedoch auch durch nachfolgendes Stillen erklärt werden.

TEUFEL (1989) fand im Fettgewebe von Neugeborenen bereits messbare Rückstandskonzentrationen, was auf eine intrauterine Belastung hindeutet. Studien zur Frage, ob eine ausgetragene Schwangerschaft unabhängig vom späteren Stillen eine Mobilisierung und Reduktion der Rückstände im Fettgewebe der Mutter bewirkt, sind nach hiesiger Kenntnis nicht bekannt. Warum nur die DDT-Konzentration in dieser Studie mit der Anzahl der Geburten negativ korrelierte und nicht auch die DDE-Konzentration, kann nicht beantwortet werden.

Eine signifikante Korrelation zwischen den Konzentrationen von **β-HCH und DDT** im Gesamtkollektiv ist nach hiesiger Kenntnis bisher noch nicht berichtet worden. Diese signifikante Korrelation in der vorliegenden Arbeit ist vor allem durch einen Ausreißer bedingt. Wird dieser hohe DDT- und β-HCH-Wert nicht berücksichtigt, so reduziert sich das Signifikanzniveau deutlich. Zwischen DDT und β-HCH bestehen keine strukturellen Ähnlichkeiten. Diese hier gefundene Korrelation wurde in keiner der bisher veröffentlichten fünf Studien gefunden, die simultan DDT- und β-HCH-Konzentrationen bei Mammakarzinopatientinnen im Fettgewebe maßen (MUSSALO-RAUHAAMA ET AL. 1990, GÜTTES ET AL. 1998, ZHENG ET AL. 1999b, ARONSON ET AL. 2000, STELLMAN ET AL. 2000), so dass dieses Ergebnis am ehesten ein Zufallsbefund sein dürfte.

Die Gehalte aller chlorierten Kohlenwasserstoffe mit Ausnahme von PCP im Mammagewebe zeigen in großen Studien eine eindeutige **Altersabhängigkeit**. In dieser Studie konnte diese Altersabhängigkeit nur für HCB und PCB bestätigt werden, was am wahrscheinlichsten auf die geringen Probenzahl und die stark divergierenden Messwerte mit Standardabweichungen von über 100% der Mittelwerte zurückzuführen sein dürfte.

Ein Zusammenhang zwischen der angegebenen **Ernährungsweise** und den Konzentrationen der gemessenen chlorierten Kohlenwasserstoffe konnte in dieser Studie nicht hergestellt werden, obwohl bei Nicht-Exponierten die Aufnahme von Organochlorverbindungen zu über 90% mit der Nahrung erfolgt (MUSSALO-RAUHAAMA ET AL. 1984, HENSCHLER 1996, EISENBRAND & METZLER 2002). Eine höhere Belastung von Nahrungsmitteln aus dem Gäuboden mit Pestizindrückständen auf Grund der intensiven landwirtschaftlichen Nutzung ist nicht bekannt. Das UMWELTBUNDESAMT (2004) weist darauf hin, dass der Anteil der Nahrungsmittel mit nachweisbaren Konzentrationen an persistenten chlororganischen Substanzen in Deutschland seit Jahren abnehme. Nur bei Fleisch von Wildschweinen wurden insbesondere in den neuen Bundesländern über 5% der Proben wegen Pestizindrückständen be-anstanden. LADEN und Kollegen (1999) konnten nur bei Frauen im Mittleren Westen und Nordosten der USA mit erhöhten PCB-Spiegeln eine positive Assoziation zwischen Fischverbrauch und PCB-Serumspiegel feststellen. Die Spiegel waren unabhängig vom Verzehr von Fleisch, Geflügel, Getreideprodukten, Gemüse und Obst. Dagegen fanden MUSSALO-RAUHAAMA ET AL. (1984) eine signifikante Korrelation zwischen Fischverbrauch in Finnland und PCB- und DDE-Gehalten im menschlichen Fettgewebe. TEUFEL (1989) maß den Gehalt von chlorierten Kohlenwasserstoffen im Fettgewebe von Kindern und Neugeborenen und stellte fest, dass über 50% der Belastung mit Organochlorverbindungen im ersten Lebensjahr v.a. mit der Muttermilch aufgenommen wird.

Bezüglich der **Adipositas** ergab sich nur für HCB ein Trend zu höheren Konzentrationen bei höherem BMI ($r=0,48$; $p=0,06$). Von den zitierten Gewebestudien berichteten nur STELLMAN ET AL. (2000) eine signifikante Assoziation ($p<0,01$) zwischen BMI und den DDE-Spiegeln sowie der Summenkonzentration von HCB, β -HCH, Oxychlordan, Transnonachlor und allen DDT-Abkömmlingen.

Vergleich mit anderen Studien

Zur quantitativen Einordnung der in der vorliegenden Arbeit ermittelten Konzentrationen chlorierter Kohlenwasserstoffe wurden die Ergebnisse anderer Arbeiten, in denen Brustgewebe von Frauen darauf hin untersucht wurde, herangezogen. Dieser Vergleich ist jedoch von vornherein mit mehreren bias behaftet: Die Untersuchungen wurden in verschiedenen Ländern, mit verschiedenen Patientinnen, zum Teil verstorbenen, und mit unterschiedlichen Analysenmethoden durchgeführt. Insbesondere die PCB-Gehalte variieren erheblich, je nachdem welche Kongenere oder technischen PCB-Gemische gemessen wurden. Des Weiteren muss die Altersverteilung der Patientinnen berücksichtigt werden, da die Werte nicht immer nach dem Alter adjustiert wurden.

Beim Vergleich der in früheren neun Untersuchungen von malignem und benignem Brustgewebe gemessenen HCB-Konzentrationen fallen die hohen Konzentrationen der beiden deutschen Studien auf: Die mittleren Gehalte an HCB liegen in den sechs Studien aus den USA und Kanada (FALCK ET AL. 1992, DEWAILLY ET AL. 1994, STELLMAN ET AL. 1998, ZHENG ET AL. 1999c, STELLMAN ET AL. 2000, ARONSON ET AL. 2000) mit 27 ppb in den Fallgruppen und 24 ppb in den Kontrollgruppen signifikant unter den HCB-Konzentrationen in dieser Studie und in der von GÜTTES ET AL. (1998) und sogar unterhalb der Nachweisgrenze für HCB in dieser Studie (50 ppb). Das mittlere Alter der Patientinnen in den Fall- und Kontrollgruppen dieser sechs Studien liegt bei 57/53 Jahren.

Diese Beobachtung kann auf Grund der relativ geringen Probandenzahl Zufall sein. Allerdings ist eine höhere HCB-Belastung von Lebensmitteln, Muttermilch und Fettgewebe in Europa, verglichen mit den USA, bekannt, welche vermutlich von dem längeren und intensiveren HCB-Einsatz als Pestizid herrührt (NEWHOOK & DORMER 1997). HCB als Einzelsubstanz wurde erst 1972 in den USA registriert und bereits 1975 wurde der Gebrauch wieder verboten (AHLBORG ET AL. 1995). Auffallend ist, dass die einzige nicht-amerikanische Arbeit über HCB-Rückstände im Fettgewebe bei Brustkrebspatientinnen aus Schweden von LILJEGREN ET AL. (1998) deutlich niedrigere HCB-Konzentrationen angibt als die deutsche Studie von GÜTTES ET AL. (1998) und die vorliegende Arbeit. In ihrer HCB-Monografie verweisen NEWHOOK & DORMER (1997) auf deutlich höhere HCB-Rückstände in deutscher Butter und Sahne als in schwedischer. Für mehrere Fischarten der Donau gelten im Einzugsbereich dieser Studie in Ostbayern Verkaufsverbote wegen zu hohen HCB-Gehalten (PNP 2004).

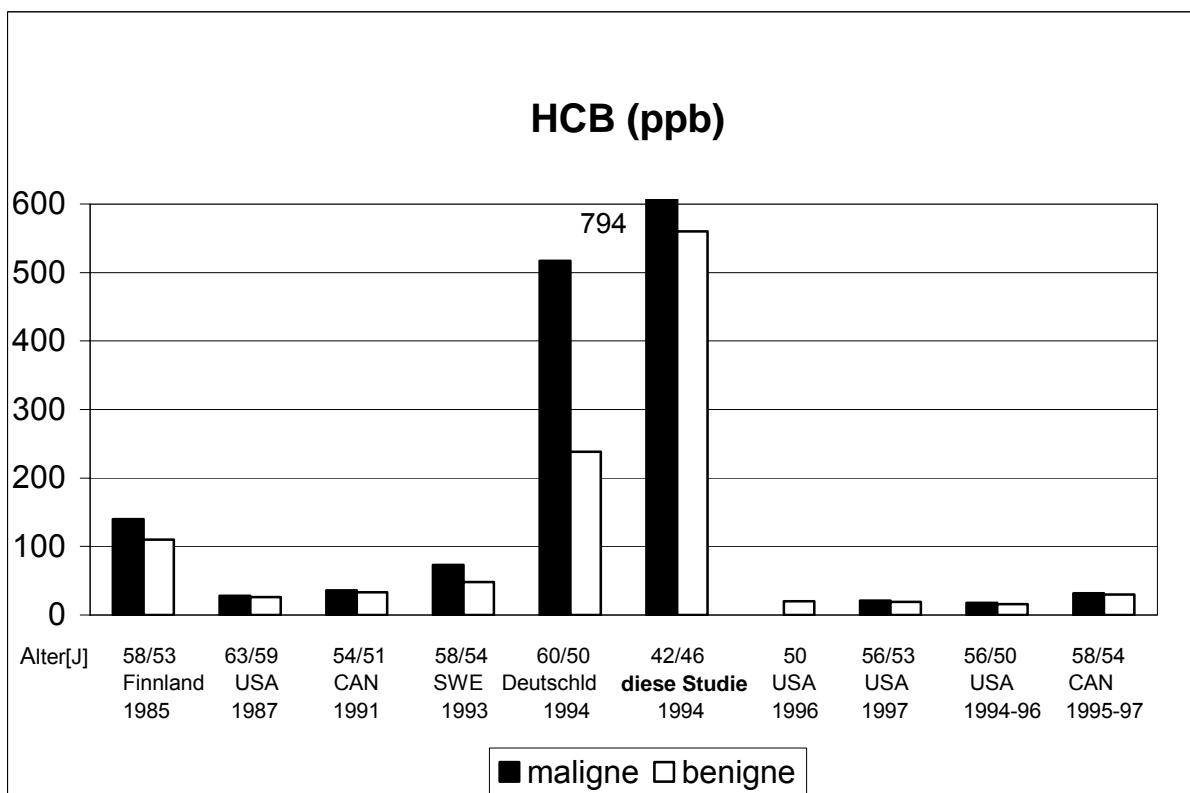


Abbildung 21: HCB-Gehalte im malignen und benignen Mammagewebe verschiedener Studien mit Angabe des mittleren Alters in Fall- und Kontrollgruppe und dem Jahr der Probenentnahme, chronologisch angeordnet. Studien (von links nach rechts): MUSSALO-RAUHAMMA ET AL. 1990, FALCK ET AL. 1992, DEWAILLY ET AL. 1994, LILJEGREN ET AL. 1998, GÜTTES ET AL. 1998, DIESE STUDIE, STELLMAN ET AL. 1998, ZHENG ET AL. 1999C, STELLMAN ET AL. 2000, ARONSON ET AL. 2000

Es gibt Hinweise auf eine höhere HCB-Belastung im Blut von Kindern in ländlichen Räumen Deutschlands, verglichen mit industriellen Ballungsgebieten (KOMMISSION 2003). Erklärungen für diese Beobachtung werden nicht genannt. Auch die Patientinnen in der vorliegenden Studie stammen überwiegend aus dem ländlichen Raum.

Die Konzentrationen von β -HCH und den PCB-Abkömmlingen variieren nur gering zwischen den einzelnen Studien.

Bei den Gehalten an DDE lässt sich durch einen Vergleich der internationalen Studien die Abnahme der Hintergrundbelastung in den Ländern gut dokumentieren, in welchen kein DDT mehr verwendet wird:

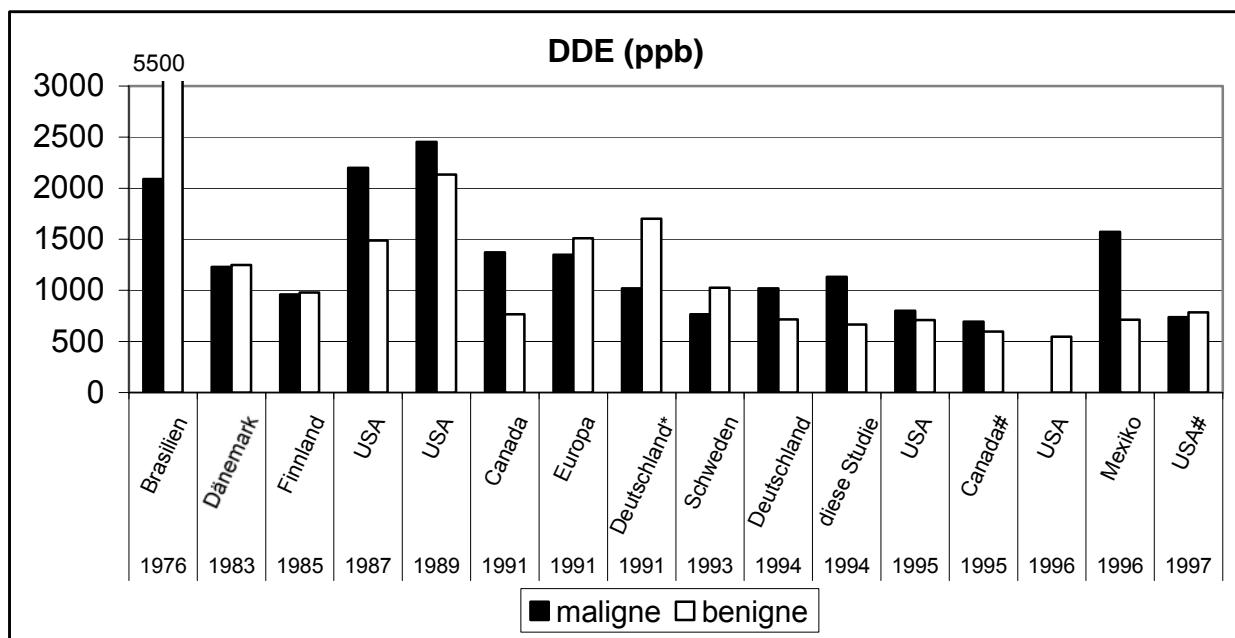


Abbildung 22: DDE-Gehalte im malignen und benignen Mammagewebe verschiedener Studien mit Angabe des Studienlandes und des Jahres der Probenentnahme, chronologisch angeordnet

Anmerkungen: Deutschland*= Deutsche Patientinnen (n=9/53) der EURAMIC-Studie von VAN'T VEER ET AL. (1997)

Kanada# und USA# = Angaben als geometrisches Mittel

Studien (von links nach rechts): WASSERMAN ET AL. 1976, UNGER ET AL. 1984, MUSSALO-RAUHAAMA ET AL. 1990, FALCK ET AL. 1992, CHARLES ET AL. 2001, DEWAILLY ET AL. 1994, VAN'T VEER ET AL. 1997, LILJEGREN ET AL. 1998, GÜTTES ET AL. 1998, BAGGA ET AL. 2000, ARONSON ET AL. 2000, STELLMAN ET AL. 1998, LOPEZ-CARRILLO ET AL. 1999, ZHENG ET AL. 1999B.

Verglichen mit früheren Studien zeichnet sich diese Arbeit durch ein sehr **junges Kollektiv** von Karzinompatientinnen aus. Das Durchschnittsalter liegt mit 46,1 Jahren relativ niedrig, lediglich bei UNGER ET AL. (1984) (Fallgruppe 40 Jahre, Kontrollgruppe 38 Jahre) und LOPEZ-CARRILLO ET AL. (1996) (Gesamtkollektiv 40 Jahre) wurden jüngere Kollektive verglichen. Die Einwirkdauer von östrogenen Stimuli und eventuell tumorpromovierenden oder kanzerogenen Organochlorverbindungen auf das Brustgewebe ist bei diesen jungen Patientinnen kürzer als im Durchschnitt der übrigen Studien. So fanden einige Studien nur bei postmenopausalen Karzinompatientinnen signifikante Korrelationen zwischen dem Gehalt an PCB-Abkömmlingen (LILJEGREN ET AL. 1998, ARONSON ET AL. 2000) oder DDE (VAN'T VEER ET AL. 1997) im Fettgewebe und dem Brustkrebsrisiko. Postmenopausal sinkt der endogene Östrogenspiegel soweit ab, dass auch schwach östrogenwirksame Verbindungen Effekte auf Brustdrüsenzellen ausüben können. Auch der Fettgehalt der Proben ist vom Alter abhängig.

5.6 Diskussion der Methoden

Die größte Schwäche dieser Studie ist die geringe Patientenzahl, die aus finanziellen Gründen limitiert war. Die Auswahl der Patientinnen erfolgte nicht randomisiert; die Kontrollen wurden nach dem Alter gematcht. Das Labor war bezüglich der Diagnosen der Patientinnen geblendet.

Eine weitere Schwäche dieser Arbeit ist, dass zwei der neun Brustkrebspatientinnen bereits vor der Gewebeentnahme therapiert worden sind. Den Effekt der Therapie des Mammakarzinoms auf die Serumkonzentrationen von chlororganischen Substanzen untersuchten GAMMON ET AL. (1996). Bei 22 Brustkrebspatientinnen zwischen 45 und 89 Jahren wurden vor und maximal drei Monate nach Therapie die Konzentrationen von DDE und PCBs bestimmt. Mit Ausnahme der Chemotherapie, die bei fünf Patientinnen eingeleitet wurde, haben weder größere chirurgische Eingriffe (wie Mastektomie oder Lymphknoten-Exstirpation) noch die Bestrahlung oder die Hormontherapie mit Tamoxifen zu statistisch signifikanten Veränderungen geführt. Durch die Chemotherapie veränderten sich die Konzentrationen von DDE um 15,5%, der PCBs um 29,4%. Um die Körperlast mit den persistenten Verbindungen zu bestimmen, schlussfolgern die Autoren, dass es ausreichend sei, die Blutentnahme zum Zeitpunkt der Diagnosestellung durchzuführen. Der Einfluss einer zurückliegenden Chemo- oder chirurgischen Therapie auf die Gehalte an Organochlorverbindungen im *Fettgewebe* wurde nach hiesiger Kenntnis bisher nicht untersucht. Daher wurden die betroffenen Patientinnen in der Studie belassen.

5.6.1 Fall-Kontroll-Studien

Fall-Kontroll-Studien beginnen mit erkrankten Personen, den sog. Fällen, welche retrospektiv auf das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein der interessierenden Faktoren untersucht werden. Eine Kontrollgruppe, die nicht an dieser Krankheit leidet, wird in exakt der gleichen Weise untersucht. Die besonderen methodischen Vorteile sind nach WICHMANN & KREIENBOCK (1997) die relativ kurze Studiendauer, die hohe Effizienz hinsichtlich Zeit- und Geldbedarf, auch durch Nutzung klinikinterner Strukturen, die vergleichsweise kleinen Stichproben und die Eignung für Krankheiten mit einer langen Latenz. Dies ist bei Kohortenstudien durch das Ausscheiden von Teilnehmern ein großes Problem. Auch ist die parallele Analyse mehrerer Risikofaktoren und Expositionen möglich. Nachteile von Fall-Kontroll-Studien sind insbesondere die Empfindlichkeit der Messergebnisse gegenüber Selektionsfehlern (*selection bias*) sowie der Recall-, information- und confounding bias, zu denen weiter unten Stellung genommen wird.

Anmerkungen zum selection bias:

Verzerrungen durch die Auswahl der Kontrollen sind nicht ausgeschlossen: Die Kontrollen wurden im selben Zeitraum und in derselben Klinik ausgewählt wie die Fallpatientinnen. Nicht gematcht wurden die Kontrollen in dieser Studie nach Laktationsverhalten, Menopausenstatus, Ernährungsverhalten und Nikotinkonsum. Einige dieser Variablen sind anerkannte Risikofaktoren für Brustkrebs. Da diese Variablen zwischen Fall- und Kontrollgruppe z.T. erheblich differieren, könnten sie zu einer Verfälschung der Ergebnisse dieser Studie führen. Ein weiterer möglicher selection bias ist die Auswahl der Kontrollpatientinnen in der vorliegenden Studie, die an Mastopathie, Fibroadenomen oder einer Mastzytose litten. Nicht ausgeschlossen ist, dass auch bei diesen benignen, z.T. aber histologisch nachweisbaren Veränderungen der Mamma chlororganische Substanzen an der Genese beteiligt sind und daher höhere Konzentrationen als bei gesunden Probanden zu erwarten sind bzw. geringere Unterschiede zu Karzinompatientinnen. In der Mehrzahl der weltweit bisher über 40 durchgeführten Studien wurden in der Kontrollgruppe Frauen mit benignen Veränderungen der

Mamma untersucht, insbesondere in den Fall-Kontroll-Studien, bei denen Brustgewebe untersucht wurde. Nur wenige Studien umfassten andere Kontrollgruppen:

Die Studie von BAGGA ET AL. (2000) zeigt, dass es keine Unterschiede in den DDE-/DDT-Konzentrationen im Fettgewebe zwischen 73 Brustkrebspatientinnen und ebenso vielen Kontrollen gibt, die nicht an Mastopathie litten, sondern einer Reduktionsplastik wegen Mastozytose zugeführt wurden.

STELLMAN ET AL. (2000) untersuchten in der Kontrollgruppe Fettgewebe von 250 Frauen mit gutartiger Brusterkrankung und 73 chirurgische Patientinnen, die keine Brust- oder gynäkologische Erkrankung hatten, sondern überwiegend an Hernien oder Gallenblasen operiert wurden. Die errechneten Odds Ratios differierten nicht, egal ob nur die Patientinnen mit gutartiger Brusterkrankung, die chirurgischen Patientinnen oder die gesamte Kontrollgruppe herangezogen wurden. Allerdings wird nicht klar, aus welchen Organen oder Regionen die Fettgewebeproben der chirurgischen Patientinnen stammten.

VAN`T VEER ET AL. (1997) benutzten in ihrer Kontrollgruppe ebenfalls kein Fettgewebe der Mamma, sondern gluteales Subkutanfett.

Andere, vorwiegend ältere Studien wählten Autopsiematerial als Kontrollgewebe aus (UNGER ET AL. 1984, MUSSALO-RAUHAAMA ET AL. 1990), ohne dass hier signifikante Unterschiede mehrerer Substanzen festgestellt wurden.

Bei den Serumstudien wurden allein zehn prospektive Kohortenstudien durchgeführt, die alle das Serum gesunder Kontrollfrauen untersuchten. Die Mehrzahl fand keine Korrelation zwischen Brustkrebsrisiko und DDE- oder PCB-Serumspiegeln.

Auch MENDONCA ET AL. (1999) beobachteten in ihrer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie aus Brasilien, in welcher gesunde Krankenhaus-Besucher als Kontrollgruppe firmierten, keine Unterschiede in den DDT-Serumwerten.

MILLIKAN und Mitarbeiter (2000) untersuchten in ihrer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie über 1 400 Frauen, wobei die über 650 Kontrollen aus den Daten der Kfz-Behörden und der Krankenkassen randomisiert ausgewählt wurden. Bestimmt wurden die Gehalte an DDE und PCB im Serum, welche sich nicht signifikant zwischen Brustkrebspatientinnen und Kontrollen unterschieden.

Trotz des Arguments, dass sich die Ergebnisse zwischen Fall-Kontroll-Studien mit Mastopathie oder Fibroadenom-Patientinnen in der Kontrollgruppe nicht von denen mit gesunden Probandinnen in der Kontrollgruppe und auch nicht von prospektiven Kohortenstudien substantiell unterscheiden, gibt es doch Hinweise, dass zumindest die höhergradige Mastopathie, d.h. Mastopathie mit proliferativen Veränderungen nach PRECHTEL Grad II, in der Kontrollgruppe zu einer Verfälschung der Ergebnisse führt.

Bei der Arbeit von ARONSON ET AL. (2000) führte der Ausschluss von 80 Kontrollen mit *proliferativer* Mastopathie zu einer geringen Erhöhung der Odds Ratios für alle Substanzen (14 PCB-Abkömmlinge, DDE, DDT, HCB, β-HCH und weitere) ohne die Signifikanzlevels zu verändern. Die Autoren schlussfolgerten daher, dass die proliferative Mastopathie als Diagnose bei Patientinnen der Kontrollgruppe zu einer Unterschätzung des Brustkrebsrisikos in früheren Studien geführt haben könnte.

ZHENG ET AL. (2000a) fanden dagegen keinen Konzentrationsunterschied für neun PCB-Kongenere zwischen Patientinnen mit proliferativer und nicht-proliferativer Mastopathie.

In die vorliegende Arbeit wurde eine Patientin in die Kontrollgruppe mit einer proliferativen Mastopathie ohne Zellatypien (Mastopathie Grad II nach PRECHTEL) aufgenommen. Die Werte der 50jährigen Patientin werden in folgender Tabelle mit denen der Fall- und Kontrollgruppe verglichen:

Tabelle 16: Vergleich der Pestizid-Konzentrationen zwischen Fall- und Kontrollgruppe, Gesamtkollektiv und einer Patientin mit proliferativer Mastopathie

Substanz	Fallgruppe	Kontrollgruppe	Gesamtkollektiv *	Patientin mit Mastopathie
	N=9	n=7	n=16	
HCB	794	561	678	1090
β-HCH	91	263	177	78
DDE	1 134	666	900	558
DDT	140	175	158	99
PCB	878	855	867	782
PCP	24	36 (n = 5)	30	95

Angaben des arithmetischen Mittels

*= Summe der Mittelwerte:2

Angaben in µg/kg Fett = ppb

Berücksichtigt werden muss das mittlere Alter der Fälle von 46 Jahren und der Kontrollen von 42 Jahren. Es zeigt sich, dass die Patientin innerhalb der Kontrollgruppe am stärksten mit HCB belastet ist, obwohl sie nicht die älteste Probandin ist. Die Konzentrationen an PCP sind sogar die höchsten, die im gesamten Kollektiv gemessen wurden. Wie bereits dargelegt, ist die PCP-Konzentration nicht altersabhängig.

Die gemessenen Konzentrationen an PCP und HCB dürften am ehesten zufallsbedingt bei dieser Patientin am höchsten sein, so dass es wenig wahrscheinlich erscheint, dass die Auswahl von Kontrollpatientinnen mit benignen Veränderungen der Mamma die Studienergebnisse wesentlich verfälschte hätte, was aber nicht ausgeschlossen werden kann.

Weiterhin beruhen die Informationen in Fall-Kontroll-Studien meist auf Interviews der Teilnehmer, d.h. auf Erinnerungen. Hier ist der *recall bias*, d.h. mangelnde Informationen durch Erinnerungslücken, zu nennen und der *information bias* durch ungenügende Information: Dies ist insbesondere der Fall, wenn Exponierte als nicht-exponiert und Nicht-Exponierte als exponiert fehlklassifiziert werden. In dieser Studie wurde jedoch die Exposition nicht durch Fragebögen oder Interviews geschätzt, wie in anderen deutschen Arbeiten (BOCK 2001, KEIL 2002), sondern durch Messung der Konzentrationen im Fettgewebe bestimmt. Die Messung der Exposition der Patientinnen in dieser Studie durch Bestimmung der Körperlast stellt ein exaktes Verfahren dar, das den Schätzungen durch Interviews, Fragebögen oder Rechenmodellen, wie den Job-Exposure-Matrizes, deutlich überlegen ist. Dies muss als Stärke dieser Studie genannt werden. Der *recall* und *information bias* wurde daher bei der Beurteilung der Exposition ausgeschlossen; andererseits ist es möglich, dass sich im Rahmen der Befragungen zu den Brustkrebsrisiken und den Lebensumständen diese Verzerrungsmöglichkeiten auswirken.

Weitere Verzerrungsmöglichkeiten, insbesondere bei der Studie von Brustkrebsrisikofaktoren, sind unberücksichtigte Störgrößen (*confounding bias*). In der hiesigen Studie wurden neben dem Alter auch andere Confounder wie Alter bei Menarche, Alter bei der ersten Geburt, Zahl der Kinder, Stilldauer und BMI berücksichtigt. Da der wichtigste Prädiktor der Körperlast an Organochlorverbindungen das Alter ist, wurden die Kontrollen nach dem Alter gematcht. Aufgrund der geringen Fallzahlen führten wir jedoch keine Adjustierung der Messwerte nach dem Alter durch.

Ein weiterer Nachteil von Fall-Kontroll-Studien ist, dass häufig nicht bestimmt werden kann, ob ein Faktor der Krankheit vorausgeht oder umgekehrt. Daher wurden einige der vorgestellten Studien als prospektive Kohortenstudien konzipiert. Dazu bedarf es einer Umweltprobenbank, welche in Deutschland nur in Münster existiert, und eines Gesundheitssystems, das die Identifikation der Probenspender und die weitere Krankengeschichte eines Spenders nachverfolgen lässt. Prospektive Kohortenstudien zum Brustkrebsrisiko durch Pestizide wurden nur aus den USA, Dänemark und Norwegen veröffentlicht.

Fall-Kontroll-Studien sind zusammenfassend nach WICHMANN & KREIENBROCK (1997) besonders geeignet, den Beitrag von Risikofaktoren zu quantifizieren, und deshalb ist der überwiegende Teil von umweltepidemiologischen Studien, wie die hier vorliegende, so konzipiert.

5.6.2 Labormessmethoden

Unterschiede in den Analysemethoden, in der Qualitätskontrolle und in den Qualitätssicherungsprogrammen könnten verschiedene Studienergebnisse erklären. Die meisten Studien über Rückstände von persistenten chlororganischen Substanzen im Mammagewebe berichteten eine ähnliche Analysemethode wie in dieser Studie beschrieben. Prinzipiell wird der Fettanteil aus den Proben durch organische Lösemittel extrahiert, anschließend durch Gelchromatografie in verschiedenen Säulen weiter gereinigt und die Substanz schließlich durch Gaschromatografie identifiziert und quantifiziert. In dieser Studie wurden nach der Gelchromatografie zwei Fraktionen gebildet, eine zur Bestimmung von Cis- und Trans-Permethrin und eine für die Bestimmung von DDE, DDT, HCB, β -HCH und der PCB-Abkömmlinge.

Die Bestimmung von PCP unterscheidet sich von dieser Methode bereits ab dem Analysenschritt der Fettextraktion. Da keine weiteren Studien über PCP-Bestimmungen im Mammagewebe vorliegen, können diesbezüglich auch keine Vergleiche gemacht werden. Die bei der PCP-Bestimmung gemessenen Werte sollten vor dem Hintergrund der Ergebnisse der Ringversuche der Deutschen Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin gesehen werden. Dabei waren von den teilnehmenden Laboratorien nur 24-50% in der Lage, richtige Messwerte für die Konzentration an PCP im Urin bzw. 33-56% für PCP im Plasma zu erzielen, obwohl für beide Medien große Abweichungen vom Sollwert toleriert wurden. Die Validität der Ergebnisse von Laboratorien, welche sich dieser Qualitätskontrolle nicht unterziehen, ist als deutlich geringer anzunehmen (KOMMISSION 1997). Wie oben erwähnt, nimmt das mit der Messung betraute Labor dieser Studie erfolgreich an dieser Qualitätskontrolle teil.

Bei der Auswahl der zu messenden PCB-Abkömmlinge wurden im Gegensatz zu neueren Arbeiten (STELLMAN ET AL. 2000) auch die niedrig-chlorierten PCB 28, 52 und 101 berücksichtigt, da sie gemeinsam mit den höher-chlorierten PCB 138, 153 und 180 den PCB-Gehalt einer Probe repräsentieren (KOMMISSION 1999). Bei deren Auswahl standen toxikologische Aspekte nicht im Vordergrund. Eine prinzipiell wünschenswerte Untersuchung auf alle PCB würde häufig einen zu hohen Aufwand bedeuten.

Aus folgenden Gründen entschlossen wir uns für die Messung der Bestandteile im Fettgewebe: Das Brustgewebe bietet ein gutes Maß für die kumulative innere Exposition am Ort der Krebsentstehung und repräsentiert alle Aufnahmepfade und Expositionsarten (KOHLMEIER 1995).

Die Konzentrationen von Organochlorverbindungen sind im Fettgewebe 100-1 000mal höher als im Blut, so dass genauere Quantifizierungen und damit Nachweise auch von Substanzen in minimalsten Konzentrationen möglich sind (DJORDJEVIC ET AL. 1994, DEWAILLY ET AL. 1997,

BIGSBY & STEINMETZ 1998). Auch kleine Gewebeproben sind daher für eine Bestimmung von Organochlorverbindungen geeignet. Aufgrund der höheren Konzentrationen können auch die jeweiligen PCB-Kongenere exakter bestimmt werden (ARONSON ET AL. 2000).

Organochlorverbindungen im Blut reagieren empfindlicher gegenüber Änderungen des Körperfanges und des augenblicklichen Gesundheitszustandes als im Fettgewebe (SCHILDKRAUT ET AL. 1999). LADEN und Mitarbeiter (1999) konnten eine enge Korrelation zwischen Serum-Cholesterinspiegel und dem Serumspiegel von PCBs aufzeigen, so dass auch der Nüchternzustand zum Zeitpunkt der Blutentnahme ganz wesentlich das Ergebnis einer Bestimmung von PCB im Plasma beeinflusst.

Unberücksichtigt bleiben aber bei bisher allen Studien mit Serum- und Blutmessungen die Untersuchungen von KRÄHE ET AL. (1993), wonach es eine jahreszeitliche Rhythmisierung der Rückstandskonzentrationen im Blut gibt. Dieses Phänomen wird erklärt durch vermehrte Emissionen während der Heizperiode, den saisonal unterschiedlich hohen Verbrauch von Gemüse und Obst aus dem Ausland, vermehrtes Schwitzen und einen gesteigerten Stoffwechsel im Sommer, so dass Organochlorverbindungen aus den Fettdepots vermehrt mobilisiert werden könnten. Auch sportliche Belastung und Saunabesuche beeinflussten die Serumspiegel vieler chlororganischer Substanzen. Weiterhin ist bekannt, dass nach Koffeineinnahme die Serumkonzentration, z. B. von PCP, über Stunden erhöht ist (GERHARD & RUNNEBAUM 1994). Die Ergebnisse der Studie von KRÄHE ET AL. (1993) sind auf Grund methodischer Schwächen (keine gepaarten Proben, nicht doppelblindes Design, nicht randomisierte Analyse, keine Confounder wie Alter, BMI, Zahl der Kinder, Stilldauer etc. berücksichtigt) umstritten (ECKARD 2004, WOLFF 2004), und auch bei den Referenzwerten zur Hintergrundbelastung in Deutschland werden von der KOMMISSION „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes (2003) mögliche Konzentrationsschwankungen von Organochlorverbindungen im Blut während des Jahresverlaufes nicht berücksichtigt.

6. Schlussfolgerungen und Zukunftsperspektiven

Es liegen unterschiedliche Ergebnisse vor, ob die deutlich niedrigere Brustkrebs-Inzidenz in Japan und Südostasien, verglichen mit den USA und Westeuropa, auch mit niedrigeren Rückständen an Organochlorverbindungen im Gewebe oder Blut korreliert (AHLBORG ET AL. 1995, KANG ET AL. 1997). AHLBORG ET AL. (1995) weisen darauf hin, dass der schnelle Anstieg der Inzidenzen beim Umzug in ein Hoch-Risiko-Land gegen einen erheblichen Einfluss dieser Pestizid-Rückstände auf die Entstehung des Mammakarzinoms spricht. Allerdings wird durch eine fettreichere Ernährung bzw. eine Anpassung an die Ernährungsgewohnheiten des Gastlandes auch eine größere Menge an Rückständen aufgenommen (MUSSALO-RAUHAAMA 1991).

Epidemiologische Studien liefern klare Hinweise, dass die Einwirkdauer von östrogenen Stimuli der Ovarien und anderer Quellen auf die Brustdrüse direkt proportional zum Brustkrebsrisiko ist. Daher ist zu vermuten, dass auch eine geringe östrogene Potenz der Rückstände von Pestiziden, welche in unmittelbarer Nähe einwirken und im Gegensatz zu den endogenen Östrogenen dort über Jahrzehnte persistieren, einen Einfluss auf die Entstehung des Mammakarzinoms hat, insbesondere in den sensiblen Phasen des Brustdrüsenvwachstums in Kindheit und Pubertät (ARDIES & DEES 1998). Wenn auch seit etwa drei Jahrzehnten die Konzentrationen von DDT/DDE, HCB, PCB und anderer schwach östrogen wirksamer Organochlorverbindungen im Fettgewebe von Frauen in den Industriestaaten kontinuierlich abnehmen (KUTZ ET AL. 1991), so wäre ein dadurch bedingter merkbarer Effekt auf die Brustkrebs-Inzidenzen auf Grund der Latenzzeit bis zur Entstehung eines Mammakarzinoms erst in naher Zukunft zu beobachten. Trotz des Rückgangs der Hintergrundbelastung gibt es aktuell einzelne Lebensmittel, für die wegen der Belastung mit chlororganischen Substanzen noch Verkaufsverbote bestehen, wie einige Donaufischarten im Einzugsbereich dieser Studie (PNP 2004).

Wenn auch die Mehrzahl der hier diskutierten Studien keine signifikante Assoziation zwischen der Höhe der Pestizidbelastung und dem individuellen Brustkrebsrisiko zeigen konnte, muss dennoch kritisch angemerkt werden, dass es sich dabei um die Messung und Bewertung von Einzelstoffen handelte. Wie sich die häufiger gegebene Exposition gegenüber mehreren Pestizidwirkstoffen auswirkt, ob additive, synergistische oder antagonistische Effekte auftreten, ist weitgehend ungeklärt und kann bis heute nicht abschließend bewertet werden (SRU 1999). Um eine Annäherung an die real komplexe Belastungssituation mit einer Exposition gegenüber vielen Pestiziden zu erreichen, sollten dazu vermehrt Untersuchungen zur Wirkung von Stoffkombinationen durchgeführt werden (TOMATIS 1990b).

In zukünftigen Studien muss auch stärker als bisher auf den Zeitpunkt der Exposition gegenüber hormonimitierenden Substanzen und Pestiziden fokussiert werden, um Effekte während der Brustdrüsenv Entwicklung und zu besonders sensiblen Phasen wie prä- oder perinatal einschätzen zu können. Des Weiteren muss darauf hingewiesen werden, dass verschiedene Bevölkerungsgruppen und Rassen unterschiedlich stark mit chlororganischen Substanzen belastet sind, wie die Ergebnisse von KRIEGER ET AL. (1994a), MILLIKAN ET AL. (2000) und WOLFF ET AL. (2000b) zeigen. Nur diese drei Studien maßen die Rückstände nach Rassen getrennt.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass Rasse, Zahl der Kinder, Stilldauer, sozioökonomischer Status und Fettsucht Faktoren sind, welche den Zusammenhang zwischen chlororganischen Verbindungen und Brustkrebsrisiko beeinflussen könnten. Die unterschiedliche Verteilung dieser Variablen in den bisher veröffentlichten Studien könnte die teils widersprüchlichen Studienergebnisse erklären.

SAFE (1993) fordert zum Beweis einer Korrelation von Pestizindrückständen mit einer toxischen oder karzinogenen Wirkung

- Korrelationen zwischen dem Grad der Exposition und der Wirkung,
- eine biologische Plausibilität, basierend auf Ergebnissen von in-vivo-Studien im Tierversuch,
- eine konsistente Studienlage,
- und Evidence, basierend auf nachweislich besonders exponierten Menschen.

Zusätzlich zu diesen Kriterien hat der Statistiker BRADFORD HILL schon 1965 die Stärke einer Assoziation, die Spezifität einer Assoziation, die zeitliche Abhängigkeit, die Plausibilität, den experimentellen Nachweis und die Analogie als Kriterien für einen kausalen Zusammenhang zwischen Umweltfaktoren und Krankheiten in die epidemiologische Forschung eingeführt. Zumindest die ersten beiden dieser vier Anforderungen erfüllt die Pestizid-Brustkrebs-Hypothese, so dass sie zum gegenwärtigen Kenntnisstand nicht verworfen werden kann.

Weiterhin sind Erkenntnisse zu individuellen Brustkrebs-Suszeptibilitäten aufgrund genetischer Polymorphismen der Rezeptoren, Signaltransduktoren, Tumorsuppressoren, Transporter und fremdstoffmetabolisierenden Enzyme, etwa der Cytochrom-p450-Gruppe, noch rar und solche Interaktionen Gegenstand laufender Studien, etwa der deutschen GENICA-Studie (BRAUCH ET AL. 2004). Erste Erkenntnisse zeigen aber, dass Interaktionen zwischen Genen und Umweltfaktoren wie Alkoholkonsum, Pestizid- oder PCB-Rückständen einen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko haben können (MOYSICH ET AL. 1999, ZHENG ET AL. 2003).

Wenn Umweltfaktoren oder Faktoren des Lebensstils (MAASS 1997) in großem Maße an der Entstehung des Mammakarzinoms beteiligt sind, dann impliziert dieser Gedanke, dass Brustkrebs eine vermeidbare Krankheit ist (EPSTEIN 1994a) und keine, die schicksalhaft mit höherem Lebensstandard einhergeht. Umweltfaktoren sind, noch umfassender als in dieser Arbeit dargestellt, im weitesten Sinne als Faktoren unseres kulturellen, sozialen, historischen und ökologischen Umfeldes zu verstehen. Die Charakterisierung eines einzelnen Umweltfaktors als Risiko- oder Präventionsmerkmal dürfte auf Grund der Komplexität von Umweltbedingungen wissenschaftlich jedoch nahezu unmöglich sein (GERBER 2001). Vor dem Hintergrund der auch aus ökonomischen Gründen immer bedeutenderen Rolle der Prävention von Krankheiten sind daher größte Anstrengungen zur Identifikation von Risikofaktoren und Risikopatientinnen für die Entstehung des Mammakarzinoms zu fordern (ZAHN 1996).

Durch gesunde Ernährungs- und Lebensweise mit vermehrter körperlicher Aktivität scheint eine Prävention von Brustkrebs bzw. zumindest eine Reduktion der Inzidenz -wie auch bei anderen Zivilisationskrankheiten- möglich. Daher sollte auch der Brustkrebs neben den Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen als eine „Zivilisationskrankheit“ verstanden werden. Eine Förderung und Unterstützung von gesunden Lebensweisen und Lebensumständen durch schulische, politische, gesetzliche und auch medizinische Maßnahmen von Kindheit an scheint in Kombination mit der Verminderung von Pestizideinträgen in die Umwelt somit auch der Prävention von Brustkrebs Vorschub leisten zu können.

Auch die Bedeutung anderer, meist individuell beeinflussbarer Variablen wie die Zahl der Kinder, Stilldauer, Ernährung und Adipositas für die Prävention des Mammakarzinoms muss in Zukunft von der Wissenschaft stärker fokussiert werden.

Die Frage, ob wir bei der Prävention von Brustkrebs Fortschritte gemacht haben (BERG 2000), sollte in naher Zukunft mit einem klaren Ja beantwortet werden können.

7. Zusammenfassung/Abstract

Teil I:

Bereits seit Jahrzehnten wird der Anteil des nicht-genetisch bedingten Risikos für Brustkrebs auf über 60% geschätzt. Umweltfaktoren wie Adipositas, Ernährung und körperliche Aktivität, sozioökonomischer Status, elektromagnetische Felder und Nikotin sind in vielen Studien mit dem Brustkrebsrisiko assoziiert; jedoch nur radioaktive Bestrahlung und hormonelle Faktoren, die östrogenimitierend wirken, sind anerkannte Risikofaktoren für Brustkrebs.

Teil II:

17 Studien mit Messung im Fettgewebe und 25 Serumstudien sind bisher zu der Fragestellung Pestizide und Brustkrebs als Fall-Kontroll-Studien publiziert, die in der Mehrzahl keine signifikanten Assoziationen zum Brustkrebsrisiko beobachteten. Für Untergruppen mit erhöhter Exposition, wie bei dunkelhäutigen Frauen oder bei Frauen, die nicht stillten, wird ein erhöhtes Brustkrebsrisiko mit steigenden Konzentrationen einiger Substanzen berichtet.

Teil III:

Für die Substanzen DDT/DDE, HCB, HCH, Pyrethroide, PCP und PCB existieren experimentelle Daten über hormonimitierende, zumeist östrogene Wirkungen, die bei hormonsensitiven Tumoren, wie dem Brustkrebs, an der Karzinogenese beteiligt sind. DDT/DDE, β -HCH, HCB und PCP gelten als möglicherweise humankanzerogen, PCB als wahrscheinlich humankanzerogen. DDE, β -HCH, HCB und hochchlorierte PCBs sind persistent und schwer abbaubar.

Teil IV:

Es wurde eine krankenhausbasierte Fall-Kontroll-Studie an neun Patientinnen mit histologisch nachgewiesenen Mammakarzinomen und sieben nach dem Alter gematchten Kontrollpatientinnen mit benignen Mammaveränderungen, die sich einem operativen Eingriff an ihrer Brust unterzogen, durchgeführt. Bezuglich der Confounder Alter, Alter bei Menarche, Alter bei erster Geburt, Stilldauer (Monate), BMI und Zahl der Kinder bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe. Die Patientinnen der Fallgruppe waren überwiegend postmenopausal, die in der Kontrollgruppe überwiegend prämenopausal; in der Fallgruppe rauchte eine von neun Patientinnen (= 11%), in der Kontrollgruppe fünf von sieben (= 71%). Es wurde Brust- bzw. Tumorgewebe auf die Gehalte an DDT/DDE, HCB, β -HCH, Permethrin, PCP und die Summe der PCB-Abkömmlinge Nr. 28, 52, 101, 138, 153 und 180 gaschromatografisch mit Elektroneneinfangdetektor untersucht. Permethrin wurde in keiner Probe oberhalb der Nachweisgrenze von 50 ppb detektiert. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe wurden für keine Substanz festgestellt. Die von uns gemessenen HCB-Konzentrationen sind mit 794/561 ppb in Fall-/Kontrollgruppe (arithmetisches Mittel) nach hiesiger Kenntnis die höchsten, welche bisher im Brustgewebe festgestellt wurden. Dies ist vermutlich auf eine stärkere Belastung der deutschen Nahrungsmittel mit HCB zurückzuführen. Bei der Untersuchung der Werte des Gesamtkollektivs korrelierte die Anzahl der Geburten signifikant negativ mit dem Gehalt an DDT ($r=-0,72$; $p<0,01$), nicht jedoch mit dem Gehalt an DDE. Es zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen β -HCH und DDT, wobei der Signifikanzlevel durch einen „Ausreißer“ stark beeinflusst wird: hoch signifikant ($r=0,79$; $p<0,001$) mit Ausreißer, schwach signifikant ($r=0,45$, $p<0,05$) ohne Ausreißer. Die Altersabhängigkeit der Pestizidgehalte konnte nur für HCB bei Karzinompatientinnen signifikant ($r=0,69$; $p<0,01$), weiterhin schwach signifikant für HCB im Gesamtkollektiv ($r=0,60$; $p<0,05$) und für die Summe der PCB ($r=0,50$; $p<0,05$) belegt werden; für DDE, DDT und PCP zeigte sich keine Altersabhängigkeit; β -HCH korrelierte dagegen schwach negativ mit dem Alter der Patientinnen ($r=-0,54$; $p<0,05$).

Korrelationen zum Ernährungsverhalten der Patientinnen konnten nicht beobachtet werden. Der BMI war nur mit den HCB-Konzentrationen knapp nicht mehr signifikant assoziiert ($r=0,48$; $p=0,06$).

Bei den vier Einzeldarstellungen wird versucht, Gründe für sehr hohe Expositionslevels zu finden, und bei einer Patientin werden die Gehalte zwischen malignem und benignem Mam- magewebe verglichen.

Allein der Nachweis von DDE, DDT, HCB, β -HCH, PCB-Kongeneren und PCP im Fettge- webe der Mamma zeigt, dass diese Substanzen über lange Zeit in Kontakt mit den duktalen Epithelzellen stehen und dort hormoninitierende und z.T. kanzerogene Wirkungen entfalten können.

Nach heutigem Wissensstand lässt sich ein additiver Effekt von persistenten chlororganischen Substanzen auf die Mammakarzinogenese nicht ausschließen. Dabei sind insbesondere die Effekte von Substanzgemischen und die Auswirkungen der Exposition während bes- sonders vulnerabler Phasen der Brustentwicklung wie in utero, postnatal sowie in Kindheit und Pubertät noch nicht ausreichend erforscht. Neben besonders vulnerablen Phasen der Brustdrüseneentwicklung müssen in Zukunft auch individuelle Suszeptibilitäten in Folge ge- netischer Polymorphismen von Rezeptoren, Signaltransduktoren, Tumorsuppressoren, Trans- portern und fremdstoffmetabolisierenden Enzymen bei der Identifikation von Risikofaktoren oder -gruppen für Brustkrebs berücksichtigt werden.

Literaturverzeichnis

- Adami HO, Bergström R, Sparen P, Baron J:** Increasing cancer risk in younger birth cohorts in Sweden. Lancet 341: 773-7; 1993
- Adami HO, Trichopoulos D:** Obesity and mortality from cancer. New Engl J Med 348: 1623-4; 2003
- Adlercreutz H, Gorbach SL, Goldin BR, Woods MN, Dwyer JT, Hamalainen E:** Estrogen metabolism and excretion in oriental and caucasian women. J Natl Cancer Inst 86: 1076-82; 1994
- Adlkofner F, Rüdiger H, Wobus A:** DNA-Doppelstrangbrüche bei intermittierender Exposition. Diskussionsbeitrag. Dt Ärztebl 99/46: B2632-3; 2002
- Ahlborg UG, Lipworth L, Titus-Ernstoff L:** Organochlorine compounds in relation to breast cancer, endometrial cancer, and endometriosis: an assessment of the biological and epidemiological evidence. Crit Rev Toxicol 25: 463-531; 1995
- Akkan Z, Flraig H, Ballschmiter KH:** Pflanzenbehandlungs- und Schädlingsbekämpfungsmittel in der Umwelt – Emissionen, Immissionen und ihre human- und ökotoxikologische Bewertung. E. Schmidt Verlag Berlin, 11-281; 2003
- Althuis MD, Brogan DR, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE, Schoenberg JE, Brinton LA:** Hormonal content and potency of oral contraceptives and breast cancer risk among young women. Br J Cancer 88/1: 50-7; 2003
- Alvarez L, Randi A, Alvarez P, Proli G, Chamson-Reig A, Lux-Lantos V, Kleiman de Pisarev D:** Reproductive effects of hexachlorobenzene in female rats. J Appl Toxicol 20/1: 81-7; 2000
- Andersen A, Barlow L, Engeland A, Kjaerheim K, Lyng E, Pukkala E:** Work-relates cancer in the Nordic countries. Scand J Work Environ Health 25 Suppl 2: 1-116; 1999
- Anonym:** News: Studies link familial breast, prostate cancers. J Natl Cancer Inst 85:776; 1993
- Anonym:** Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. Early breast cancer trialists collaborative Group. Lancet 348: 1189-96; 1996
- Appel KE:** Zur kanzerogenen Wirkung von Pentachlorphenol. Bundesgesundhbl 37/8: 334-41; 1994
- Appel KE, Gericke S:** Zur Neurotoxizität und Toxikokinetik von Pyrethroiden. Bundesgesundhbl 42: 219-28; 1993
- Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland:** Krebs in Deutschland. www.rki.de/KREBS; Saarbrücken 3. erweiterte, aktualisierte Ausgabe, 48-52; 2002
- Archibeque-Engle S, Tessari JD, Winn DT:** Quality assurance/quality control procedures for chlorinated hydrocarbons in human breast adipose tissue. Journal of Toxicology and Environmental Health, 49: 589-598, 1996
- Archibeque-Engle S, Tessari JD, Winn DT, Keefe TJ, Nett TM, Zheng T:** Comparison of organochlorine pesticide and polychlorinated biphenyl residues in human breast adipose tissue and serum. J Toxicol Environ Health 52/4: 285-93; 1997
- Ardies CM, Dees C:** Xenoestrogens significantly enhance risk for breast cancer during growth and adolescence. Med Hypothesis 50/6: 457-64; 1998
- Armstrong B, Woodings T, Stenhouse N.:** Mortality from cancer in migrants to Australia 1962-71. In: Nedlands WA (Hrsg.): NH&MRSC Research Unit in Epidemiology and Preventive Medicine, University of Western Australia, Australia, 1983
- Armstrong K, Eisen A, Weber B:** Assessing the risk of breast cancer. New Engl J Med 342: 564-71; 2000
- Arnold SF, Klotz D, Collins B, Vonier PM, Guillette LJ jr, McLachlan JA:** Synergistic activation of estrogen receptor with combinations of environmental chemicals. Science 272: 1489-92; 1996
- Arnold SF, Vonier PM, Collins BM, Klotz DM, Guillette LJ jr, McLachlan JA:** In vitro synergistic interaction of alligator and human estrogen receptors with combinations of environmental chemicals. Environ Health Perspect 105/Suppl 3: 615-8; 1997

- Arnot B:** Das Anti-Brustkrebs-Buch - Vorbeugung durch richtige Ernährung und Lebensweise. Piper Verlag München; 1-275; 2002
- Aronson KJ, Miller AB, Woolcott CG, Sterns EE, McCready DR, Lickley LA, Fish EB, Hiraki GY, Holloway C, Ross T, Hanna WM, SenGupta SK, Weber JP:** Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. *Cancer Epid. Biomarkers & Prevention* 9: 55-63; 2000
- Asplund L, Svensson BG, Nilsson A, Eriksson U, Jansson B:** Polychlorinated biphenyls, p,p-DDT and p,p-DDE in human plasma related to fish consumption. *Arch Environ Health* 49/6: 477-86; 1994
- Austin H, Keil JE, Cole P:** A prospective follow-up study of cancer mortality in relation to serum DDT. *Am J Public Health* 79/1: 43-6; 1989
- Axelson O:** A review of porphyria and cancer and the missing link with human exposure to hexachlorobenzene. *IARC Sci Publ* 77: 585-89; 1986
- Bagga D, Anders KH, Wang HJ, Roberts E, Glaspy JA:** Organochlorine pesticide content of breast adipose tissue from women with breast cancer and control subjects. *J Natl Cancer Inst* 92/9: 750-3; 2000
- Ballschmiter K, Zell M:** Analysis of polychlorinated biphenyls (PCB) by glass capillary gas chromatography. Composition of technical Arochlor and Clophen PCB mixtures. *Fresenius Z Anal Chem* 302: 20-31; 1980
- Baltzer J, Mickan H:** Gynäkologie. Ein Lehrbuch. Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York 1994
- Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M, Gallagher RP, Yang P:** Identification of occupation cancer risks in British Columbia: a population-based case-control study of 995 incident breast cancer cases by menopausal status, controlling for confounding factors. *J Occup Environ Med* 42: 284-310; 2000
- Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M:** Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer. *Lancet* 360:1044-49; 2002
- Barrett JC:** Mechanisms of multistep carcinogenesis and carcinogen risk assessment. *Env Health Perspect* 100:9-20; 1993
- Barrueco C, Herrera A, Caballo C, de la Pena E:** Induction of structural chromosome aberrations in human lymphocyte cultures and CHO cells by permethrin. *Teratog Carcinog Mutagen* 14/1: 31-8; 1994
- Bassermann K:** Der Markt für Pflanzenschutzmittel. Dissertation Universität Hohenheim 1999
- Bauchinger M, Dresp J, Schmid E, Hauf R:** Chromosome changes in lymphocytes after occupational exposure to pentachlorphenol (PCP). *Mut Res* 102: 83-88; 1982
- Baum M, Ziv Y, Colletta AA:** Can we prevent breast cancer? *Br J Cancer* 64:205-07; 1991
- Beatson G:** On the treatment of not operable cases of carcinoma of the mamma: suggestions from a new method with illustrative cases. *Lancet* ii: 104-7; 1896
- Beck H, Alder L, Mathar W, Palavinskas R:** PCDDs, PCDFs, PCBs and other organochlorine compounds in human milk levels and their dynamics in Germany. *Organohalogen Compounds* 21: 39-44; 1994
- Becker K, Kraus S, Krause C:** Umwelt-Survey 1998, Band III: Human-Biomonitoring. Stoffgehalte im Blut und Urin der Bevölkerung in Deutschland. WaBoLu-Heft 1/02, Umweltbundesamt, Eigenverlag, Berlin 2002
- Bell EM, Hertz-Pannier I, Beaumont JJ:** A case-control study of pesticides and fetal death due to congenital anomalies. *Epidemiology* 12/148-56; 2001
- Bennicke K, Conrad C, Sabroe S, Sorensen HA:** Cigarette smoking and breast cancer. *Br Med J* 310: 1431-33; 1995
- Bernhardt JH:** Gesundheitliche Aspekte niederfrequenter Felder der Stromversorgung. *Dt Ärztebl* 99/27: B 1008-13; 2002
- Beral V; Million Women Study Collaborators:** Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362: 419-27; 2003.
- Bertram HP, Kemper FH, Müller C:** Hexachlorobenzene content in human whole blood and adipose tissue: Experiences in environmental specimen banking. *IARC Sci Publ* 77:173-82; 1986
- Bercovici B, Wassermann M, Cucos S, Ron M, Wassermann D, Pines A:** Serum level of polychlorinated biphenyl and some organochlorine insecticides in women with recent and former missed abortion. *Environ Res* 30: 169-174; 1983
- Berg L:** Brustkrebs - Wissen gegen Angst. Antje Kunstmann Verlag München, 1-448; 2000

- Bertz J:** Vergleich der Krebssterblichkeit in den alten Bundesländern der Bundesrepublik Deutschland und der ehemaligen DDR. Schriftenreihe des Institutes für Sozialmedizin und Epidemiologie des Bundesgesundheitsamtes, Berlin Band 5: 1991.
- Bevers TB:** Primary Prevention and early detection. In: Breast cancer. Hrsg.: Hunt K et al. Springer Verlag New York, 121-34; 2001
- Beyer A, Eis D:** Praktische Umweltmedizin: Klinik, Methoden, Arbeitshilfen, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York; 1994
- Bigsby RM, Steinmetz R:** Organochlorine residues and breast cancer. Correspondence. New Engl J Med 338: 990; 1998
- Bigsby RM, Caperell-Grant A, Madhukar BV:** Xenobiotics released from fat during fasting produce estrogenic effects in ovariectomized mice. Cancer research 57:865-69; 1997
- Blackwood A, Wolff MS, Rundle A:** Organochlorine compounds (DDE and PCB) in plasma and breast cyst fluid of women with benign breast disease. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 7/7:579-83; 1998
- Blair A, Dosemeci M, Heineman EF:** Cancer and other causes of death among male and female farmers from twenty-three states. Am J Ind Med 23: 729-742; 1993
- Blohmke M:** Morbidität bei berufstätigen Frauen in gewerblichen Berufen. Lebensversicherungs-medizin 2: 33-6; 1981
- Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ, Yang CS, Zheng SF, Gail M et al.:** Nutrition intervention trials in Linxian, China: Supplementation with specific vitamin/minerals combination, cancer incidence and disease-specific mortality in the general population. J Natl Cancer Inst 85:1483-92; 1993
- Bock P:** Zusammenhänge zwischen Bioziden und Brustkrebs. Inaugural-Dissertation. Frankfurt am Main 2001
- Boice JD jr, Blettner M, Auvinen A:** Epidemiologic studies of pilots and aircrew. Health Phys 79: 576-84; 2000
- Bonnet M, Guinebretiere JM, Kremmer E, Grunewald V, Benhamou E, Contesso G, Joab I:** Detection of Epstein-Barr virus in invasive breast cancers. J Natl Cancer Inst 91/16: 1376-81; 1999
- Boyle P:** Epidemiology of breast cancer, Bailliere's Clinical Oncolgy 2/1: 1-57; 1988
- Bradford Hill A:** The Environment and Disease: Association or Causation? Proc Royal Soc Med 58:295-300; 1965
- Bradlow HL, Davis DL, Lin G, Sepkovic D, Tiwari R:** Effects of pesticides on the ratio of 16 α /2-Hydroxyestrone: A biologic marker of breast cancer risk. Environ Health Perspect 103/Suppl 7: 147-50; 1995
- Brandt M, Schmidt E, Schmidt FW:** Chronische Lebererkrankungen durch langjährige Intoxikation im Haushalt mit Pentachlorphenol. Verh Dtsch Ges Inn Med 83: 1609-1611; 1977
- Brauch H, Brüning T, Hamann U, Ko Y für die GENICA-Netzwerk interdisziplinäre Studiengruppe (www.genica.de):** persönliche Mitteilung 2004
- Brenner H, Stegmaier C:** Projektion des Effekts veränderter Fertilitätsraten auf die Brustkrebsinzidenz: Eine Studie aus dem Saarland. Soziale- und Präventivmedizin 35: 1-4; 1990
- Brezner E, Terkel J, Perry AS:** The effect of Arochlor 1254 (PCB) on the physiology of reproduction on the female rat. I Comp Biochem Physiol 77C: 65-70; 1984
- Brinton LA, Daling JR, Liff JM, Schoenberg JB:** Oral contraceptives and breast cancer risk among young women. J Natl Cancer Inst 87: 827-35; 1995
- Brody JG, Rudel RA:** Environmental pollutants and breast cancer. Environ Health Perspect 111: 1007-19; 2003
- Bronstein I, Semendjajew K:** Taschenbuch der Mathematik. Verlag Harry Deutsch, Frankfurt/Main 1987
- Brophy JT, Keith MM, Gorey KM, Laukkonen E, Hellyer D, Watterson A, Reinhartz A, Gilberston M:** Occupational histories of cancer patients in a Canadian cancer treatment center and the generated hypothesis regarding breast cancer and farming. Int J Occup Environ Health 8/4: 346-5; 2002
- Brotons JA, Olea-Serrano MF, Villalobos M, Pedraza V, Olea N:** Xenoestrogens released from lacquer coatings in food cans. Environ Health Perspect 103: 608-12; 1995
- Brown NM, Lamartiniere CA:** Xenoestrogens alter mammary gland differentiation and cell proliferation in the rat. Environ Health Perspect 103: 708-13; 1995

- Bryan CP:** Ancient Egyptian medicine in the papyrus Ebers. Ares Publishers Inc.: Chicago, Illinois: 162-67; 1930
- Bucheli TD, Fent K:** Induction of cytochrome P450 as a biomarker for environmental contamination in aquatic ecosystems. Crit Rev Environ Sci Tech 25/3: 201-68; 1995
- Bulger W, Kupfer D:** Estrogenic action of DDT analogs. Am J Ind Med 4:163-73; 1983
- Bundesamt für Strahlenschutz:** Qualitätsverbesserung ist entscheidend: Pressemitteilung vom 21.03.2003
- Buranatrevedh S, Deodutta R:** Occupational exposure to endocrin-disrupting pesticides and the potential for developing homonal cancers. J Environ Health 64/3: 17-29; 2001
- Butler WH, Cohen SH, Squire RA:** Mesenchymal tumors of the mouse urinary bladder with vascular and smooth muscle differentiation. Toxicol Pathol 25/3: 268-74; 1997
- Cabral JR, Galendo D, Laval M, Lyandrat N:** Carcinogenicity studies with deltamethrin in mice and rats. Cancer Lett 49/2: 147-52; 1990
- Calle EE, Frumkin H, Henley SJ, Savitz DA, Thun MJ:** Organochlorines and breast cancer risk. CA A Cancer Journal for Clinicians 52: 301-9; 2002
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ:** Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospective studied cohort of U.S. adults. New Engl J Med 348:1625-38; 2003
- Cantor K, Stewart P, Brinton L, Dosemeci M:** Occupational exposures and female breast cancer mortality in the United States. J Occup Environ Med 37/3: 336-348; 1995
- Caplan LS, Schoenfeld ER, O'Leary ES, Leske MC:** Breast cancer and electromagnetic fields- a review. Ann Epidemiol 10/1: 31-44; 2000
- Carson R:** Der stumme Frühling. C.H. Beck Verlag München: 222-46; 1990. Titel der Originalausgabe: Silent Spring. Penguin Books-Verlag England; 1962
- Cassee FR, Grotens JP, van Bladeren PJ, Feron VJ:** Toxicological evaluation and risk assessment of chemical mixtures. Crit Rev Toxicol 28/1: 73-101; 1998
- Cassidy A, Bingham S, Stechell KD:** Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. Am J Clin Nutr 60: 333-40; 1994
- Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Vogt MT, Browner WS, Cummings SR for the Osteoporotic fractures research group:** Bone mineral density and risk of breast cancer in older women. JAMA 276: 611-7; 1996
- Chang-Claude J, Scherneck S:** Klonierung des Brustkrebsgens BRCA1. Dt Ärztebl 92/37: A2414-18; 1995
- Charles MJ, Schell MJ, Willman E, Gross HB, Lin Y, Sonnenberg S:** Organochlorines and 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine (8-OHdG) in Cancerous and non-cancerous breast tissue. Arch Environ Contam Toxicol 41: 386-95; 2001
- Charles MJ:** Persönliche Mitteilung 14.11.2002
- Charlier C, Albert A, Herman P, Hamoir E, Gaspard U, Meurisse M, Plomteux G:** Breast cancer and serum organochlorine residues. Occup Environ Med 60: 348-51; 2003
- Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White E:** Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. JAMA 287/6: 734-41; 2002
- Chen H, Xiao J, Hu G, Zhou J, Xiao H, Wang X:** Estrogenicity of organophosphorus and pyrethroid pesticides. J Toxicol Environ Health A. 65: 1419-35; 2002
- Chlebowksi RT:** Reducing the risk of breast cancer. Review article. New Engl J Med 343/3: 191-8; 2000
- Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Zhang SM, Colditz GA, Willett WC:** Premenopausal intake of vitamins A, C, and E, folate, and carotenoids, and risk of breast cancer. Cancer Epid Biom & Prev 12: 713-20; 2003
- Clarke R, Clarke-Hilakivi L, Cho E, James MR, Leonessa F:** Estrogens, phytoestrogens and breast cancer. Advances in experimental medicine and biology 401: 63-85; 1996
- Clemmesen J:** Carcinoma of the breast. Results from statistical research. Br J Radiol 21:583-90; 1948
- Clemons M, Goss P:** Estrogen and the risk of breast cancer. Review article. New Engl J Med 344: 276-285; 2001
- Cline JM, Sonderqvist G, von Schoultz E, Skoog L, von Schoultz A:** Effects of hormone replacement therapy on the mammary gland of surgically postmenopausal cynomolgus macaques. Am J Obstet Gynecol 174: 93-100; 1996

- Cocco P:** On the rumors about the silent spring. Review of the scientific evidence linking occupational and environmental pesticide exposure to endocrine disruption health effects. Cad. Saude Publica 18/2: 379-402; 2002
- Cocco P, Kazerouni N, Zahm SH:** Cancer mortality and environmental exposure to DDE in the United States. Environ Health Perspect 108/1: 1-4; 2000
- Cohn BA, Cirillo PM, Wolff MS, Schwingl PJ, Cohen RD, Sholz RI:** DDT and DDE exposure in mothers and time to pregnancy in daughters. Lancet 361: 2205-6; 2003
- Colborn T, Dumanoski D, Myers JP:** Die bedrohte Zukunft: Gefährden wir unsere Fruchtbarkeit und Überlebensfähigkeit? Droemer Knaur Verlag München; 1996
- Colditz GA:** Epidemiology of breast cancer. Cancer 71: 1480-89; 1993
- Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE:** The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 332: 1589-93; 1995
- Collins FS:** BRCA1- lots of mutations, lots of dilemmas (Vorwort). N Engl J Med 334: 186-88; 1996
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer:** Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborate reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet 347:1713-27; 1996
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer:** Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborate reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. Lancet 350: 1047-59; 1997
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer:** Familial breast cancer:collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58209 women with breast cancer and 101986 women without the disease. Lancet 358:1389-99; 2001
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer:** Alcohol, tobacco and breast cancer-collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58515 women with breast cancer and 95067 women without the disease. Br J Cancer 87/11: 1234-45; 2002a
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer:** Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. Lancet 360: 187-95; 2002b
- Colosio C, Maroni M, Barcellini W, Meroni P, Alcini D, Colombi A, Cavallo D, Foa V:** Toxicological and immune findings in workers exposed to pentachlorophenol (PCP). Arch Environ Health 48/2: 81-8; 1993
- Colt JS, Stallones L, Cameron LL, Dosemeci M, Zahm SH:** Proportionate mortality among US migrant and seasonal framworkers in twenty-four states. Am J Ind Med 40: 604-11; 2001
- Costa A:** Biological approaches to breast cancer prevention. The Breast 1: 119-23; 1992
- Covaci A, de Boer J, Ryan JJ, Voorspoels S, Schepens P:** Distribution of organobrominated and organochlorinated contaminants in Belgian human adipose tissue. Environ Res 88/3: 210-8; 2002
- Crisp TM, Clegg ED, Cooper RL:** Environmental endocrine disruption: An effects assessment and analysis. Environ Health Perspect 106 (Suppl1): 11-56; 1998
- Cui J, Hopper JL:** Why are the majority of hereditary cases of early-onset breast cancer sporadic? A simulation study. Cancer Epidem Biom & Prev 9: 805-12; 2000
- Daniel V, Huber W, Bauer KD, Opelz G:** Impaired in-vitro Lymphocyte responses in patients with elevated pentachlorophenol (PCP) blood levels. Arch Environ Health 50/4: 287-92; 1995
- Danzo B:** Environmental Xenobiotics may disrupt normal endocrine function by interfering with the binding of physiological ligands to steroid receptors and binding proteins. Environ Health Perspect 105/3: 294-301; 1997
- Danzo B, Shappell HW, Banerjee A, Hachey DL:** Effects of nonylphenol, p,p-DDE, and Pentachlorophenol on the adult female guinea pig reproductive tract. Reprod Toxicol 16/1: 29-43; 2002
- Daunderer M:** Handbuch der Umweltgifte: Klinische Umwelttoxikologie für die Praxis, Band III, ecomed-Verlag Landsberg/Lech; 1990

- Davis DL, Bradlow HL, Wolff MS, Woodruff T, Hoel DG, Culver HA:** Medical hypothesis: Xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environ Health Perspect* 101/5: 372-77; 1993
- Dees C, Askaari M, Foster J, Ahamed S, Wimalasena J:** DDT mimicks estradiol stimulation of breast cancer cells to enter the cell cycle. *Molecular Carcinogenesis* 18:107-114; 1997
- Deichmann WB:** The debate on DDT. *Arch Toxicol* 29: 1-27; 1972
- Del Giudice ME, Fantus IG, Ezzat S, McKeown-Eyssen G, Page D, Goodwin PJ:** Insulin and related factors in premenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 47: 111-20; 1998
- Dello Iacovo RD, Celentano E, Strollo AM, Iazzetta G, Capasso I, Randazzo G:** Organochlorines and breast cancer. A study on Neapolitan women. *Adv Exp Med Biol* 472: 57-66; 1999
- Demers A, Ayotte P, Brisson J, Dodin S, Robert J, Dewailly E:** Risk and Aggressiveness of breast cancer in relation to plasma organochlorine concentrations. *Cancer Epid Biom Epid* 9:161-6; 2000
- Desaulniers D, Leingartner K, Russo J, Perkins G, Chittim BG, Archer MC, Wade M, Yang J:** Modulatory effects of neonatal exposure to TCDD, or a mixture of PCBss, p,p-DDT, and p,p-DDE, on methylnitrosourea-induced mammary tumor development in the rat. *Environ Health Perspect* 109/7: 739-47; 2001
- Devesa SS:** Recent cancer patterns among men and women in the United States: clues for occupational research. *J Occup Med* 36: 832-41; 1994
- De Waard F:** Guest Editorial: Premenopausal and postmenopausal breast cancer: One disease or two? *J Natl Cancer Inst* 63/3: 549-52; 1979
- Dewailly E, Dodin S, Verreault R, Ayotte P, Sauve L, Morin J, Brisson J:** High organochlorine body burden in women with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 86/3: 232-34; 1994a
- Dewailly E, Ayotte P, Brisson J, Dodin S:** Breast cancer and organochlorines. *Lancet* 344: 1707-8; 1994b
- Dewailly E, Ayotte P, Brisson J:** Protective effect of breast feeding on breast cancer and body burden of carcinogenic organochlorines. Correspondence. *J Natl Cancer Inst* 86/10: 803; 1994c
- Dewailly E, Mulvad G, Pedersen HS, Ayotte P, Demers A, Weber JP, Hansen JC:** Concentration of organochlorines in human brain, liver, and adipose tissue autopsy samples from Greenland. *Environ Health Perspect* 107/10: 823-8; 1999
- Dewailly E:** Could the rising levels of estrogen receptor in breast cancer be due to estrogenic pollutants? *Zuschrift. J Natl Cancer Inst* 89/2: 888; 1997
- DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft:** MAK- und BAT-Werte-Liste 2003. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Wiley-VCH-Verlag Weinheim; Mitteilung 39: 123-32; 2003
- Dhadapkar MV, Ingle JN, Ahmann DL:** Estrogen replacement therapy withdrawal and regression of metastatic breast cancer. *Cancer* 75/1: 43-6; 1995
- Dirx MJ, van den Brandt PA, Goldbohm RA:** Diet in adolescence and the risk of breast cancer: results of the Netherlands Cohort Study. *Cancer Causes Control* 10: 189-99; 1999
- Djordjevic MV, Hoffmann D, Fan J, Prokopczyk B, Citron ML, Stellman SD:** Assessment of chlorinated pesticides and polychlorinated biphenyls in adipose tissue using a supercritical fluid extraction method. *Carcinogenesis* 15/11: 2581-5; 1994
- Dmochewitz S, Ballschmiter K:** Rückstandsanalyse von Chlorkohlenwasserstoffen in Human-knochenmark durch hochauflösende Gas-Chromatographie mit Elektroneneinfang-Detektor. *Fresenius Z Anal Chem* 310: 6; 1983
- Doll R, Peto R:** The cause of human cancer: Quantitative estimation of avoidable risks of cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 66: 1192-1308; 1981
- Donna A, Betta PG, Robutti F, Crosignani P, Berrino F, Bellingeri D:** Ovarian mesothelial tumors and herbicides: a case-control study. *Carcinogenesis* 5/7: 941-42; 1984
- Donna A, Crosignani P, Robutti F, Betta PG, Bocca R, Mariani N, Ferrario F, Fissi R, Berrino F:** Triazine herbicides and ovarian epithelial neoplasms. *Scand J Work Environ Health* 15:47-53; 1989
- Dorgan JF, Brock JW, Rothman N, Needham LL, Miller R, Stephenson HE jr, Schussler N, Taylor PR:** Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis (USA). *Cancer Causes Control* 10: 1-11; 1999

- Dos Santos Silva I, Swerdlow A:** Recent trends in incidence of and mortality from breast, ovarian and endometrial cancers in England and Wales and their relation to changing fertility and oral contraceptive use. *Br J Cancer* 72/2: 485-92; 1995
- Duell EJ, Millikan RC, Savitz DA, Newman B, Smith JC, Schell MJ, Sandler DP:** A population-based case-control study of farming and breast cancer in North Carolina. *Epidemiology* 11/5: 525-31; 2000
- Dunkelberg H:** Umweltschadstoffe-Herbizide. In: Wichmann HE, Schlipkötter HW, Fülgaff G (Hrsg.): Handbuch der Umweltmedizin. Ecomed-Verlag Landsberg/Lech; VI-5: 1-12; 1995
- Dunning AM, Healey CS, Pharoah PD, Teare MD, Ponder BA, Easton DF:** A systematic review of genetic polymorphisms and breast cancer risk. *Cancer Epid Biom Prev* 8: 843-54; 1999
- Dusich K, Sigurdson E, Hall WN, Dean AG:** Cancer rates in a community exposed to low levels of Creosote components in municipal water. *Minnesota Medicine* 63/11: 803-6; 1980
- Eckard R:** Mitarbeiter der Umweltprobenbank für Human-Organproben (Direktor Prof. Dr. F. Kemper), Pharmakologisches und Toxikologisches Institut der Universität Münster, Mitglied der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes, persönliche Mitteilungen 26.11.2002 und 11.02.2004
- Eckrich W, Gerhard I:** Organochlorverbindungen im Blut der Bevölkerung - ein Überblick. *Klin Lab* 38: 462-8; 1992
- Eisenbrand G, Metzler M:** Toxikologie für Naturwissenschaftler und Mediziner. Wiley-VCH-Verlag Weinheim; 2002
- Ekbom A, Trichopoulos D, Adami HO, Hsieh CC, Lan SJ:** Evidence of prenatal influences on breast cancer risk. *Lancet* 340: 1015-18; 1992
- El-Bayoumy K:** Environmental carcinogens that might be involved in human breast cancer etiology. *Chem Res Toxicol* 5/5:585-90; 1992
- Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group:** Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 94/8: 606-16; 2002
- Engel J, Hözel D, Kerr J, Schubert-Fritschle G:** Epidemiologie. In: Manual Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Zuckschwerdt Verlag München 9. überarbeitete Auflage: 1-11; 2003
- Epstein S:** Environmental and occupational pollutants are avoidable causes of breast cancer. *Int J Health Serv* 24/1:145-50; 1994a
- Epstein S:** Environmental pollutants as unrecognized causes of breast cancer. *Int J Health Serv* 24/1:145-50, 1994b
- Ettl H:** Amt für Landwirtschaft, Deggendorf, persönliche Mitteilung 20.2.1998
- Evans N:** State of the evidence: What is the connection between chemicals and breast cancer? Breast cancer fund and breast cancer action (www.breastcancerfund.org; www.bcaction.org): 1-32; 2002
- Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, Bell GJ, Jones LW, Mackey JR:** Effects of exercise training on fasting insulin, insulin resistance, insulin-like growth factors, and insulin-like growth factor binding proteins in postmenopausal breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Cancer Epid Biom Prev* 12: 721-7; 2003
- Falck F, Ricci Ajr, Wolff MS, Godbold J, Deckers P:** Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. *Arch Env Health* 47/2:143-46; 1992
- Favero A, Parpinel M, Franceschi S:** Diet and risk of breast cancer : major findings from an Italian case-control study. *Biomed Pharmacother* 52: 109-115; 1998
- Fentiman I:** Prevention of breast cancer. R.G. Landers Company, Austin, USA 1993
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin D:** GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Version 1.0 IARC Cancer Base No. 5; Lyon; 2001
- Feuer EJ, Wun LM:** How much of the recent rise in breast cancer incidence can be explained by increases in mammographic utilization? A dynamic population model. *Am J Epidemiol* 136/12:1423-36; 1992
- Feuer EJ, Wun LM, Boring CC, Flanders WD, Timmel MJ, Tong T:** The lifetime risk of developing breast cancer. *Reports. J Natl Cancer Inst* 85:892-897, 1993
- Feychtung M, Osterlund B, Ahlbom A:** Reduced cancer incidence among the blind. *Epidemiology* 9/5: 490-4; 1998

- Fiedler K:** Hygiene/Präventivmedizin/Umweltmedizin systematisch, UNI-MED Verlag Lorch: 116-148; 1995
- Fielden MR, Chen I, Chittim B, Safe SH, Zacharewski TR:** Examination of the estrogenicity of PCB 104, ist hydroxylated metabolite HO-PCB104, and a further chlorinated derivative, PCB 155. Environ Health Perspect 105: 1238-48; 1997
- Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S:** Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. J Natl Cancer Inst 85/20: 1644-56; 1993
- Fletcher SW, Elmore JG:** Mammographic screening for breast cancer. New Engl J Med 348: 1672-80; 2003
- Forrest AP, Alexander FE:** A question that will not go away: at what age should mammographic screening begin ? J Natl Cancer Inst 87:1195-7; 1995
- Forsen A:** Psychosocial stress as a risk for breast cancer. Psychother - Psychosom 55/2-4:176-85; 1991
- Forth W, Henschler D, Rummel W (Hrsg):** Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Urban + Fischer Verlag München-Jena; 2001
- Franceschi S, Favero A, Decarli A, Negri E, La Vecchia C, Ferraroni M et al.:** Intake of macronutrients and risk of breast cancer. Lancet 347:1351-6; 1996
- Frentzel-Beyme R:** Umwelt und Onkologie. In: Hepp H, Berg D, Hasbargen U (Hrsg.): Gynäkologie und Geburtshilfe 1994; Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 228-39; 1996
- Frick AD:** Hormonelle und immunologische Veränderungen bei Frauen mit chronischer Pentachlorphenolbelastung. Hippokrates-Verlag Stuttgart: 1-137; 1995
- Friedenreich CM, Rohan TE:** A review of physical activity and breast cancer. Epidemiology 6:311-7; 1995
- Frisch RE, Wyshak G, Albright NL:** Lower prevalence of breast cancer and cancers of the reproductive system among former athletes compared to non-athletes. Brit J Cancer 52: 885-90; 1985
- Gaido K, Dohme L, Wang F, Chen I, Blankvoort B:** Comparative estrogenic activity of wine extracts and organochlorine pesticide residues in food. Environ Health Perspect 106/Suppl 6: 1347-51; 1998
- Gammon MD, Wolff MS, Neugut AI, Britton JA:** Treatment for breast cancer and blood levels of chlorinated hydrocarbons. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 5/6: 467-71; 1996
- Gammon MD, Terry MB, Teitelbaum SI, Britton JA, Levin B:** Correspondence. New Engl J Med 338/14: 989; 1998
- Gammon MD, Wolff MS, Neugut AI, Eng SM, Teitelbaum SL, Britton JA, Terry MB, Levin B, Stellman SD, Kabat GC, Hatch M, Senie R et al.:** Environmental toxins and breast cancer on Long Island. II. Organochlorine compound levels in blood. Cancer Epid Biom Prev 11: 686-97; 2002a
- Gammon MD, Santella RM, Neugut AI, Eng SM, Teitelbaum SL, Paykin A, Levin B, Terry MB, Young TL et al.:** Environmental toxins and breast cancer on Long Island. 1. Polycyclic aromatic hydrocarbon DNA adducts. Cancer Epid Biom Prev 11: 677-85; 2002b
- Gandini S, Merzenich H, Robertson C, Boyle P:** Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. Eur J Cancer 36/5: 636-46; 2000
- Garcia AM:** Pesticide exposure and women's health. Am J Ind Med 44/6: 584-94; 2003
- Garey J, Wolff MS:** Estrogenic and antiprogestagenic activities of pyrethroid insecticides. Biochem Biophys Res Commun 251/3: 855-9; 1998
- Garne JP, Aspegren K, Balldin G, Ranstam J:** Increasing incidence of and declining mortality from breast carcinoma-trends in Malmö, Sweden 1961-1992. Cancer 79: 69-74; 1997
- Gerber B:** Einfluss von Umwelt, Ernährung und Lebensstil auf das Brustkrebsrisiko. Dt Ärztebl 98/Heft24: 1612-19; 2001
- Gerhard I, Runnebaum B:** Umweltbelastungen und Infertilität. In: Runnebaum B, Rabe T (Hrsg.): Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 2: 209-53; 1994
- Gianesi LP:** Use of Pesticides in the United States. In: Tweedy B.G. et al. (Hrsg.): Pesticide Residues and Food Safety, American chemical society Washington DC: 24-30; 1991
- Gies A, Gottschalk C, Grien P, Heger W, Kolossa M, Rechenberg B:** Umweltchemikalien, die auf das Hormonsystem wirken - Belastungen, Auswirkungen, Minderungsstrategien. Kurzfassung unter www.umweltbundesamt.de. Umweltbundesamt-Selbstverlag 30/01; 2001

- Glass AG, Hoover RN:** Rising Incidence of breast cancer: Relationship to stage and receptor status. J Natl Cancer Inst 82: 693-96; 1990
- Go V, Garey J, Wolff MS, Pogo BG:** Estrogenic potential of certain pyrethroid compounds in the MCF-7 human breast carcinoma cell lines. Environ Health Perspect. 107/3: 173-7; 1999
- Gofman JW:** Preventing breast cancer: The story of a major, proven, preventable cause of this disease. San Francisco, CNR Book Division, 1995
- Gomez-Catalan J, Planas J, To-Figueras J, Camps M, Corbella J:** Organochlorine pesticides residues in the population of Catalonia (Spain). Bull Environ Contam Toxicol 51: 160-4; 1993
- Goodstine SL, Zheng T, Holford TR, Ward BA, Carter D, Owens PH, Mayne ST:** Dietary (n-3/n-6) fatty acid ratio: possible relationship to premenopausal but not postmenopausal breast cancer risk in U.S. women. J Nutr 133/5: 1409-14; 2003
- Gorham ED, Garland FC:** Sunlight and breast cancer incidence in the USSR. Int J Epidemiol 19: 820-24; 1990
- Grimalt J, Sunyer J, Moreno V, Amaral OC, Sala M, Rosell A, Anto JM, Albaiges J:** Risk excess of soft tissue sarcoma and thyroid cancer in a community exposed to airborne organochlorinated compound mixtures with a high hexachlorobenzene content. Int J Cancer 56: 200-3; 1994
- Grimm HG, Schellmann B, Schaller KH, Gossler K:** Pentachlorphenolkonzentrationen in Geweben und Körperflüssigkeiten von Normalpersonen. Zbl Bakt Hyg I Abt 174: 77-90; 1981
- Güttes S, Failing K, Neumann K, Kleinstein J, Georgii S, Brunn H:** Chlororganic Pesticides and Polychlorinated Biphenyls in Breast Tissue of Women with Benign and Malignant Breast Disease. Arch Environ Contam Toxicol 35: 140-147; 1998
- Habel L, Stanford J, Vaughan T, Rossing M, Voigt L, Weiss N, Daling J:** Occupation and breast cancer risk in middle-aged women. J Occup Environ Med 37/3: 349-356; 1995
- Hajek RA, Robertson AD, Johnston DA, Van NT, Tcholakian RK, Wagner LA, Conti CJ:** During development, 17 α -estradiol is a potent estrogen and carcinogen. Environ Health Perspect 105/Suppl 3: 577-81; 1997
- Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr, Coates RJ, Liff JM, Talamini R, Chantarakul N, Koetsawang S, Rachawat D, Morabia A, Schuman L, Stewart W, Szklo M, Bain C, Schofield F, Siskind V, Band P et al. for the Colloborative Group in Hormonal Factors in Breast Cancer:** Alcohol, tobacco and breast cancer - colloborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58515 women with breast cancer and 95067 women without the disease. Br J Cancer 87/11: 1234-45; 2002
- Hanf V:** Mammakarzinom und Umweltfaktoren. In: Kreienberg R, Volm T, Möbus V, Alt D (Hrsg.): Management des Mammakarzinoms. Springer Verlag Berlin-Heidelberg; 2002
- Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, Rosner B, Speizer Fe, Pollak M:** Circulating concentrations of insulin-like growth factor -1 and risk of breast cancer. Lancet 351: 1393-6; 1998
- Hansen J:** Breast cancer risk among relatively young women employed in solvent-using industries. Am J Ind Med 36: 43-7; 1999
- Hansen J:** Elevated risk for male breast cancer after occupational exposure to gasoline and vehicular combustion products. Am J Ind Med 37:349-52; 2000
- Hansen LG, Jansen HT:** Environmental estrogens. Science 266: 526; 1994
- Hardell L, Sandström A:** Case-control study: soft tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acids or chlorophenols. Br J Cancer 39: 711-717; 1979
- Hardell L, Axelson O, Rappe C:** Nasal cancer and chlorophenols. Lancet 1: 1167; 1983
- Hardell L, Lindström G, Liljegren G, Dahl P, Magnuson A:** Increased concentrations of octachlorodibenzo-p-dioxin in cases with breast cancer- results from a case-control study, Eur J Cancer Prev 5: 351-7; 1996
- Harris JR, Lippman M, Veronesi U, Willett W:** Breast Cancer (Part 1) New Eng J Med 327/5: 319-28, 1992
- Harris DM, Miller JE, Davis DM:** Racial differences in breast cancer screening, knowledge and compliance. J Natl Med Assoc 95/8:693-701; 2003
- Hayward J:** Hormones and breast cancer. In: Allfrey VG, Allgöwer M, Bauer KH et al. (Hrsg.): Recent Results in Cancer Research. Springer Verlag Berlin-Heidelberg 24: 1-8; 1970
- Heidenreich P, Vogt H, Bachter D, Büchels H:** Das Konzept des Wächterlymphknotens. Dt Ärztebl 98/9: A 534-540; 2001
- Heinzow B:** Organische Verbindungen, Pentachlorphenol. In: Wichmann HE, Schlipkötter HW, Fülgroff G (Hrsg.): Handbuch der Umweltmedizin. Ecomed Verlag Landsberg/Lech, VI-4: 1-22; 1997

- Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Huang HY, Hoffman SC, Strickland PT, Brock JW, Burse VW, Needham LL, Bell DA, Lavigne JA, Yager JD, Comstock GW:** Serum concentrations of organochlorine compounds and the subsequent development of breast cancer. *Cancer Epid Biom Prev* 8: 525-32; 1999
- Henderson BE, Ross RK, Pike MC, Casagrande JT:** Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res* 42: 3232-9; 1982
- Henderson AK, Rosen D, Miller GL, Figgs LW, Hoar Zahm S:** Breast cancer among women exposed to polybrominated biphenyls. *Epidemiology* 6: 544-46; 1995
- Henrich JB:** The postmenopausal estrogen/breast cancer controversy- results from a review of 24 original articles and 3 meta-analysis. *JAMA* 268: 1900-2; 1992
- Henschler D:** Toxikologie. Pyrethroide. In: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Forth W (Hrsg.), Spektrum-Akadem. Verlag Heidelberg, 1996
- Hepp HH, Hoos A, Leppien G, Wallwiener D:** Breast cancer metastatic to the uterine cervix: analysis of a rare event. *Cancer Invest* 17/7: 468-73; 1999
- Herrera A, Arino A, Conchello P, Lazaro R, Bayari S:** Estimates of mean daily intakes of persistent organochlorine pesticides from Spanish fatty foodstuffs. *Bull Environ Contam Toxicol* 56: 173-77; 1996
- Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F, Fong J, Harris F, Hunninghake D, Bittner V, Schrott HG, Blumenthal RS, Levy R for the HERs Study Group:** Statin Therapy, Cardiovascular Events, and total Mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 105: 2962-7; 2002
- Higginson J:** DDT, epidemiologic evidence. *IARC Sci Publ* 65: 107-117; 1985
- Hilakivi-Clarke L:** Estrogen-related non-reproductive behaviors and breast cancer risk: animal models and human studies. *Breast Cancer Res Treat* 46/2-3: 143-59; 1997
- Hilakivi-Clarke L, Rowland J, Clarke R, Lippman ME:** Psychosocial factors in the development and progression of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 29: 141-60; 1993
- Hilakivi-Clarke L, Trock B, Clarke R:** The Estrogenicity of selected nutrients, phytochemicals, pesticides and pollutants. In: Bowcock A (Hrsg.): *Breast Cancer: molecular genetics, pathogenesis and therapeutics*. Humana Press, Totowa USA: 537-59; 1999
- Hoar SK, Blair A, Holmes F:** Agricultural herbicide use and risk of lymphoma and soft tissue sarcoma *JAMA* 256: 1141-47; 1986 [Erratum in *JAMA* 256: 3351].
- Hoffman-Goetz L, Husted J:** Exercise and breast cancer: review and critical analysis of the literature. *Can J Appl Physiol* 19/3: 237-52; 1994
- Holford TR, Zheng T, Mayne ST, Zahm SH, Tessari J, Boyle P:** Joint effects of nine polychlorinated biphenyl (PCB) congeners on breast cancer risk. *Int J Epidemiol* 29/6: 975-82; 2000
- Holinski-Feder E, Brandau O, Nestle-Krämling C, Derakshan-Peykar P et al.:** Genetik des erblichen Mammakarzinoms. *Dt Ärztebl* 95/Heft 11: A600-5; 1998
- Holmberg L, Anderson H, HABITS steering and data monitoring committees:** HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer - is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 363: 453-5; 2004
- Hopenhayn-Rich C, Stump ML, Browning SR:** Regional assessment of atrazine exposure and incidence of breast and ovarian cancers in Kentucky. *Arch Environ Contam Toxicol* 42/1: 127-36; 2002
- Horton AW:** Epidemiologic evidence for the role of indoor tobacco smoke as an initiator of human carcinogenesis. *Cancer Detect Prev* 16/2: 119-27; 1992
- Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Thayer KA, Vandenberghe JG, vom Saal FS:** Exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature* 401: 763-4; 1999
- Hoyer AP, Grandjean Ph, Jorgensen T, Brock JW:** Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Lancet* 352: 1816-20; 1998
- Hoyer AP, Jorgensen T, Brock JW, Grandjean P:** Organochlorine exposure and breast cancer survival. *J Clin Epidemiol* 53/3: 323-30; 2000a
- Hoyer AP, Jorgensen T, Grandjean P:** Breast cancer and dieldrin. Correspondence. *Lancet* 356: 1852; 2000b
- Hoyer AP, Jorgensen T, Grandjean P, Hartvig HB:** Repeated measurements of organochlorine exposure and breast cancer risk (Denmark). *Cancer Causes Control* 11:177-84; 2000c
- Hoyer AP, Jorgensen T, Rank F, Grandjean P:** Organochlorine exposures influence on breast cancer risk and survival according to estrogen receptor status: a Danish cohort-nested case-control study. *BMC Cancer* 1: 8-16; 2001

- Hoyer AP, Gerdes AM, Jorgensen T, Rank F, Hartvig HB:** Organochlorines, p53 mutations in relation to breast cancer risk and survival. A Danish cohort-nested case-control study. *Breast Cancer Res Treatment* 71: 59-65; 2002
- Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE, Willett WC:** Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA* 278/17: 1407-11; 1997
- Hufnagel S:** Belastung durch Chlorkohlenwasserstoffe und Schwermetalle, Vitamin- und Spurenelementstatus bei Mammakarzinopatientinnen im Vergleich zu gesunden Frauen. Inaug. Dissertation Heidelberg 2003
- Huff J, Boyd J, Barrett JC:** Hormonal carcinogenesis and environmental influences: background and overview. *Prog Clin Biol Res* 394: 3-23; 1996
- Hunter DJ, Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B:** A prospective study of the intake of vitamins c, e, and a and the risk of breast cancer. *New Engl J Med* 329: 234-40; 1993
- Hunter DJ, Kelsey KT:** Pesticide Residues and breast cancer: The harvest of a silent spring? (Vorwort) *J Natl Cancer Inst* 85/8: 598-99; 1993
- Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Beeson L, van den Brandt PA, Folsom AR, Fraser GE, Goldbohm RA, Graham S, Howe GR, Kushi LH, Marshall JR, McDermott A, Miller AB, Speizer FE, Wolk A, Yaun SS, Willett WC:** Cohort studies of fat intake and risk of breast cancer: a pooled analysis. *New Engl J Med* 334: 356-61; 1996
- Hunter DJ, Hankinson S, Laden F, Colditz G, Manson J, Willett W, Speizer F, Wolff MS:** Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *New Engl J Med* 337: 1253-58; 1997
- IARC:** Occupational exposure in insecticide application, and some pesticides. IARC Monographs 53: 179-249; 1991a
- IARC:** Permethrin. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks of chemicals to humans. 53: 329-49; 1991b
- IARC:** IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Hormonal contraception and post-menopausal hormonal therapy. IARC Press, Lyon; Band 72; 1999
- IARC:** IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans 79: 493-568; 2001
- IARC:** Weight Control and Physical activity Lyon, France; IARC Press 2002
- Igbedioh SP:** Effects of agricultural pesticides on humans, animals and higher plants in developing countries. *Arch Environ Health* 46: 218-224; 1991
- Ing R, Petrakis NL, Ho JH:** Unilateral breast-feeding and breast cancer. *Lancet* 2: 124-7; 1977
- Ingram D, Sanders K, Kolybaba M, Lopez D:** Case-control study of phyto-oestrogens and breast cancer. *Lancet* 350: 990-4; 1997
- Institäoris L, Undege U, Siroki O, Nehaez M, Daesi I:** Comparison of detection sensitivity of immuno- and genotoxicological effects of subacute cypermethrin and permethrin exposure in rats. *Toxicology* 137/1: 47-55; 1999
- James WH:** Offspring sex ratio as an indicator of reproductive hazards associated with pesticides. *Occup Environ Med* 52:233-41; 1995
- Jefcoate CR, Liehr JG, Santen RJ, Sutter TR, Yager JD, Yue W, Santner SJ, Tekmal R, Demers L, Pauley R, Naftolin F, Mor G, Bernstein L:** Tissue-specific synthesis and oxidative metabolism of estrogens. *J Natl Cancer Inst Monogr* 95-112; 2000
- Jenks S:** Researchers to comb Long Island for potential cancer factors, *J Natl Cancer Inst* 86/2: 88-89, 1994
- Jobling S, Reynolds T, White R, Parker MG, Sumpter JP:** A variety of environmental persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. *Environ Health Perspect* 103: 582-7; 1995
- Joensuu H, Toikkanen S:** Comparison of breast carcinomas diagnosed in the 1980s with those diagnosed in the 1940s to 1960s. *Br Med J* 303: 155-8; 1991
- John EM, Schwartz GG, Dreon DM, Koo J:** Vitamin D and breast cancer risk: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1975 to 1992. *Cancer Epid Biom Prev* 8: 399-406; 1999
- John EM, Horn-Ross PL, Koo J:** Lifetime physical activity and breast cancer risk in a multiethnic population: The San Francisco Bay Area Breast Cancer Study. *Cancer Epid Biom & Prev* 12: 1143-52; 2003
- Johnson KL, Cummings AM, Birnbaum LS:** Promotion of endometriosis in mice by polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans und biphenyls. *Environ Health Perspect* 105: 750-55; 1997
- Jonat W:** Mammakarzinom und Umwelt. In: Jonat W (Hrsg.): Mammakarzinom - aktuelle Diagnostik und Therapie. Uni-med-Verlag Bremen: 16-24; 2001

- Jonsson F, Wolk A, Pedersen NL, Lichtenstein P, Terry P, Ahlbom A, Feychting M:** Obesity and hormone-dependant tumors: cohort and co-twin studies based on the Swedish Twin Registry. *Int J Cancer* 106/4: 594-9; 2003
- Jorens PG, Schepens PJ:** Human pentachlorophenol poisoning. *Hum Exp Toxicol* 12: 479-95; 1993
- Kaaks R:** Nutrition, hormones, and breast cancer: is insulin the missing link? *Cancer Causes Control* 7/6: 605-25; 1996
- Kalache A, Maguire A, Thompson SG:** Age at last full-term pregnancy and risk of breast cancer. *Lancet* 341: 33-6; 1993
- Kaldor JM, Abbe KA:** Interaction between human carcinogens. In: Vainio H, Sorsa M, McMichael A (Hrsg.): Complex mixtures and cancer risk. IARC Sci Publ 104: 35-43; 1990
- Kalra RL, Balwander Singh, Battu RS:** Organochlorine pesticide residues in human milk in Punjab, India. *Environmental Pollution* 85: 147-51; 1994
- Kang YS, Matsuda M, Kawano M, Wakimoto T, Min BY:** Organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls, polychlorinated dibenz-p-dioxins and dibenzofurans in human adipose tissue from western Kyungnam, Korea. *Chemosphere* 35/10: 2107-17; 1997
- Kasat K, Go V, Pogo BG:** Effects of pyrethroid insecticides and estrogen on WNT10B proto-oncogene expression. *Environ Int* 28/5: 429-32; 2002
- Kaufmann M, von Minckwitz G, Costa SD:** Mammakarzinom. In: Kaufmann M, Costa SD, Scharl A (Hrsg.): Die Gynäkologie. Springer Verlag Berlin-Heidelberg: 554-79; 2002
- Keil W:** Biozide, Beruf und Brustkrebs. Inaugural-Dissertation. Frankfurt am Main 2002
- Kettles M, Browning ST, Prince T, Horstman SW:** Triazine herbicide exposure and breast cancer incidence: An ecologic study of Kentucky Counties. *Environ Health Perspect* 105: 1222-7; 1997
- Key T, Reeves G:** Organochlorines in the environment and breast cancer. *Br Med J* 308: 1520-21; 1994
- Key T, Fraser GE, Thorogood M, Appleby PN, Beral V, Reeves G, Burr ML, Chang-Claude J, Frentzel-Beyme R, Kuzma JW, Mann J, McPherson K:** Mortality in vegetarians and nonvegetarians: detailed findings from a collaborative analysis of 5 prospective studies. *Am J Clin Nutr* 70/Suppl: 516S-24S; 1999
- Kimbrough RD, Squire RA, Linder RE, Strandberg JD, Montali RJ, Burse VW:** Induction of liver tumors in Sherman strain female rats by polychlorinated biphenyl Aroclor 1260. *J Natl Cancer Inst* 55:1453-9; 1975
- Kimmig R, Wimberger P, Seehaus D, Hillemanns P, Hepp H:** Hormonelle Substitution und Mammakarzinom. In: Untch M, Sittek H, Bauerfeind I, Konecny G, Reiser M, Hepp HH (Hrsg.): Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms. Zuckschwerdt Verlag München 2002
- Kitunen VH:** The use and formation of CPs, PCPPs and PCDDs/PCDFs in mechanical and chemical wood processing industries (doctoral thesis), University of Helsinki: Helsinki 1990
- Klaunig J, Ruch R:** Biology of disease. Role of inhibition of intercellular communication in carcinogenesis. *Lab Invest* 63: 135-46; 1990
- Kleine-Gunk B:** Brustkrebs vorbeugen: So vermindern Sie Ihr Risiko. Trias Verlag Stuttgart: 1-144; 1999
- Kliewer EV, Smith KR:** Breast cancer mortality among immigrants in Australia and Canada. *J Natl Cancer Inst* 87: 1154-1161; 1995
- Körner W, Hanf V, Faust A, Temmen R, Tinneberg HR, Hagenmaier H:** Concentrations and profiles of PCDDs and PCDFs in human mammary carcinoma tissue. *Chemosphere* 29/9-11: 2339-47; 1994
- Kogevinas M, Saracci R, Winkelmann R, Johnson ES, Bertazzi J:** Cancer incidence and mortality in women occupationally exposed to chlorophenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. *Cancer causes control* 4/6:547-53; 1993
- Kohlmeier L:** Adipose tissue as a medium for epidemiologic exposure assessment. *Environ Health Perspect* 103/Suppl. 3: 99-106; 1995
- Kohlmeier L, Rehm J, Hoffmeister H:** Lifestyle and trends in worldwide breast cancer rates. *Ann NY Acad Sci* 609: 259-268; 1990
- Kohlmeier L, Hermann-Kunz E:** Ist der Brustkrebs ernährungsbedingt? *Bundesgesundhbl* 3: 112-18; 1991
- Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes:** Stoffmonographie Pentachlorphenol -Referenz- und Human-Biomonitoring- (HBM) -Werte. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 40: 212-22; 1997

- Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes:** Statusbericht zur Hintergrundbelastung mit Organochlorverbindungen in Humanblut. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 42: 446-8; 1999a
- Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes:** Stoffmonografie für PCB - Referenzwerte für Blut. Bundesgesundhbl - Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 42/6:511-21; 1999b
- Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes:** Aktualisierung der Referenzwerte für PCB-138, -153, -180 im Vollblut sowie Referenzwerte für β -HCH, HCB und DDE im Vollblut. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 46: 161-8; 2003
- Korach KS:** Surprising places of estrogenic activity. (Vorwort) Endocrinology 132/6: 2277-8; 1993
- Koss G:** Polychlorierte Biphenyle. In: Marquardt H, Schäfer SG (Hrsg.): Lehrbuch der Toxikologie. BI-Wissenschaftsverlag Mannheim: 416-34; 1994
- Krähe J, Gerhard I, Waldbrenner A, Runnebaum B:** Jahreszeitliche Schwankungen von Chlorkohlenwasserstoff-Konzentrationen im Blut von Frauen. Arch Gynecol Obstet 254:263-7; 1993
- Krieger N, Wolff MS, Hiatt RA, Rivera M, Vogelman J, Orentreich N:** Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study among white, black and asian women; J Natl Cancer Inst 86/8: 589-599; 1994a
- Krieger N, Hiatt R, Wolff MS:** Re: Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study among white, black and asian women. (Korrespondenz) J Natl Cancer Inst 86/16: 1255-6; 1994b
- Krishnan AV, Stathis P, Permuth SF, Tokes L, Feldman D:** Bisphenol-A: an estrogenic substance ist released from polycarbonate flasks during autoclaving. Endocrinology 132/6: 2279-86; 1993
- Kuratsune M, Nakamura Y, Ikeda M, Hirohata T:** Analysis of deaths seen among patients with Yusho. A preliminary report. Chemosphere 16: 2085-88; 1987
- Kuschel B, Kiechle M:** Genetik, Früherkennung und Prävention. In: Untch M, Sittek H, Bauerfeind I, Konecny G, Reiser M, Hepp HW (Hrsg.): Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms. Zuckschwerdt Verlag München 2002
- Kutz FW, Wood PH, Bottimore DP:** Organochlorine Pesticides and Polychlorinated Biphenyls in human adipose tissue. Rev Environ Contam Toxicol 120: 1-81; 1991
- LaCroix AZ, Burke W:** Breast cancer and hormone replacement therapy. Kommentar. Lancet 350: 1042-3; 1997
- Laden F, Hunter DJ:** Environmental risk factors and female breast cancer. Annu Rev Public Health 19:101-23; 1998
- Laden S, Neas LM, Spiegelmann D:** Predictors of plasma concentrations of DDE and PCBs in a group of U.S. women. Environ Health Perspect 107/1: 75-81; 1999
- Laden F, Hankinson SE, Wolff MS, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE et al.:** Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer: an extended follow-up in the Nurses'Health Study. Int J Cancer 91: 568-74; 2001a
- Laden F, Collman G, Iwamoto K, Alberg AJ, Berkowitz GS:** DDE and PCBs and breast cancer: Combined analysis of five US-studies. J Natl Cancer Inst 93/10: 768-76; 2001b
- Landesamt für Datenverarbeitung und Statistik NRW:** Meldung der Nachrichtenagentur AP. In: Süddeutsche Zeitung vom 04.01.1994
- Langenbeck U:** Umwelt und Erbe in der Entstehung des Brustkrebses. Dt Ärztebl 92/37: A-2408-2413; 1995
- Langstädtler M:** Ergebnisse von Frauenmilchuntersuchungen in Nordbayern. Gesundh Wes 55: 301-7; 1993
- Langston A, Malone K, Thompson J, Daling J, Ostrander E:** BRCA1 mutations in a population-based sample of young women with breast cancer. N Engl J Med 334: 137-42; 1996
- Lawson JS:** The link between socioeconomic status and breast cancer- a possible explanation. Scand J Public Health 27/3:203-5; 1999
- Leibold E, Schwarz L:** Inhibition of intercellular communication in rat hepatocytes by phenobarbital, 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethane (DDT) and gamma-hexachlorocyclohexane (lindane): modification by antioxidants and inhibitors of cyclo-oxygenase. Carcinogenesis 14/11: 2377-82; 1993
- Lemon HM:** Re: Breast cancer and cigarette smoking: a hypothesis. Am J Epidemiol 135/10: 1184-5; 1992

- Lengfelder K:** Persönliche Mitteilung 1995
- Leoni V, Fabiani L, Marinelli G, Puccetti G, Tarsitani GF, De Carolis A, Vescia N, Morini A, Alexandri V, Pozzi V et al.:** PCB and other organochlorine compounds in blood of women with or without miscarriage: a hypothesis of correlation. Ecotoxicol Environ Safety 17:1-11;1989
- Levine PH, Mesa-Tejada R, Keydar I, Tabbane F, Spiegelman S, Mourali N:** Increased incidence of mouse mammary tumor virus-related antigen in Tunisian patients with breast cancer. Int J Cancer 33/3: 305-8; 1984
- Lewis PJ:** Risk factors for breast cancer- pollutants and pesticides may be important. (Zuschrift) Br Med J 309: 1662; 1994
- Lewis-Michi EL, Melius JM, Kallenbach LR, Ju CL, Talbot TO, Orr MF, Lauridsen PE:** Breast cancer risk and residence near industry or traffic in Nassau and Suffolk Counties, Long Island, New York. Arch Environ Health. 51/4: 255-65; 1996
- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkula E, Skytthe A, Hemminki K:** Environment and heritable factors in the causation of cancer. New Engl J Med 343:78-85; 2000
- Liebl B, Kaschube M, Kerscher G, Roscher E, Schmied R, Schwegler U:** Beurteilung von Holzschutzmittelbelastungen in Innenräumen. Gesundh Wes 57: 476-488; 1995
- Lilienfeld A, Levin M, Kessler I:** Cancer in the United States. Massachussets:Harvard University Press,Cambridge, USA 1972
- Liljegren G, Hardell L, Lindstrom G, Dahl P, Magnuson A:** Case-control study on breast cancer and adipose tissue concentrations of congener specific polychlorinated biphenyls, DDE and hexachlorobenzene. Eur J Cancer Prev 7/2:135-40; 1998
- Lipkin M, Newmark HL:** Vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer: a review. J Am Coll Nutr 18:392S-7S; 1999
- Litchfield MM:** Toxicity to Mammals. In: The Pyrethroid Insecticides, Leahy et al. (Hrsg.), Taylor et Francis, London 1985
- Lloyd RV, Rosen PP, Sarkar NH:** Murine mammary tumor virus related antigen in human male mammary carcinoma. Cancer 51/4: 654-61; 1983
- London SJ, Pogada JM, Hwang KL, Langholz B, Monroe KR, Kolonel KN, Kaune WT, Peters JM, Henderson BE:** Residential magnetic field exposure and breast cancer risk. Am J Epidemiol 158/10: 969-80; 2003
- Longnecker MP, Wolff MS, Gladen BC, Brock JW, Grandjean P, Jacobson JL:** Comparison of polychlorinated biphenyl levels across studies of human neurodevelopment. Environ Health Perspect 111/1: 65-70; 2003
- Lopez-Carrillo L, Blair A, Lopez-Cervantes M, Cebrian M, Rueda C, Reyes R, Mohar A, Bravo J:** Dichlorodiphenyltrichloroethene serum levels and breast cancer risk: A case control study from Mexico. Cancer Res 57: 3728-32; 1997
- Lopez-Carrillo L, Torres-Sanchez L, Lopez-Cervantes M, Blair A, Cebrian ME, Uribe M:** The adipose tissue to serum dichlorodiphenylchloroethane (DDE) ratio: some methodological considerations. Env. Res. 81:142-5; 1999
- Lopez-Carrillo L, Torres-Sanchez L, Moline J, Ireland K, Wolff MS:** Breast-feeding and serum p,p-DDT levels among Mexican women of childbearing age: a pilot study. Environ Res 87/3: 131-5; 2001
- Lopez-Carrillo L, Lopez-Cervantes M, Torres-Sanchez L, Blair A, Cebrian ME, Garcia RM:** Serum levels of beta-hexachlorocyclohexane, hexachlorobenzene and polychlorinated biphenyls and breast cancer in Mexican women. Eur J Cancer Prev 11:129-35; 2002
- Lundgren E:** Malignant lymphoma and exposure to chemicals, especially organic solvents, chlorophenols and phenoxy acids: a case control study. Br J Cancer 43:169-75; 1981
- Maass H:** Umweltfaktoren in der Entstehung gynäkologischer Malignome. Archives of Gynecology and Obstetrics 254/1-4: 647-54; 1993
- Maass H:** Umwelt und Brustkrebs. Geburtsh Frauenheilk 57: M76-80; 1997
- MacMahon B, Trichopoulos D, Brown J:** Age at menarche: probability of ovulation and breast cancer risk. Int J Cancer 29:13-17, 1982
- MacMahon B:** Pesticide residues and breast cancer ? (Vorwort) J Natl Cancer Inst 86/8:572-73; 1994
- Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE:** Estrogen plus progestins and the risk of coronary heart disease. New Engl J Med 349/6: 523-34; 2003

- Manz A:** Exposition gegenüber HCH und Auswirkungen auf die Mortalität. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsmedizin, Forschungsbericht 789. Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven; 1998
- Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel SG, Daling JR, Bernstein L, Malone KE, Ursin G et al.:** Oralcontraceptives and the risk of breast cancer. *New Engl J Med* 346/26: 2025-32; 2002
- Maroni M, Fait A:** Health effects in man from long-term exposure to pesticides. A review of the 1975-1991 literature. *Toxicology* 78/1-3: 1-180; 1993
- Marquardt H, Schäfer SG (Hrsg.):** Lehrbuch der Toxikologie. BI-Wissenschaftsverlag Mannheim; 1994
- Masuda Y:** Approach to risk assessment of chlorinated dioxins from yusho PCB poisoning. *Chemosphere* 32/3: 583-594; 1996
- Matanoski GM, Breysse PN, Elliott EA:** Electromagnetic field exposure and male breast cancer. *Lancet* 337: 737; 1991
- Mathur V, Bhatnagar P, Sharma RG, Acharya V, Sexana R:** Breast cancer incidence and exposure to pesticides among women originating from Jaipur. *Environ Int* 28/5: 331-6; 2002
- Mayes BA, McConnell EE, Neal BH, Brunner MJ, Hamilton SB, Sullivan TM:** Comparative carcinogenicity in Sprague-Dawley rat of the polychlorinated biphenyl mixtures Aroclor 1016, 1242, 1254 and 1260. *Toxicological Sciences* 41/1: 62-76; 1998
- McConnell R:** Pesticides and related compounds. In: Rosenstock I, Cullen MR (Hrsg.): Textbook of clinical occupational and environmental medicine. Verlag W.B. Saunders Company Philadelphia USA, 847-65; 1994
- McDuffie HH:** Women at work: agriculture and pesticides. *J Occup Med* 36/11:1240-6; 1994
- McFarland VA, Clarke JU:** Environmental occurrence, abundance, and potential toxicity of polychlorinated biphenyl congeners: considerations for a congener-specific analysis. *Environ Health Perspect* 81: 225-9; 1989
- McKinney JD:** Interactive hormonal activity of chemical mixtures. Gast-Vorwort. *Env Health Perspect* 105/9: 896-7; 1997
- McLachlan JA:** Zitat in: Raloff J : Ecocancers - do environmental factors underlie a breast cancer epidemic? *Science News* 144/1: 10-13; 1993
- McLachlan JA:** Report withdrawn. *Science* 277: 462-3; 1997
- McTiernan A:** Behavioral risk factors in breast cancer: can risk be modified? *The Oncologist* 8:326-34; 2003
- Mendonca GA, Mendonca S:** Measuring exposure to organochlorinated pesticides. *Cad Saude Publica* 14/Suppl 3: 177-179; 1998
- Mendonca GA, Eluf-Neto J, Andrada-Serpa MJ, Carmo PA, Barreto HH, Inomata ON, Kusumi TA:** Organochlorines and breast cancer: a case-control study in Brasil. *Int J Cancer* 83: 596-600; 1999
- Merzenich H, Boeing H, Wahrendorf J:** Dietary fat and sports activity as determinants for age at menarche. *Am J Epidemiol* 138/4: 217-24; 1993
- Mes J, Marchand L, Davies DJ:** Organochlorine residues in adipose tissue of Canadians. *Bull Environ Contam Toxicol* 45/5: 681-8; 1990
- Messina MJ, Persky V, Setchell KD, Barnes S:** Soy intake and cancer risk: a review of the in vitro and in vivo data. *Nutr Cancer* 21/2: 113-31; 1994
- Meuret G (Hrsg.):** Mammakarzinom - Grundlagen, Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Georg Thieme-Verlag Stuttgart; 1995
- Michels KB:** The contribution of the environment (especially diet) to breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 4:58-61; 2002
- Miki Y, Swenson J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W et al.:** A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA 1. *Science* 266: 66-71; 1994
- Miller AB, Howe GR, Sherman GJ:** Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examination in patients being treated for tuberculosis. *New Engl J Med* 321: 1285-91; 1989
- Miller WR:** Hormonal factors and risk of breast cancer. *Lancet* 341: 25-6; 1993
- Millikan R, DeVoto E, Duell EJ, Chiu-Kit T, Savitz DA, Beach J, Edmiston S, Jackson S, Newman B:** Dichlorodiphenyldichloroethene, polychlorinated biphenyls and breast cancer among African-American and White women in North Carolina. *Cancer Biom Epid Prev* 9: 1233-40; 2000

- Mocarelli P, Brambilla P, Gerthoux PM, Patterson DG, Needham LL:** Change in sex ratio with exposure to dioxin (Letter). Lancet 10: 409; 1996
- Moore DB, Folsom AR, Mink PJ:** Physical activity and incidence of postmenopausal breast cancer. Epidemiology 11: 292-6; 2000
- Morgan DP, Lin LI, Saikaly HH:** Morbidity and mortality in workers occupationally exposed to pesticides. Arch Environ Contam Toxicol 9: 349-82; 1980
- Morris CR, Cabral JR (Hrsg.):** Hexachlorobenzene: Proceedings of an international symposium: IARC Sci Publ 77: 1-691; 1986
- Morris JJ, Seifter E:** The role of aromatic hydrocarbons in the genesis of breast cancer. Medical hypothesis. 38: 177-84; 1992
- Morton WE:** Major differences in breast cancer risks among occupations. J Occup Environ Med 37/3: 328-35; 1995
- Moss S:** Breast carcinoma mortality rates and screening. (Vorwort) Cancer 79/1:1-2; 1997
- Moysich KB, Ambrosone GB, Vena JE, Shields PG:** Environmental organochlorine exposure and postmenopausal breast cancer risk. Cancer Epid Biom Prev 7/3: 181-8; 1998
- Moysich KB, Shields PG, Freudenheim JL, Schisterman EF, Vena JE, Kostyniak P, Greizerstein H, Marshall JR, Graham S, Ambosone GB:** Polychlorinated biphenyls, cytochrome P4501A1 Polymorphism and postmenopausal breast cancer risk. Cancer Epid Biom Prev 8: 41-44; 1999
- Mueller JE, Doring A, Heier M, Lowel H:** Prevalence and determinants of hormone replacement therapy in German women 1984-1995. Maturitas 43/2: 95-104; 2002
- Müller-Mohnssen H, Hahn K:** Über eine Methode zur Früherkennung neurotoxischer Erkrankungen (am Beispiel der Pyrethroidintoxikation). Gesundh Wes 57: 214-22; 1995
- Mussalo-Rauhaama H:** Residues of certain chlorinated and aromatic compounds in finnish population groups, Academic dissertation, University of Helsinki, Finnland 1991
- Mussalo-Rauhaama H, Pyysalo H, Moilanen R:** Influence of diet and other factors on the levels of organochlorine compounds in human adipose tissue in Finland. J Toxicol Env Health 13: 689-704; 1984
- Mussalo-Rauhaama H, Pyysalo H, Antervo K:** The presence of chlorophenols and their conjugates in Finnish human adipose and liver tissues. Sci Total Environ 83/: 161-72; 1989
- Mussalo-Rauhaama H, Hasanen H, Pyysalo H, Antervo K, Kauppila R, Pantzar P:** Occurrence of β -hexachlorocyclohexane in breast cancer patients. Cancer 66: 2124-28; 1990
- Nab HW, Voogd AC, Crommelin MA, Kluck H, v.d. Heijden LH, Coebergh JW:** Breast Cancer in the Southeastern Netherlands, 1960-1989: Trends in Incidence and Mortality. Eur J Cancer 29A/11: 1557-59; 1993
- Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch H:** Oralcontraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 94/23: 1773-9; 2002
- Needham LL, Burse VW, Head SL, Korver MP, Rowley DL:** Adipose tissue/serum partitioning of chlorinated hydrocarbon pesticides in humans. Chemosphere 20: 975-80; 1990
- Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y:** Second malignant neoplasms in five-year-survivors of childhood cancer: childhood cancer survival study. J Natl Cancer Inst 93: 618-29; 2001
- Nelson J:** Effects of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) analogs and polychlorinated biphenyls (PCB) mixtures on 17β -[3H] estradiol binding to rat uterine receptor. Biochem Pharmacol 23:447-51; 1974
- Neumann HG:** Entstehung von Tumoren. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Spektrum Verlag, Heidelberg 7. Auflage: 789-814; 1996
- Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg R, Clapp RW, Burke KP, Willett WC, MacMahon B:** Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. New Engl J Med 330:81-7; 1994
- Newcomb PA, Longnecker MP, Storer BE, Mittendorf R, Baron J, Clapp RW, Trentham-Dietz A, Willett WC:** Recent oral contraceptive use and risk of breast cancer (United States). Cancer Causes Control 7/5: 525-32; 1996
- Newhook R, Meek ME:** Hexachlorobenzene: Evaluation of risks to health from environmental exposure in Canada. Environ Carcino Ecotox Revs C12/2: 345-60; 1994
- Newhook R, Dorner W:** Hexachlorobenzene. WHO Environmental health criteria 195: 1-117; 1997
- Newman LA, Mason J, Cote D, Vin Y, Carolin K, Bouwman D, Colditz GA:** African-american ethnicity, socioeconomic status and breast cancer survival. A meta-analysis of 14 studies. Cancer 94/11: 2844-54; 2002

- North K, Golding J** : A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. The ALSPAC Study Team; Avon longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *BJU Int* 85: 107 - 113; 2000
- NTP (National Toxicology Program)**: Toxicology and carcinogenicity studies of PCP. wwwntp-server.niehs.nih.gov. NTP Techn Rep Series 349; 1989
- O'Malley CD, Le GM, Glaser SL, Shema SJ, West DW**: Socioeconomic status and breast cancer survival in four racial/ethnic groups; a population-based study. *Cancer* 97/5: 1303-11; 2003
- Ohe T**: Pentachlorphenol residues in human adipose tissue. *Bull Environ Contam Toxicol* 22: 287-92; 1979
- Okasha M, McCarron P, Gunnell D, Smith GD**: Exposures in childhood, adolescence and early adulthood and breast cancer risk: a systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 78/2: 223-76; 2003
- Olaya-Contreras P, Rodriguez-Villamil J, Posso-Valencia HJ et al.**: Organochlorine exposure and breast cancer risk in columbian women. *Cad Saude Publica* 14, Suppl.13: 125-32; 1998
- Olsen JH, Jensen OM**: Nasal cancer and chlorophenols. *Lancet* 2/8393: 47-48; 1984
- Olsson HL, Ingvar C, Bladstrom A**: Hormone replacement therapy containing progestins and given continuously increases breast carcinoma risk in Sweden. *Cancer* 97/6: 1387-92; 2003
- Paine AJ**: Heterogeneity of cytochrome P450 and its toxicological significance. *Hum Exp Toxicol* 14: 1-7; 1995
- Palmer JR, Hatch EE, Rosenberg CL, Hartge P, Kaufman RH et al.**: Risk of breast cancer in women exposed to diethylstilbestrol in utero: preliminary results (United States). *Cancer Causes Control* 13/8: 753-8; 2002
- Parkin DM, Cectoux J**: Is female breast cancer increasing? In: Stoll BA (Hrsg.): *Approaches to breast cancer prevention*, Kluwer Academic Publishers: 15-33; 1991
- Parkinson A, Safe S**: Mammalian biologic and toxic effects of PCBs. In: Safe S. (Hrsg.): *Polychlorinated biphenyls (PCBs): Mammalian and environmental toxicology*. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York Tokyo: 50-61; 1987
- Paterok EM**: Mammakarzinom: Trends von 1964-1990. Ergebnisse einer Langzeitstudie. *Röntgen-Praxis* 45: 325-329; 1992
- Paterok EM**: Mortalität bei Brust- und Genitalkarzinomen. *Gyn Prax* 22: 409-418; 1998
- Payne J, Scholze M, Kortenkamp A**: Mixtures of four organochlorines enhance human breast cancer cell proliferation. *Environ Health Perspect* 109/4: 391-7; 2001
- Perlmutter D**: Organochlorines, Breast Cancer, and GATT. *JAMA* 271/15: 1160-1; 1994
- Pesch B**: *Atlas zur Krebssterblichkeit in Nordrhein-Westfalen*, Hrsg.: Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Nordrhein-Westfalen, Düsseldorf 1994
- Petralia SA, Vena JE, Freudenheim JL, Dosemeci M, Michalek A, Goldberg MS**: Risk of premenopausal breast cancer in association with occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and benzene. *Scand J Work Environ Health* 25: 215-21; 1999
- Petralia SA, Chow WH, McLaughlin J**: Occupational risk factors for breast cancer among women in Shanghai. *Am J Ind Med* 34/5: 477-83; 1998
- Phillips DL, Pirkle JL, Burse VW, Bernert JT**: Chlorinated hydrocarbon levels in human serum: Effects of fasting and feeding. *Arch Environ Contam Toxicol* 18: 495-500; 1989
- Plant J**: Dein Leben in deiner Hand. Ein neues Verständnis von Brustkrebs, Prävention und Heilung. Goldmann Verlag München: 1-383; 2001
- PNP Passauer Neue Presse - Tageszeitung**: Gift in der Donau: Fische immer noch mit HCB belastet. Artikel S. 13; 29.01.2004
- Pogo BG, Wang Y, Bleiweiss I, Melana S, Liu X, Holland JF**: Presence of MMTV env gene-like sequences in human breast cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res* 35: 218-22; 1994
- Pollan M, Gustavsson P**: High-risk occupations for breast cancer in the Swedish female working population. *Am J Public Health* 89: 875-81; 1999
- Potter JD** (Hrsg.): *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a global perspective*. American Institute for Cancer Research. Washington, D.C., USA; 1997
- Pukkula E, Auvinen A, Wahlberg G**: Incidence of cancer among Finnish airline cabin attendants, 1967-92. *Br Med J* 311: 649-52; 1995
- Pyysalo C, Antervo K**: Relation between the content of organochlorine compounds in Finnish human milk and characteristics of the mothers. *J Toxicol Environ Health* 25:1-19; 1989
- Quinn M, Allen E**: Changes in incidence of and mortality from breast cancer in England and Wales since introduction of screening. *Br Med J* 311: 1391-5; 1995

- Radomski JL, Deichmann WB, Clizer E, Rey A:** Pesticide concentrations in the liver, brain and adipose tissue of terminal hospital patients. *Food Cosmet Toxicol* 6: 209-220; 1968
- Rautalahti M, Albanes D, Virtamo J, Palmgren J, Haukka J, Heinonen OP:** Lifetime menstrual activity- indicator of breast cancer risk. *Eur J Epidemiol* 9/1: 17-25; 1993
- Reichman ME, Judd JT, Longcope C, Schatzkin A, Clevidence BA, Nair PP, Campbell WS, Taylor PR:** Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 85: 722-7; 1993
- Reigner BG, Bois FY, Tozer TN:** Pentachlorophenol carcinogenicity: extrapolation of risk from mice to humans. *Hum Exp Toxicol* 12/3: 215-25; 1993
- Reiter RJ:** Melatonin suppression by static and extremely low frequency electromagnetic fields: Relationship to breast cancer. *Rev Environ Health* 10: 171-84; 1994
- Repetto R, Baliga S:** Pesticides and the Immune System: The public health risks. Washington, DC. USA: World Resources Institute; 1996
- Riboli E, Norat T:** Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr* 78/Suppl 3: 559-569; 2003
- Riddle JM:** Dioscorides on pharmacy and medicine, University of Texas Press: Austin,Texas: 69-93; 1985
- Rippen G (Hrsg.):** Handbuch Umwelt-Chemikalien: Stoffdaten Prüfverfahren Vorschriften. Ecomed-Verlag Landsberg/Lech 32. Erg.Lfg.; 1995
- Roberts HJ:** Pentachlorophenol associated aplastic anemia, red cell aplasia, leukemia and other blood disorders. *J Fla Med Assoc* 77: 86-90; 1990
- Robinson CF, Waxweiler RJ, Fowler DP:** Mortality among production workers in pulp and paper mills. *Scand J Work Environ Health* 12: 552-560; 1986
- Robison A, Sirbasku D, Stancel G:** DDT supports the growth of an estrogen-responsive tumor. *Toxicology Letters* 27: 109-13; 1985
- Roediger B, van der Ven H, Schlebusch H, Wagner U, Knapp M, Al-Hasani S, Diedrich K, Krebs D:** Einfluß von Pestiziden auf die Funktion von Spermatozoen in vitro. *Arch Gynecol Obstet* 245:1041-1042; 1989
- Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD:** Polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyldichloroethane (DDE) in human milk: effects on growth, morbidity, and duration of lactation. *Am J Public Health* 77:1294-7; 1987
- Rojanapo W, Kupradinum P, Tepsuwan A, Tanyakaset M:** Effect of varying the onset of exposure to DDT on its modulation of AFB1-induced hepatocarcinogenesis in the rat. *Carcinogenesis* 14/4: 663-7; 1993
- Romieu I, Hernandez-Avila M, Lazcano-Ponce E, Weber JP, Dewailly E:** Breast cancer, lactation history and serum organochlorines. *Am J Epidemiol* 152/4: 363-70; 2000
- Rose DP, Connolly JM:** Stimulation of growth of human breast cancer cell lines in culture by linoleic acid. *Biochem Biophys Res Commun* 164: 277-83; 1989
- Rose DP, Connolly JM:** Effects of omega-3 fatty acids on human breast cancer growth and metastasis in nude mice. *J Natl Cancer Inst* 85: 1743-47; 1993
- Roßkamp E:** Neue Referenzwerte für PCB-138, -153, -180 sowie für HCB, β -HCH und DDE im Vollblut. Umweltmedizinischer Informationsdienst UMID des UBA 1: 8-11; 2003
- Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC:** Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 92/4: 328-32; 2000
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J:** Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Womens Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288/3: 321-33; 2002
- Roth HD, Levy PS, Shi L, Post E:** Alcoholic beverages and breast cancer: some observations on published case-control studies. *J Clin Epidemiol* 47/2: 207-16; 1994
- Rubin CH, Lanier A, Socha M, Brock JW, Kieszak S, Zahm S:** Exposure to persistent organochlorines among Alaska Native women. *Int J Circumpolar Health* 60/2: 157-69; 2001
- Ruch R, Klaunig J:** Kinetics of phenobarbital inhibition of intercellular communication in mouse hepatocytes. *Cancer Res* 48: 2519-23; 1988
- Russo J, Calaf G, Roi L, Russo IH:** Influence of age and reproductive history on cell kinetics of normal human breast tissue in vitro. *J Natl Cancer Inst* 58: 413-18; 1987
- Russo J, Russo IH:** Influence of differentiation and cell kinetics on the susceptibility of the rat mammary gland to carcinogenesis. *Cancer Res* 40:2677-87; 1980

- Ryan JJ, Levesque D, Panopio L, Sun WF, Masuda Y, Kuroki H:** Elimination of polychlorated dibenzofuranes (PCDF) and polychlorated biphenyls from human blood in the Yusho and Yu Sheng rice oil poisonings. *Arch Environ Contam Toxicol* 24: 504-512; 1993
- Safe S:** Polychlorated biphenyls (PCBs) and polybrominated biphenyls (PBBs): biochemistry, toxicology and mechanism of action. *CRP Cri Rev Toxic* 13: 319-395; 1984
- Safe S:** Environmental Toxin Series 1. Polychlorinated biphenyls (PCBs): Mammalian and environmental toxicology. Springer Verlag New York; 1987
- Safe S:** Toxicology, structure-function relationship and human and environmental health impacts of polychlorinated biphenyls: progress and problems. *Environ Health Perspect* 100: 259-68; 1993
- Safe S:** Dietary and environmental estrogens and antiestrogens and their possible role in human disease. *Environ Sci and Pollut Res* 1:29-33; 1994
- Safe S:** Is there an association between exposure to environmental estrogens and breast cancer ? *Environ Health Perspect* 105/Suppl 3: 675-78; 1997a.
- Safe S:** Xenoestrogens and breast cancer. Editorial. *New Engl J Med* 337:1303-04; 1997b
- Safe S, Zacharewski T:** Organochlorine exposure and risk for breast cancer. *Prog Clin Biol Res* 396: 133-45; 1997
- Safi JM, El-Nahhal Y, Soliman S, El-Sebae A:** Mutagenic and carcinogenic pesticides used in the agricultural environment of Gaza Strip. *Sci Tot Environment* 132/2-3: 371-80; 1993
- Sager DB, Girard DM:** Long-term effects on reproductive parameters in female rats after translaactational exposure to PCBs. *Environ Res* 66: 52-76; 1994
- Sagunski H, Perger G:** Biozide. In: Marquardt H, Schäfer SG (Hrsg.): *Lehrbuch der Toxikologie*. BI-Wissenschaftsverlag Mannheim: 439-80; 1994
- Sanderson M, Williams MA, Malone K, Stanfort JL, Emanuel I, White E:** Perinatal factors and risk of breast cancer. *Epidemiology* 7: 34-7; 1996
- Sandon TA, Wen PY, LeMay M:** Reversed cerebral asymmetry in women with breast cancer. *Lancet* 339: 523-4; 1992
- Savitz DA:** Re: Breast Cancer and Serum Organochlorines: a prospective study among white, black and asian women (Korrespondenz). *J Natl Cancer Inst* 86/16: 1255; 1994
- Schaefer WR, Hermann T, Meinhold-Herrelein I, Deppert WR, Zahradnik HP:** Exposure of human endometrium to environmental estrogens, antiandrigens and organochlorine compounds. *Fertil Steril* 74/3: 558-63; 2000
- Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R:** Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 283/4: 485-91; 2000
- Schatzkin A, Greenwald P, Byar DP, Clifford CK:** The dietary fat-breast cancer hypothesis is alive. *JAMA* 261/22: 3283-7; 1989
- Schechter A, Toniolo P, Dai LC, Thuy LT, Wolff MS:** Blood levels of DDT and breast cancer risk among women living in the north of Vietnam. *Arch Environ Contam Toxicol* 44: 453-56; 1997
- Schenker MB, Albertson TE, Saiki CL:** Pesticides. In: Rom WN (Hrsg.): *Environmental and occupational medicine*. Verlag Little Brown, Boston USA: 887-902; 1992
- Schildkraut JM, Demark-Wahnefried W, DeVoto E:** Environmental Contaminants and body fat distribution. *Cancer Epid Biom Prev* 8: 179-83; 1999
- Schimmelpfennig W:** Begutachtung umweltbedingter toxischer Gesundheitsschäden, *Bundesgesundheitsblatt* 37/9: 377-85; 1994
- Schön D, Bellach B:** Relation between breast cancer incidence and environment, lifestyle and socioeconomic factors - an ecological study. *Int J Env Health Res* 5: 293-302; 1995
- Scholz R:** Persönliche Mitteilung 1995
- Schrenk D:** Chemische Faktoren: Organische Stoffe- Polychlorierte Biphenyle (PCB). In: Beyer A., Eis D: *Praktische Umweltmedizin: Klinik, Methoden, Arbeitshilfen*, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, Loseblattsammlung 1-16; 1994
- Schüz J:** Epidemiologie: Fortschritte bei der Krebsregistrierung. *Dt Ärztebl* 94/38: C-1794; 1997
- Schwartz L:** Skin hazards in American industry, Teil II, *United States Public Health Bulletin* 229:8-9,; 1936
- Scribner J, Mottet N:** DDT acceleration of mammary gland tumors induced in the male Sprague-Dawley rat by 2-acetamidophenanthrene. *Carcinogenesis* 2: 1235-39; 1981
- SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) Program:** www.seer.cancer.gov. National Cancer Institute, Cancer Statistics Branch, released April 2003, based on the November 2002 submission

- Seidel HJ:** Umweltmedizin. Fakten und Informationen für einen verantwortungsvollen Umgang mit Umwelt und menschlicher Gesundheit. Georg Thieme Verlag, Stuttgart; 1996
- Shames LS, Munekata MT, Pike MC:** Re: Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer (Korrespondenz). J Natl Cancer Inst 86/21: 1642-43; 1994
- Sharpe RM, Skakkebaek NE:** Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract ? Lancet 341: 1392-5; 1993
- Sheehan DM, Willingham E, Gaylor D, Bergeron JM, Crews D:** No threshold dose for estradiol-induced sex reversal of turtle embryos: how little is too much ? Environ Health Perspect 107/2: 155-9; 1999
- Shepard H:** The chemistry and toxicology of insecticides. Burgess Publ. Co.: Minneapolis, Minnesota, 6. Auflage: 1-14; 1939
- Sherman B, Wallace R, Bean J, Schlabach L:** Relationship of body weight to menarcheal and menopausal age: implications for breast cancer risk. J Clin Endocrinol Metab 52: 488-93; 1981
- Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM:** Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. Br J Cancer 63/6: 93-6; 1991
- Silinskas KC, Okey AB:** Protection by DDT against mammary tumors and leukemia during prolonged feeding of DMBA to rats. J Natl Cancer Inst 55: 653-57; 1975
- Singhal R, Valadares J, Schwark W:** Metabolic control mechanism in mammalian systems. IX. Estrogen-like stimulation of uterine enzymes by o,p-1,1-trichloro-2-2-bis(p-chlorophenyl) ethane. Biochem Pharmacol 19: 2145-55; 1970
- Singletary KW, Gapstur SM:** Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. JAMA 286/17: 2143-51; 2001
- Smeds A, Saukko P:** Identification and quantification of polychlorinated biphenyls and some endocrine disrupting pesticides in human adipose tissue from Finland. Chemosphere 44/6: 1463-71; 2001
- Smith S, Ponder B:** Breast cancer death rates decline for white women. J Natl Cancer Inst 87/3:173; 1995
- Smith SJ, Deacon JM, Chilvers CE and members of the UK National Case-Control Study Group:** Alcohol, smoking, passive smoking and caffeine in relation to breast cancer risk in young women. Br J Cancer 70: 112-9; 1994
- Smith-Warner S, Spiegelman D, Yaun SS, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, Graham S, Holmberg L, Potter JD, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ:** Alcohol and breast cancer in women : a pooled analysis of cohort studies. JAMA 279: 535-40; 1998
- Smith-Warner S, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson WL, van den Brandt PA, Folsom AR, Fraser GE:** Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. JAMA 285/6: 769-776; 2001
- Snedeker SM:** Pesticides and breast cancer risk: A review of DDT, DDE, and Dieldrin. Environ Health Perspect 109/Suppl 1: 35-47; 2001
- Snedeker SM, Diaugustine RP:** Hormonal and environmental factors affecting cell proliferation and neoplasia in the mammary gland. Prog Clin Biol Res 394: 211-53; 1996
- Sondik EJ:** Breast cancer trends. Cancer 74: 995-999; 1994
- Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, Fernandez MF, Olea N, Olea Serrano F:** The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: An update on estrogenic environmental pollutants. Environ Health Perspect 103/Suppl 7: 113-22; 1995
- Spink DC, Eugster HP, Lincoln DW, Schütz J, Schütz E, Johnson J, Kaminsky L, Gierthy J:** 17-beta-estradiol hydroxylation catalyzed by human cytochrome P450 1A1: a comparison of the activities induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in MCF-7 cells with those from heterologous expression of the DNA. Arch Biochem Biophys 293: 342-8; 1992
- Spratt JS, Donegan W, Sigdestad C:** Epidemiology and Etiology. In: Donegan W, Spratt JS (Hrsg.): Cancer of the breast. Saunders Company, Philadelphia USA: 116-45; 1995
- SRU Sachverständigenrat für Umweltfragen:** Sondergutachten Umwelt und Gesundheit- Risiken richtig einschätzen. Bundestagsdrucksache 14/2300: 1-90; 1999
- Statistisches Bundesamt Wiesbaden:** www.destatis.de; 2002
- Steinmetz R, Young PC, Caperell-Grant A, Gize E, Madhukar B, Ben-Jonathan N, Biggsby R:** Novel estrogenic action of the pesticide residue bta-hexachlorocyclohexane in human breast cancer cells, Cancer Res 56: 5403-9; 1996

- Stellman SD, Djordjevic MV, Muscat JE, Gong L:** Relative abundance of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in serum and tissue of women in Long Island, New York. *Cancer Epid Biom Prev* 7/6: 489-96; 1998
- Stellman SD, Djordjevic MV, Britton JA, Muscat JE, Citron ML, Kemeny M, Busch E, Gong L:** Breast cancer risk in relation to adipose concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in Long Island, New York. *Cancer Epid Biom Prev* 9: 1241-9; 2000
- Sterling TD, Stoffman LD, Sterling DA, Mate G:** Health effects of chlorphenol wood preservatives on sawmill workers. *Int J Health Serv* 12: 559-571; 1982
- Stevens RG:** Electric power use and breast cancer: a hypothesis. *Am J Epidemiol* 125/4: 556-61; 1987
- Stevens R:** Science News 144/1: 10-3; 1993
- Stewart T, Jane Tsai SC, Grayson H, Henderson R, Opelz G:** Incidence of de-novo breast cancer in women chronically immunosuppressed after organ transplantation. *Lancet* 346: 796-98; 1995
- Suzuki T, Ide K, Ishida M:** Response of MCF-7 human breast cancer cells to some binary mixtures of oestrogenic compounds in vitro. *J Pharm Pharmacol* 53/11: 1549-54; 2001
- Svensson BG, Mikoczy Z, Strömberg U, Hagmar L:** Mortality and cancer incidence among Swedish fishermen with a high dietary intake of persistent organochlorine compounds. *Scand J Work Environ Health* 21: 106-15; 1995
- Talbott EO, Zborowski JV, Kuller LH:** Korrespondenz. *New Engl J Med* 338/14: 988-9; 1998
- Taubes G:** Pesticides and breast cancer: No link? *Science* 264: 499-500; 1994
- Terry PD, Rohan TE:** Cigarette smoking and the risk of breast cancer in women. A Review of the literature. *Cancer Epid Biom Prev* 11: 953-71; 2002
- Teufel M:** Pestizide und PCB im Fettgewebe - Eine Untersuchung an gesunden und tumorkranken Kindern. *Z Allg Med* 65: 68-76; 1989
- Thomas HV, Key TJ, Allen DS, Moore JW, Dowsett M, Fentiman IS, Wang DY:** A prospective study of endogenous serum hormone concentrations and breast cancer risk in postmenopausal women on the island of Guernsey. *Br J Cancer* 76: 401-5; 1997
- Thompson AM, Steel CM, Chetty U, Carter DC:** Evidence for the multistep theory of carcinogenesis in human breast cancer. *The Breast* 1: 29-34; 1992
- Thompson HJ, Zhu Z, Jiang W:** Dietary energy restriction in breast cancer prevention. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 8/1: 133-42; 2003
- Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M:** Physical activity and the risk of breast cancer. *New Engl J Med* 336: 1269-75; 1997
- To-Figueras J, Barrot C, Rodamilans M, Gomez-Catalan J, Tora M, Brunet M, Sabater F, Corbella J:** Accumulation of hexachlorobenzene in humans: a long standing risk. *Hum Exp Toxicol* 14:20-23; 1995
- Tomatis L (Hrsg.):** Cancer: Causes, occurrence and control. IARC Scientific publication Lyon; 1990a
- Tomatis L:** Vorwort: In: Complex mixtures and cancer risk. IARC Sci Publ 104; 1990b
- Toniolo PG, Levitz M, Zeleniuch-Jacquotte A, Banerjee S, Koenig KL:** A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 87: 190-7; 1995
- Travis RC, Key TJ:** Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 5: 239-47; 2003
- Tretli S, Gaard M:** Lifestyle changes during adolescence and risk of breast cancer: an ecologic study of the effect of World War II in Norway. *Cancer Causes Control* 7: 507-12; 1996
- Trichopoulos D:** Hypothesis: Does breast cancer originate in utero ? *Lancet* 335: 939-40; 1990
- Trichopoulos D:** Intrauterine environment, mammary gland mass and breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 5:42-44; 2003
- Triebig G, Czuda I, Krekeler HJ, Schaller HJ:** Pentachlorphenol and the peripheral nervous system: A longitudinal study in exposed workers. *Br J Ind Med* 44: 638-641; 1987
- Troisi R, Potischman N, Neuser Jonson C, Roberts JM, Lykins D, Harger G, Markovic N, Siiteri P, Hoover RN:** Estrogen and androgen concentrations are not lower in the umbilical cord serum of pre-eclamptic pregnancies. *Cancer Epid Biom & Prev* 12: 1268-70; 2003
- Umweltbundesamt UBA:** In: Daten zur Umwelt. www.umweltbundesamt.de; 2004
- Unger M, Olson J:** Organochlorine compounds in the adipose tissue of deceased people with and without cancer. *Env Research* 23: 257-63; 1980
- Unger M, Olson J, Clausen J:** Organochlorine compounds in the adipose tissue of deceased persons with and without cancer: a statistical survey of some potential confounders. *Env Research* 29: 371-6; 1982

- Unger M, Kjaer H, Blichert-Toft M, Olsen J, Clausen J:** Organochlorine compounds in human breast fat from deceased with and without breast cancer and in a biopsy material from newly diagnosed patients undergoing breast surgery. Env Research 34: 24-8; 1984
- United Kingdom National Case-control study group:** Breast feeding and risk of breast cancer in young women. Br Med J 307: 17-20; 1993
- Van't Veer P, Lobbezoo I, Martin-Moreno J, Guallar E, Gomez-Aracena J et al.:** DDT (dicophane) and postmenopausal breast cancer in Europe: case-control study. Br Med J 315: 81-85; 1997
- Vena JE, Graham S, Hellmann R, Swanson M, Brasuré J:** Use of electric blankets and risk of postmenopausal breast cancer. Am J Epidemiol 134/2: 180-5; 1992
- Vinggaard AM, Breinholt V, Larsen JC:** Screening of selected pesticides for oestrogen receptor activation in vitro. Food Addit Contam 16/12: 533-42; 1999
- Vineis P, Cantor K, Gonzales C, Lynge E, Vallyathan V:** Occupational cancer in developed and developing countries. Int J Cancer 62: 655-60; 1995
- Vijverberg HP, Van Den Bercken J:** Neurotoxicological effects and the mode of action of pyrethroid insecticides. Crit Rev Toxicol 21: 105-26; 1991
- Vos JG, Brouer GM, Van Leeuwen FX, Wagenaar S:** Toxicity of hexachlorobenzene in the rat following combined pre- and postnatal exposure; comparison of effects on immune system, liver and lung. Immunotoxicology 1: 219-35; 1983
- Waalen J:** Nighttime light studied as possible breast cancer risk. J Natl Cancer Inst 85/21:1712-3; 1993
- Walkowiak J, Wiener JA, Fastabend A, Heinzel B, Kramer U, Schmidt E, Steingruber HJ, Wundram S, Winneke G:** Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. Lancet 358: 1602-7; 2001
- Ward EM, Schulte P, Grajewski B, Anderson A, Patterson DG jr, Turner W, Jellum E, Deddens JA, Friedland J, Roeleveld N, Waters M, Butler MA, DiPietro E, Needham LL:** Serum organochlorine levels and breast cancer: a nested case-control study of Norwegian women. Cancer Epid Biom Prev 9: 1357-67; 2000
- Wassermann M, Nogueira DP, Tomatis L, Mirra A, Shibata H, Arie G, Cucos S, Wassermann D:** Organochlorine Compounds in Neoplastic and adjacent apparently normal breast tissue. Bull Env Contam Toxicol 15: 478-84; 1976
- Wassermann O, Alsen-Hinrichs C, Simonis UE:** Die schleichende Vergiftung: Die Grenzen der Belastbarkeit sind erreicht, Fischer Taschenbuch Verlag Frankfurt/Main; 1990
- Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, Kotchen T, Curb JD, Black H, Rossouw JE for the WHI Investigators:** Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Womens Health Initiative: a randomized trial. JAMA 289: 2673-84; 2003
- Waterhouse J, Muir C, Shansugaratnam K, Powell J (Hrsg.):** Cancer incidence in five continent. IARC Sci Publ 4: 46; 1982
- Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Wicklund-Glynn A, Aune M, Atuma S, Persson I:** Organochlorines and endometrial cancer risk. Cancer Epid Biom Prev 9: 487-93; 2000
- Weinstein AL, Mahoney MC, Nasca PC, Leske MC, Varma AO:** Breast cancer risk and oral contraceptive use: results from a large case-control study. Epidemiology 2/5: 353-8; 1991
- Wenderlein JM:** Alkohol als Brustkrebsrisiko beachtlich. Dt Ärztebl 99/11: B590; 2002
- Westin JB, Richter E:** The Israeli breast cancer anomaly. Ann NY Acad Sci 609: 267-79; 1990
- White E:** Projected changes in breast cancer incidence due to the trend toward delayed childbearing. Am J Public Health, 77: 495-97; 1987
- WHO:** DDT and its derivatives- environmental aspects. Environmental health criteria 83, WHO Genf; 1989
- Wichmann HE:** Umwelt-Epidemiologie (Editorial). Dt. Ärztebl 85/3: B80-1; 1988
- Wichmann HE, Kreienbock L:** Umweltepidemiologie. In: Wichmann HE, Schlipkötter HW, Fülgaff G (Hrsg.): Handbuch der Umweltmedizin. Ecomed Verlag Landsberg/Lech: 1-20; 1997
- Wichmann HE, Schlipkötter HW, Fülgaff G:** Umweltschadstoffe - Herbicide. In: Wichmann HE, Schlipkötter HW, Fülgaff G (Hrsg.): Handbuch der Umweltmedizin. Ecomed Verlag Landsberg/Lech: 1-25; 1997
- Wilkinson CF:** Introduction and overview. In: Baker SR, Wilkinson CF (Hrsg.): The effects of pesticides on human health. Princeton Scientific Verlag, Princeton USA: 5-33; 1990
- Willett WC, Hunter DJ:** Prospective studies of diet and breast cancer. Cancer 74: 1085-9; 1994

- Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz G, Manson JE, Spiegelman D, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE:** Dietary fat and fiber in relation to risk of breast cancer. An 8-year follow-up. *JAMA* 268/15: 2037-44; 1992
- Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, Rivera M, Dubin N:** Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 85/8: 648-52; 1993
- Wolff MS, Berkowitz GS, Brower S, Senie R, Bleiweiss IJ, Tartter P, Pace B, Roy N, Wallenstein S, Weston A:** Organochlorine exposure and breast cancer risk in New York City women. *Environmental Research* 84: 151-61; 2000a
- Wolff MS, Zeleniuch-Jacquotte A, Dubin N, Toniolo P:** Risk of breast cancer and organochlorine exposure. *Cancer Epid Biom Prev* 9: 271-7; 2000b
- Wolff MS, Britton JA, Wilson VP:** Environmental risk factors for breast cancer among African-American women. *Cancer* 97/Suppl 1: 289-310; 2003
- Wolff MS:** Persönliche Mitteilung Februar 2004
- Woolcott CG, Aronson KJ, Hanna WM, SenGupta SK, McCready DR:** Organochlorines and breast cancer risk by receptor status, tumor size, and grade (Canada). *Cancer causes control* 12: 395-404; 2001
- Wrensch M, Chew T, Farren G, Barlow J, Belli F, Clarke C, Erdmann CA, Lee M, Moghadassi M:** Risk factors for breast cancer in a population with high incidence rates. *Breast Cancer Res* 5/4: 88-102; 2003
- Wu AH, Wan P, Hankin J, Tseng CC, Yu MC, Pike MC:** Adolescent and adult soy intake and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Carcinogenesis* 23/9:1491-6; 2002
- Wyshak G, Frisch RE:** Breast cancer among former college athletes compared to non-athletes: a 15-year-follow-up. *Br J Cancer* 82: 726-30; 2000
- Yamasaki H:** Gap junctional intercellular communication and carcinogenesis. *Carcinogenesis* 11:1051-58; 1990
- Yasui Y, Potter JD, Stanford JL, Rossing MA, Winget MD, Bronner M, Daling J:** Breast cancer risk and "delayed" primary Epstein-Barr virus infection. *Cancer Epid Biom Prev* 10/1: 9-16; 2001
- Zahn V:** Umweltmedizinische Fibel - Praktische Umweltmedizin von der Praxis für die Praxis. UMGWE-Verlag Straubing 4. Auflage: 1-103; 1996
- Zahn V:** Umweltfibel für Frauenärzte - Umweltschutz ist Präventivmedizin. UMGWE-Verlag Straubing 3. Auflage: 1-47; 1994
- Zhang Y, Kiel DP, Kreger B, Cupples LA, Ellison RC, Dorgan JF, Schatzkin A, Levy D, Felson DT:** Bone mass and the risk of breast cancer among postmenopausal women. *N Engl J Med* 336:611-17; 1997
- Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Ward B, Carter D, Owens PH, Dubrow R:** DDE and DDT in breast adipose tissue and risk of female breast cancer. *Am J Epidemiol* 150/5: 453-8; 1999a
- Zheng T, Holford TR, Tessari J, Mayne ST, Owens PH, Ward B, Carter D, Dubrow R, Zahm SH, Boyle P:** β -Benzene Hexachloride in breast adipose tissue and risk of breast carcinoma. *Cancer* 85:2212-8; 1999b
- Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Tessari J, Owens PH, Zahm SH, Zhang B, Dubrow R, Ward B, Carter D, Boyle P:** Environmental Exposure to Hexachlorobenzene (HCB) and risk of female breast cancer in Connecticut. *Cancer Epid Biom Prev* 8: 407-11; 1999c
- Zheng T, Holford TR, Tessari J, Mayne ST, Owens PH, Ward B, Carter D, Dubrow R, Zahm SH, Boyle P:** Breast cancer risk associated with congeners of Polychlorinated Biphenyls. *Am J Epidemiol* 152: 50-8; 2000a
- Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Owens PH, Zhang B, Boyle P, Carter D, Ward B, Zhang Y, Zahm SH:** Risk of female breast cancer associated with serum polychlorinated biphenyls and 1,1-Dichloro-2,2'-bis(p-chlorophenyl)ethylene. *Cancer Epid Biom Prev* 9: 167-74; 2000b
- Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Owens PH, Zhang B, Boyle P, Carter D, Ward B, Zhang Y, Zahm SH:** Exposure to electromagnetic fields from use of electric blankets and other in-home electrical appliances and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 151/11: 1103-11; 2000c
- Zheng T, Duan L, Liu Y, Zhang B, Wang Y, Chen Y:** Lactation reduces breast cancer risk in Shandong Province, China. *Am J Epidemiol* 152/12: 1129-35; 2000d
- Zheng T, Holford TR, Tessari J, Mayne ST, Zahm SH, Owens PH, Zhang B, Carter D, Dubrow R, Boyle P:** Oxychlordane and trans-nonachlor in breast adipose tissue and risk of female breast cancer. *J Epidemiol Biostat* 5/3: 153-60; 2000e
- Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Owens PH, Zhang Y, Zhang B, Boyle P, Zahm SH:** Lactation and breast cancer risk: a case-control study in Connecticut. *Br J Cancer* 84/11: 1472-6; 2001

- Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Luo J, Owens PH, Zhang B, Zhang W, Zhang Y:** Radiation exposure from diagnostic and therapeutic treatments and risk of breast cancer. Eur J Cancer Prev 11/3: 229-35; 2002a
- Zheng T, Holford TR, Zahm SH, Owens PH, Boyle P, Zhang Y, Wise JP sr, Stephenson LP, Ali-Osman F:** Cigarette smoking, glutathione-s-transferase M1 and t1 genetic polymorphisms, and breast cancer risk (United States). Cancer Causes Control 13/7: 637-45; 2002b
- Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Owens PH, Boyle P, Zhang B, Zhang Y, Zahm SH:** Use of hair-colouring products and breast cancer risk: a case-control study in Connecticut. Eur J Cancer 38/12: 1647-52; 2002c
- Zheng T, Holford TR, Zahm SH, Owens PH, Boyle P, Zhang Y, Zhang B, Wise JP sr, Stephenson LP, Ali-Osman F:** Glutathione S-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms, alcohol consumption and breast cancer risk. Br J Cancer 88/1: 58-62; 2003
- Zhu K, Hunter S, Payne-Wilks K, Roland CL, Forbes DS:** Use of electric bedding devices and risk of breast cancer in African-American women. Am J Epidemiol 158/8:798-806; 2003
- Zou E, Matsumara F:** Long-term exposure to beta-hexachlorocyclohexane promotes transformation and invasiveness of MCF-7 human breast cancer cells. Biochem Pharmacol 66/5: 831-40; 2003

Danksagung

Bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Volker Zahn, möchte ich mich ganz herzlich für die Idee und die Begeisterung für diese Arbeit, für die jahrelange Geduld und das in mich gesetzte Vertrauen bedanken.

Bei den betroffenen Patientinnen bedanke ich mich für die Bereitschaft, an dieser Studie mitzuwirken.

Herrn Dipl.-Chem. Josef Ippisch vom Labor Dr. Hofmeister in Weiden danke ich für erklärende Ausführungen zu den chemischen Analysen.

Herrn Dipl.-Ing. Martin Steuer vom Krankenhaus für Sportverletzte in Lüdenscheid-Hellersen danke ich für die zeitaufwendige Mithilfe bei der Erstellung der Grafiken und beim wissenschaftlich-statistischen Teil.

Bei den Damen vom Vorzimmer, Frau Wieninger und Frau Riesner bedanke ich mich für die tatkräftige Unterstützung im Rahmen dieser Arbeit.

Meiner Schwester, Anke Spechter, gilt mein besonderer Dank für besonders kritisches und exaktes Korrekturlesen.

Ein liebevolles Dankeschön gilt meiner Frau Irene und meinen Kindern Tobias, Karina und Severin für die Freiräume, die sie mir bei der Erstellung dieser Arbeit gewährt haben.

Achim-Jürgen Spechter, Mesnerweg 7, 94034 Passau

Lebenslauf

geboren: am 15. Februar 1968 in Landshut als viertes von fünf Kindern
 Eltern: Prof. Dr. med. Horst-Jürgen Spechter, Chefarzt für Gynäkologie und Geburtshilfe (†) und Hildegard Spechter, geb. Zellmann, med.-techn. Assistentin
 Familienstand : verheiratet, drei Kinder

Ausbildung und beruflicher Werdegang:

1974-1978 Grundschule Landshut-Berg

1978-1987 Hans-Carossa-Gymnasium Landshut, Abitur

1987-1989 Zivildienst beim Bund Naturschutz in Landshut

1989-1996 Studium der Humanmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität zu München

April 1992 Physikum

Aug. 1993 Erstes Staatsexamen

März 1995 Zweites Staatsexamen

1995-1996 Praktisches Jahr: Landshut und München-Großhadern

Mai 1996 Drittes Staatsexamen

1996-1997 Arzt im Praktikum, Klinikum Landshut, Medizinische Klinik II, Chefarzt
Prof. Dr. G. Autenrieth

Dez. 1997 Fachkunde Rettungsdienst

14.4.1998 - Assistenzarzt, Klinikum Passau, Zentrum Innere Medizin
31.12.2001 Chefärzte Prof. Dr. H. Sebening, Prof. Dr. J. Zehner

Mai 1998 Fachkunde Strahlenschutz

1.1.-31.12.2002 Assistenzarzt, Krankenhaus für Sportverletzte Lüdenscheid-Hellersen,
Abteilung Sportmedizin, Chefarzt Dr. E. Jakob

1.1.2003-31.1.2005 Assistenzarzt, Klinikum Passau, Zentrum Innere Medizin, Chefarzt
Prof. Dr. J. Zehner

Juni 2003 Zusatzbezeichnung Sportmedizin

Juli 2004 Anerkennung als Facharzt für Innere Medizin

Seit 31.1.2005 Selbständig tätig als Mannschaftsarzt des Radprofiteam Gerolsteiner

Sonstiges:

Aug. 1992 Bayerischer Meister im Einzelzeitfahren der Rad-Amateure

Feb. 1993 Ehrung mit der Medaille für Verdienste um den Schutz einer gesunden Umwelt des Bayer. Staatsministeriums

Aug. 1997 Weltmeister im Rad-Einzelzeitfahren und in der Einerverfolgung der Ärzte