

S. GROTH, É. RÁSKY: LITERATURSTUDIE ÜBER DEN ZUSAMMENHANG ZWISCHEN KOHLENWASSERSTOFFEN MIT ENDOKRINER WIRKUNG UND
BRUSTKREBS, MÄRZ 1996

Durchgeführt im Auftrag der Fraktion Bündnis 90/Grüne (AL)/UFV
im Abgeordnetenhaus von Berlin sowie der Fraktion Bündnis
90/Grüne (AL)/UFV in Bonn von Sylvia Groth, M.A. und Dr. med.
Éva Rásky

März 1996

1. Vorbemerkung
2. Problemstellung und Zusammenfassung
3. Einleitung
4. Literaturanalyse
 - 4.1. Epidemiologie der Brustkrebserkrankung
 - 4.2. Diskutierte Brustkrebsrisikofaktoren
 - 4.2.1. Genetische Faktoren
 - 4.2.2. Endogene Hormone
 - 4.2.3. Exogene Hormone
 - 4.2.4. Lebensweisen: Ernährung
 - 4.2.5. Alkohol
 - 4.2.6. Bewegung
 - 4.2.7. Sozioökonomische Faktoren
 - 4.2.8. Berufliche Exposition durch Schadstoffe
 - 4.2.9. Radioaktive und elektromagnetische Strahlung
 - 4.3. Kohlenwasserstoffe und Brustkrebs
 - 4.3.1. Substanzgruppen
 - 4.3.2. Verwendung
 - 4.3.3. Verbreitung der Substanzen
 - 4.3.4. Toxikologie
 - 4.3.4.1. Toxizität, Kanzerogenität
 - 4.3.4.2. Wirkmechanismen
 - 4.3.5. Nachweismethoden
 - 4.3.6. Tierstudien
 - 4.4. Epidemiologische Studien über den Zusammenhang zwischen halogenierten Kohlenwasserstoffen und Brustkrebs bei Frauen
5. Resümee
 - 5.1. Ausblick
 - 5.2. Empfehlungen
6. Anhang
 - 6.1. Literatur
 - 6.2. Organisation der Literaturrecherche
 - 6.3. Angaben zu den Verfasserinnen
 - 6.4. Tabellen

1. VORBEMERKUNG

Wir möchten uns bei Herrn Dr. Bernd Köppl, Fraktion Bündnis 90, Grüne (Al), UFV für die gute Zusammenarbeit recht herzlich bedanken. Wir danken auch Roscha Schmidt, M.Ph. für ihre hilfreichen Anregungen.

In diesem Text werden männliche und weibliche Form alternierend verwendet und bezeichnen, soweit im Zusammenhang ersichtlich, jeweils beide Geschlechter.

2. PROBLEMSTELLUNG UND ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Untersuchung ist es, die aktuellste wissenschaftliche Literatur bezüglich des Nachweises einer kausalen Assoziation zwischen Brustkrebs und Exposition/Konsumption von Kohlenwasserstoffen mit endokriner Wirkung zu sichten und nach deren Bedeutung zu prüfen. Zur besseren Einordnung der Relevanz von umwelttoxischen Stoffen in der Verursachung von Brustkrebs werden zunächst die bekannten Risikofaktoren nach dem neuesten wissenschaftlichen Forschungsstand aufgeführt. In diesen Teilen wird auf Zusammenhänge mit den Schadstoffbelastungen verwiesen. Der Bericht schließt mit einem Überblick zu möglichen Politikempfehlungen.

Industriechemikalien werden im großen Ausmaß seit den 50er Jahren produziert¹. Die weltweite Chemikalienproduktion wird gegenwärtig auf 400 Millionen Tonnen pro Jahr geschätzt. Um sich die Größenordnung der Produktion vor Augen zu führen, ein Beispiel: 1940 wurden 1,3000,000,000 Pfund synthetische organische Chemikalien produziert, 1980 waren es 320,000,000,000 Pfund. Das bedeutet eine Erhöhung auf das 300fache in 40 Jahren! Die Jahresproduktion allein an chlorierten Kohlenwasserstoffen beträgt geschätzte 40 Millionen Tonnen. Allein in Deutschland werden jedes Jahr drei Millionen Tonnen, das entspricht einer Menge von 70 kg pro Einwohner, für die Desinfektion des Trinkwassers, als Bleichmittel sowie für die Produktion von Lösemitteln, PVC, Arzneimitteln, Pestiziden und Spezialchemikalien hergestellt².

Von den insgesamt 70.000 - 80.000 chemischen Stoffen auf dem

1 Epstein SS. (1990). Losing the war against cancer: who's to blame and what to do about it. Int J Health Services 20: 53-71.

2 Statistisches Bundesamt. (1995). Fachserie 4, Reihe 3.1., Produktion in produzierenden Gewerbe, S. 119.

Weltmarkt können etwa 3.500 - 8.000 als gefährlich eingeschätzt werden. Davon gelten wiederum 150 - 200 als krebserregend³. Insgesamt kommen jährlich zirka 300 Chemikalien neu auf den Markt⁴.

Die Menge und die Vielfalt der seit dem Zweiten Weltkrieg hergestellten synthetischen Verbindungen wecken heute zunehmend Bedenken, insbesondere auch wegen des kumulativen Risikos, dem die Bevölkerung durch diese Substanzen ausgesetzt ist^{5 6}. Die International Agency for Cancer Research (IARC) sammelt Informationen über die einzelnen Substanzen und Stoffgruppen, indem deren nachgewiesene toxische, mutagene oder kanzerogene Wirkungen systematisiert aufgezeichnet werden⁷. Speziell für Europa sammelt die European Inventory of Existing Commercial Substances (EINCS) der EG-Kommission Informationen über die Verwendung kommerzieller Chemikalien.

Die überwiegende Mehrheit der produzierten Chemikalien wurde nie adäquat getestet, wenn sie überhaupt auf ihre Schädlichkeit hin untersucht wurden. Chronische Toxizität, Kanzerogenität, Mutagenität, Teratogenität, aber auch weitreichende ökologische Effekte und Interaktionen sind daher meist nicht bekannt. Von den kommerziell genutzten Chemikalien, denen in experimentellen Studien Kanzerogenität nachgewiesen wurde, werden derzeit nur 9% epidemiologisch untersucht⁸. Zudem ist es äußerst schwierig, epidemiologische Daten zu beurteilen, besonders, wenn die Expositions dosis relativ gering ist. Dies trifft auf halogenierte Kohlenwasserstoffe zu, daher ist die Reliabilitätsbeurteilung des Risikos meist insuffizient⁹. Tatsächlich muß jedoch im heutigen Wissenschaftsverständnis der gesundheitliche Effekt einer toxischen Substanz in epidemiologischen Studien nachweisbar sein. Denn tierexperimentelle Studien allein werden als unzureichend für Beurteilung der toxischen Effekte angesehen.

Wissenschaftlichen Einschätzungen zufolge haben

-
- 3 Thierfelder W. (1995). Immunologische Diagnostik in der Umweltmedizin. Bundesgesundhbl 11: 432-437.
 - 4 National Academy of Sciences (NAS). (1984). Toxicity testing. Strategies to determine needs and priorities. Washington, DC.
 - 5 Maltoni C, Selikoff IJ. (eds.). (1988). Living in a chemical world: occupational and environmental significance of industrial carcinogens. Ann NY Acad Sci 534: 1-1045.
 - 6 Doll R. (1992). Health and the environment in the 1990s. Am J Publ Health 82: 933-941.
 - 7 Tomatis L. (1988). The contribution of the IARC Monographs program to the identification of cancer risk factors. Ann NY Acad Sci 534: 31-38.
 - 8 Karstadt M, Bobal R, Selikoff IJ. A survey of availability of epidemiologic data on humans exposed to animal carcinogens. In: Peto R, Schneiderman M. (eds.). (1981). Quantification of Occupational Cancer, Banbury Report No. 9. Cold Spring Harbor Laboratory. New York: Cold Spring Harbor, pp. 223-245.
 - 9 Tomatis L. (1988). The contribution of the IARC Monographs program to the identification of cancer risk factors. Ann NY Acad Sci 534: 31-38.

Umweltchemikalien mit endokriner Wirkung eine große Bedeutung für die gesundheitliche Situation der Bevölkerung¹⁰. Folgende vier Klassen von Verbindungen kommen hier in Frage:

1. natürliche Östrogene aus Mensch und Tier
2. synthetische Östrogene, z.B. DES
3. Phyto- und Mykoöstrogene, z.B. Soja
4. Umweltchemikalien, z.B. halogenierte Kohlenwasserstoffe (siehe Tabelle im Anhang¹¹).

Gegenstand dieser Untersuchung sind Umweltchemikalien mit östrogenen Wirkung. Insgesamt gibt es ca. 11.000 chlorierte Kohlenwasserstoffe. Sie finden Verwendung als Energieträger (Treibgas), Lösungsmittel, Pflanzenschutzmittel (Insektizide, Herbizide), Schäum- und Kältemittel, elektrische Flüssigkeitsisolatoren und Kühlschmiermittel, sowie als Ausgangsprodukte für Kunststoffe. In der Textil-, Leder-, Klebstoff-, Lack-, Farbstoffindustrie und in der Landwirtschaft wird mit diesen Substanzen gearbeitet¹².

Die Kohlenwasserstoffe sind die Grundbausteine in der organischen Chemie und bestehen aus Kohlenstoff- und Wasserstoffatomen. Sie sind natürlich vorhanden, aber auch synthetisch herstellbar und zeigen eine unüberschaubare Vielfalt¹³. Unterschieden werden können: Aliphatische (z. B. Alkane), aromatische (z.B. Benzol, Toluol, Xylol), polyzyklische aromatische (PAK oder im Englischen PAH: Benzene, Benzopyrene, Dibenzanthrazin, 1-nitropyrene), halogenierte Kohlenwasserstoffe (Tetrachlorkohlenstoff, Pentachlorphenol - PCP¹⁴, Toxaphene¹⁵, PBBs - polybromierte Biphenyle, BHC - Benzinhexachlorid, HCB - Hexachlorobenzene), polychlorierte Biphenyle (PCBs), Fluorkohlenwasserstoffe, Biozide (chlorierte Kohlenwasserstoffe, DDT - 2,2 bis p-chlorophenyl- 1,1,1-trichloroethane, deren Metabolit DDE - 1,1 dichloro-2,2-bis p-chlorophenylethylene, Hexachlorbenzol-HCB, Pentachlorphenol-PCP, Dioxine, Dibenzofurane, Organophosphate)¹⁶.

10 Umweltbundesamt. (1995). Umweltchemikalien mit endokriner Wirkung. Berlin: Umweltbundesamt.
11 Sharpe RM, Skakkebaeck NE. (1995). Male reproductive health. Lancet 341: 1393.
12 Huber W, Daniel V, Maletz J, Fonfara J. (1992). Zur Pathogenität des CKW (chlorierte Kohlenwasserstoffe) Syndroms am Beispiel des Pentachlorphenols (PCP). Klin Lab 38: 456-461.
13 Dauderer Max. (1995). Gifte im Alltag. München, CH Beck.
14 Huber W, Daniel V, Maletz J, Fonfara J. (1992). Zur Pathogenität des CKW(chlorierte Kohlenwasserstoffe)-Syndroms am Beispiel des Pentachlorphenols (PCP). Klin Lab 38: 456-461.
15 Saleh MA. (1991). Toxaphene: chemistry, biochemistry, toxicity and environmental fate. Rev Environ Contam Toxicol 118: 1-85.
16 Davis DL, Bradlow HL, Wolff M, Woodruff T, Hoel DG, Anton-Culver H. (1993). Medical hypotheses: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. Environ Health Perspect 101: 373, table 1.

PCBs z.B. haben 209 mögliche Congener mit ganz unterschiedlichen, z.T. gegenläufigen Wirkungen. Im menschlichen Körper konnten 60-70 Congener nachgewiesen werden, 20 wurden epidemiologisch untersucht, die anderen sind nicht erforscht. Das zeigt, wie schwierig die Beurteilung einer Gesundheitsgefährdung durch diese Substanzen sein kann. Noch dazu sind sie ubiquitär vorhanden, toxisch, lipophil und haben meist lange Halbwertszeiten, daher ist ihre Wirkung lang anhaltend. Sie reichern sich in Luft, Wasser, der Nahrungskette, in der Umwelt und im Menschen an und können dort jeweils nachgewiesen werden. Die Aufnahme der toxischen Substanzen kann über unterschiedliche Eintrittspforten erfolgen, über die Atmung (Inhalation), oral (Ingestion) und über die Haut.

Das Mammakarzinom ist als eine heterogene und komplexe Gruppe von bösartigen Tumoren anzusehen, die unterschiedlichen klinischen Entitäten (Pathogenese, Ätiologie) zuzuordnen sind. Brustkrebs ist der dritthäufigste Tumor auf der Welt, nach Lungen- und Magenkrebs und gleichhäufig wie kolorektale Tumore¹⁷. Die Brustkrebsinzidenz variiert über die Zeit, gegenüber anderen Karzinomen, aber auch innerhalb der Industrienationen und zwischen den einzelnen Ländern um bis das Fünffache (so zwischen USA und Japan)^{18 19 20}.

In Deutschland und Österreich stellt das Mammakarzinom die häufigste karzinombedingte Todesursache der Frau dar. In Deutschland starben 1993 fast ca. 18.600 Frauen an Brustkrebs. Damit stellt diese Karzinomart ein bedeutendes Public-Health-Problem dar. Statistisch gesehen ist jede neunte Frau in Deutschland betroffen. Sie wird dadurch um ungefähr zwanzig Jahre ihres Lebens beraubt (Verlust an potentiellen Lebensjahren).

Krebserkrankungen insgesamt bilden nach Herz-Kreislaufkrankungen die zweite Todesursache in den Industrienationen. Ob tatsächlich Krebserkrankungen allgemein in den letzten Jahrzehnten allgemein gestiegen sind, ist schwer zu beantworten, doch das Auftreten von Brustkrebs ist eindeutig

17 Tomatis L. (ed.). (1990). Cancer: causes occurrence and control, IARC Scientific Publications No 100. Lyon: WHO, IARC, pp. 69-71.

18 Davis DL, Hoel D, Fox J, Lopez A. (1990). International trends in cancer mortality in France, West Germany, Italy, Japan, England and Wales, and the USA. *Lancet* 336: 474-481.

19 Lopez AD. (1990). Competing causes of death: a review of recent trends in mortality in industrialized countries with special reference to cancer. *Ann NY Acad Sci* 609: 58-76.

20 Hoel DG, Davis DL, Miller AB, Sondik EJ, Swerdlow AJ. (1992). Trends in cancer mortality in 15 industrialized countries, 1969-1986. *J Natl Cancer Inst* 84: 313-320.

stark angewachsen^{21 22}.

Für die Entstehung einiger Krebsarten werden Verhaltens- und Umweltrisikofaktoren angegeben. Dies schließt Umweltfaktoren als Krebsursache ein. Umweltgifte und hormonelle Stoffwechselbedingungen wirken im menschlichen Körper in additiver, möglicherweise in multiplikativer Weise, krebsfördernd. Bei Frauen sollen nach Schätzungen 40% aller Karzinome hormonell bedingt sein²³. Bei der Entstehung von Brustkrebs sind Umweltchemikalien mit hormoneller Wirkung von Bedeutung, weil Frauen diesen Substanzen in hohem Maße ausgesetzt sind²⁴.

Pestizide (DDT, Heptachlor, Antrazine), polyzyklische aromatische Hydrokarbone (PAH), PCBs sind ubiquitär vorkommende Schadstoffe und Plastikbestandteile. Sie mimen im Körper der Menschen das Östrogenhormon. Denn die Schadstoffe sind imstande, sich an Östrogenrezeptoren anzudocken und auf diese Weise lösen sie hormonähnliche Wirkungen aus.

Diese östrogenen Wirkungen sind so bedeutsam, weil die meisten der bekannten Risikofaktoren von Brustkrebs mit der gesamten lebensgeschichtlichen Exposition von bioverfügbaren Östrogenen in Zusammenhang stehen²⁵. Die weitverbreitete Fremdöstrogenbelastung durch Umweltchemikalien könnte daher eine Erklärung für das Entstehen von Brustkrebs sein. Insgesamt können nämlich trotz bekannter Risikofaktoren, genetische Faktoren miteingeschlossen, 60-70% der Brustkrebserkrankungen kausal nicht erklärt werden.

Eine Fachtagung im Umweltbundesamt in Berlin diskutierte 1995 das Vorkommen und die Effekte von endokrin wirkenden Stoffen und die möglichen Risiken für Mensch und Umwelt. Thematisiert wurden die nachfolgend angeführten hormonellen Wirkungen von Umweltchemikalien auf den Menschen:

männliche Reproduktionsorgane: Entwicklung der Spermienzahl bei Männern (Spermienzahl sinkt²⁶); Hinweise auf vermehrten

21 Editorial. (1992). The cancer epidemic: fact or misinterpretation? Lancet 340: 399-400.
22 Breast Cancer Prevention Collaboration Research Group. (1992). Breast cancer: environmental factors. Lancet 340: 904.
23 Henderson BE, Ross RK, Pike MC. (1991). Toward the primary prevention of cancer. Science 254: 1131-1138.
24 Raloff J. (1993). EcoCancers: do environmental factors underlie a breast cancer epidemic? Science News 144: 10-13.
25 Davis DL, Bradlow HL, Wolff MS, Woodruff T, Hoel DG, Anton-Culver H. (1993). Medical hypotheses: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. Environ Health Perspect 101: 372-377.
26 Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkabaek NE. (1992). Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. Brit Med J 305: 609-613.

Kryptorchismus (Hodenhochstand)^{27 28 29} ; Hypogonadismus und Hodenkarzinome³⁰, eventuell im Zusammenhang mit einer Östrogenexposition der Mutter in der Schwangerschaft³¹
Konzentration natürlicher und synthetischer Östrogene in verschiedenen Umweltsphären, einschließlich Ab- und Trinkwasser

Wirkung von DES (Diethylstilboestrol), v.a. auf die Nachkommen von Frauen, die während der Schwangerschaft exponiert waren
Wirkungen von Phytoöstrogenen (östrogen wirkende Substanzen aus Pflanzen) und deren Konzentration in der Nahrung
Wirkungen von Dioxinen (TCDD) bei intrauteriner Exposition des Fötus, insbesondere auf Fertilität und Sexualverhalten
Wirkung von Dioxinen (TCDD) und polychlorierten Biphenylen (PCBs) auf Spermien und Trophoblasten (präimplantäre Embryonen), Endometriumfunktionen und Hormonkonzentrationen
Tumorigenität und Östrogene (insbesondere Hoden- und Brustkrebs) als Kokanzero-gen und Promotoren

Obgleich es zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich ist, Ursache-Wirkungsbeziehungen abzuleiten, schlußfolgerte diese Expertinentagung, daß die durch Wissenschaftler sowie in der Öffentlichkeit geäußerten Bedenken hinsichtlich einer umweltbedingten hormonellen Beeinflussung ernst zu nehmen sind. Die möglichen Auswirkungen auf Mensch und Natur sind so bedeutend, daß sie einer schnellstmöglichen Klärung bedürfen.

3. EINLEITUNG

Die derzeit bestehende Datenlage über Schadstoffkonzentrationen in der Umwelt ist katastrophal. Die meisten Chemikalien, denen Menschen am Arbeitsplatz, in der Umwelt oder durch Konsumption ausgesetzt sind, sind gar nicht oder nicht angemessen getestet worden. Es gibt kaum prospektive Langzeitkohortenstudien über die Gesundheitsgefährdung durch Umweltgifte.

Besonders gefährlich sind Substanzen mit hormoneller Wirkung, z.B. halogenierte Kohlenwasserstoffe, die oft ubiquitär

27 Toppari Jorma, et al. (1995). Male reproductive health and environmental chemicals with estrogenic effects. Report no. 290 for the Danish Environmental Protection Agency. Copenhagen: Ministry of the Environment and Energy.

28 Sharpe RM, Skakkebaeck NE. (1995). Male reproductive health. Lancet 341: 1392-1395.

29 National Wildlife Federation. (1994). Fertility on the brink: the legacy of the chemical age. Chemicals with widespread distribution in the environment reported to have reproductive and endocrine disrupting effects.

30 Adami H-O, Bergström R, Möhner M, Zatonski W, Storm H, Ekbohm A, Tretli St, Teppo L, Ziegler H, Gurevicius R, Stengrevics A. (1994). Testicular cancer in nine Northern European countries. Int J Cancer 59: 33-38.

31 Depue RH, Pike MC, Henderson BE. (1983). Estrogen exposure during gestation and risk of testicular cancer. J Natl Cancer Inst 71: 1151-1155.

vorhanden sind und eine sehr lange Halbwertszeit haben, wie DDT mit geschätzten 100 Jahren³², das in der USA 1972 verboten wurde³³ und trotzdem noch weltweit nachzuweisen ist³⁴. Damit hat DDT über Jahrzehnte toxische, mutagene, kanzerogene und teratogene Wirkung.

Neben der fremdöstrogenen Wirkung werden zusätzliche Effekte, Eigenschaften und Auswirkungen der Kohlenwasserstoffe diskutiert^{35 36}: Immunsuppression, Kanzerogenität^{37 38}, Mutagenität, Toxizität verschiedener Organsysteme oder eine Leberenzyminduktion.

Die epidemiologischen Untersuchungen zu den umwelttoxischen Ursachen von Brustkrebs werden also dadurch kompliziert, daß

der Großteil der Substanzen bezüglich Toxizität, Kanzerogenität erst untersucht werden muß die Exposition von mehreren kanzerogen wirkenden Substanzen additive und/oder multiplikative Wirkungen haben kann es keine Schwellenwerte für kanzerogene Wirkungen gibt und daß der Zeitpunkt der Exposition (z.B. pränatal, prämenopausal oder postmenopausal) entscheidend ist³⁹ kanzerogen wirkende Substanzen auch andere pathologische Prozesse induzieren können, z.B. eine akute und chronische Vergiftung, endokrine Effekte, Neurotoxizität, Immuntoxizität, Teratogenität und Mutagenität.

Die Fülle und die rasant steigenden Zahl an Chemikalien erschwert eine genaue Kontrolle. Besonders schwierig ist die Beurteilung nach wissenschaftlichen Kriterien, da es zu einer Anreicherung dieser Substanzen in der gesamten Umwelt kommt. Es treten Interaktionen auf, die methodisch schwer zu erfassen sind. Die Beurteilung wird weiter erschwert durch die unterschiedlichen Belastungen der einzelnen Individuen, durch schwankende Substanzwerte über die Zeit, aber auch durch

32 Sharpe RM. (1995). Another DDT connection. *Nature* 375: 538-539.

33 United Nations. (1994). Consolidated list of products whose consumption and/or sale have been banned, withdrawn, severely restricted or not approved by governments. New York: United Nations.

34 Simonich SL, Hites RA. (1995). Global distribution of persistent organochlorine compounds. *Science* 269: 1851-1854.

35 Tordoir WF, van Sittert NJ (1994). Organochlorines. *Toxicology* 91: 51-57.

36 Dewailly É Ayotte P, Brisson J. (1994). Protective effect of breast feeding on breast cancer and body burden of carcinogenic organochlorines. *J Natl Cancer Inst* 86: 803.

37 Silberhorn EM, Glauert HP, Robertson LW. (1990). Carcinogenicity of polyhalogenated biphenyls: PCBs and PBBs. *Crit Rev Toxicol* 20: 440-494.

38 Falck F, Ricci A, Wolff MS, Godbold J, Deckers P. (1992). Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. *Arch Environ Health* 47: 143-146.

39 Colborn T, vom Saal FS, Soto A. (1993). Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect* 101: 378-384.

regionale Unterschiede. Gleichzeitig kommt es zu unterschiedlichen Auswirkungen dieser Substanzen, die durch Einflußgrößen wie Alter, Geschlecht, soziale Schicht, Vorerkrankungen und Lebensweise (Ernährungsverhalten, Unterstützung, vorhandener Streß, Genußmittelkonsum) beeinflußt werden. Nicht zuletzt sollten auch intraindividuelle Schwankungen in der Forschung mitbedacht werden.

Zu den toxischen Interaktionen zwischen den unterschiedlichen chemischen Substanzen (supra- oder infraadditive Toxizität durch kombinierte Exposition) gibt es über 1.000 publizierte Studien, die in dieser Recherche keine Berücksichtigung finden können. Sie sollten aber als potentiell aggravierende Faktoren miteinbezogen werden⁴⁰.

Ist tatsächlich genug Zeit vorhanden, abzuwarten, bis abgesicherte kausale Assoziationen zu einzelnen Umweltgiften oder gar deren Kombinationswirkung auf die Gesundheit der Menschen existieren? Dieses Vorgehen entspräche zwar dem heutigen Wissenschaftsverständnis mit unikausalen Erklärungsketten. Will man aber eine schnelle Verminderung der Umweltbelastung erreichen, ist es sinnvoll, den strengen wissenschaftlichen Kriterien nicht zu entsprechen. Eine machtvolle politische Lobby sollte durchsetzen, daß bereits der Nachweis einer Assoziation zwischen Giftstoff und Erkrankungshäufigkeit ausreicht, um ein Produktionsverbot der jeweiligen Substanz durchzusetzen, insbesondere dann, wenn es Alternativen zu diesen Stoffen gibt.

In der Schätzung von Ursachen für die Krebssterblichkeit werden in der wissenschaftlichen Literatur die Autoren Doll und Peto am häufigsten zitiert. Sie geben folgende Schätzwerte an: 35% der Krebstodesfälle werden durch die Ernährungsweise, 30% durch den Tabakkonsum, 7% durch das Sexualverhalten, 4% durch den Arbeitsplatz, 3% durch Alkoholkonsum, 2% durch Luft- und Wasserverunreinigung, 1,5% durch die natürliche Strahlung, 1% durch Medikamenteneinnahme, 1% durch Nahrungs- und Haushaltschemikalien, 0,5% durch medizinische Strahlung, 0,01% durch Kernwaffenversuche verursacht^{41 42}.

Der Umweltmediziner Epstein hingegen belegt, daß Doll allzu schnell auf der Seite der Industrie argumentiert und den seiner

40 Krishnan K, Brodeur J. (1994). Toxic interactions among environmental pollutants: corroborating laboratory observations with human experience. *Environ Health Perspect* 102: 11-17.

41 Doll R, Peto R. (1981). The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 66: 1191-1308.

42 Borgers D. (1993). Realitätsgehalte einer stofflich-energetischen Gesundheitsdebatte. In: *Jahrbuch für Kritische Medizin* 21. Arzt-Konsumentverhältnisse. Hamburg: Argument, S. 112-134.

Meinung nach vorliegenden Beweis der Kanzerogenität von industriell gefertigten Chemikalien herunterspielt. Epstein meint auch, daß das National Cancer Institute die Bedeutung der Umweltgifte im Zusammenhang mit der Krebsentstehung gezielt unterschätzt. Epstein bezweifelt in diesem Zusammenhang die Glaubwürdigkeit von Industriestudien insgesamt⁴³, denn viele Wissenschaftlerinnen sind mit der Wirtschaft/Industrie verwoben⁴⁴. Studien, die Doll und Peto für ihre statistische Schätzung herangezogen haben, basieren hauptsächlich auf Industriestudien.

Boyle und seine Arbeitsgruppe wie auch andere Epidemiologinnen gehen davon aus, daß 80-90% der Krebserkrankungen in Europa durch Umweltfaktoren beeinflußt sind und deshalb auch vermeidbar wären⁴⁵. In diesem Zusammenhang ist der Prävention von Brustkrebs ein besonderer Stellenwert zuzuordnen, da er die vornehmliche Erkrankung unter den Krebsarten darstellt, in den letzten 20 Jahren keine wirksamen Therapien eingeführt wurden und sich die Überlebensrate nicht entscheidend verbessert hat⁴⁶.

Unabhängig davon, wie die prozentuale Ursachenverteilung der Krebserkrankungen und der Krebssterblichkeit tatsächlich aussieht, ist besonders hervorzuheben, daß die überwiegende Mehrheit der in der Industrie verwendeten Chemikalien ersetzbar wäre. Durch den Verzicht oder durch die Reduktion der Substanzen wäre generell eine Primärprävention von Krebserkrankungen zu erreichen. Die Größenordnung bestimmt sich dann durch die tatsächliche Ursachenverteilung von Krebserkrankungen, durch die Reduktion der einzelnen Substanzen in der Produktion und der Verwendung/Konsumption sowie der jeweiligen Halbwertzeiten und Bioverfügbarkeiten⁴⁷.

Grundlegende und bleibende Fragen sind:

Was muß getan werden, damit Forderungen nach Produktionsverboten nicht ins Leere laufen?

Unter welchen Bedingungen führt ein Risikobewußtsein zu politischer Forderung und der Fähigkeit der Abwägung anstatt zu

43 Epstein SS. (1990). Corporate crime: why we cannot trust industry-derived safety studies. Int J Health Services 20: 443-458.

44 Epstein SS. (1993). Evaluation of the national cancer program and proposed reforms. Int J Health Services 23: 22.

45 Boyle P. (1996). 8. Europäische Krebskonferenz (ECCO 8) in Paris. forum DR.MED 3: 85.

46 Davis DL, Bradlow HL. (1995). Verursachen Umwelt-Östrogene Brustkrebs? Spektrum der Wissenschaft 12: 38-44.

47 Epstein SS. (1994). Environmental and occupational pollutants are avoidable causes of breast cancer. Int J Health Serv 24: 145-150.

Ohnmacht, ziellosen Ängsten und Abwiegen der Betreiber?

Wie kann verhindert werden, daß langfristig angelegte Forschungen zur Vertagung der Problematik führen?

4. LITERATURANALYSE

4.1. Epidemiologie der Brustkrebserkrankung

Die Inzidenz von Brustkrebs (Anzahl neuer Fälle pro 100.000 Frauen/Jahr) nimmt weltweit stetig zu^{48 49 50 51}. Deutschland liegt im Mittelfeld der Inzidenzraten, der Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen und ist damit ein Public-Health Problem, d.h. für die Gesundheit der Bevölkerung von großer Bedeutung^{52 53}. Die Zunahme der Inzidenz in den letzten zehn Jahren kann z.B. in Österreich mit Screeningprogrammen nicht erklärt werden, da es diese nicht gibt⁵⁴. Verschiedene Studien zeigen aber, daß u. U. in der Altersgruppe von 45 bis 64 Jahren die steigende Brustkrebsinzidenz mit der gestiegenen Nutzung von Früherkennung eines vorhandenen Krebses durch Mammographie zu erklären ist.

Sowohl die jüngeren wie auch die älteren Frauen weisen aber unabhängig von der Nutzung von Mammographien steigende Inzidenzen auf, bei Kontrolle gängiger Risikofaktoren. Dies weist deutlich darauf hin, daß die steigende Inzidenz nicht mit Screeningprogrammen zu erklären ist^{55 56}.

Nur ein geringer Anteil von den Brustkrebsfällen kann mit den bekannten Risikofaktoren erklärt werden⁵⁷. Veränderte Lebensweisen, wie der Trend zu einer frühen Menarche infolge besserer Ernährung sowie der zu weniger Schwangerschaften können die gestiegene Inzidenz von Brustkrebs nicht erklären⁵⁸. Umweltfaktoren werden wenig, genetische Faktoren aber immer häufiger und sehr forschungsintensiv untersucht⁵⁹.

-
- 48 Kelsey JL, Horn-Ross PL. (1993). Breast cancer: magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidemiol Rev* 15: 7-16.
- 49 Beardsley T. (1994). Krebs - eine ernüchternde Bilanz. *Spektrum der Wissenschaft* 3: 46-53.
- 50 McPherson K, Steel CM, Dixon JM. (1994). Breast cancer - epidemiology, risk factors, and genetics. *Brit Med J* 309: 1003-1006.
- 51 Kommission der Europäischen Gemeinschaften. (1995). Bericht der Kommission über den Gesundheitszustand in der Europäischen Gemeinschaft. Brüssel: Amt für amtliche Veröffentlichungen der Europäischen Gemeinschaft (Katalog Nr. CB CO 95 383 DE C).
- 52 Letzel S. (1996). Arbeitsmedizinische Aspekte krebserzeugender Gefahrstoffe. *Dtsch med Wschr* 121: 104-109.
- 53 Kelsey JL, Berkowitz GS. (1988). Breast cancer epidemiology. *Cancer Res* 48: 5615-5623.
- 54 Smola M. (Hg.). (1995). ACO-Bulletin. Karzinome - Fakten und Statistik 1995. (1995). Graz: ACO - Arbeitsgemeinschaft für chirurgische Onkologie der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgie, S. 30.
- 55 White E, Lee CY, Kristal AR. (1990). Evaluation of the increase in breast cancer incidence in relation to mammography use. *J Natl Cancer Inst* 82: 1546-1552.
- 56 Glass AG, Hoover RN. (1990). Rising incidence of breast cancer: relationship to stage and receptor status. *J Natl Cancer Inst* 82: 693-696.
- 57 Kelsey JL. (1993). Breast cancer epidemiology: summary and future directions. *Epidemiol Rev* 15: 256-263.
- 58 Davis DL, Bradlow HL, Wolff MS, Woodruff T, Hoel DG, Anton-Culver H. (1993). Medical hypotheses: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environ Health Perspect* 101: 372-377.
- 59 Kelsey JL, Gammon MD. (1990). Epidemiology of breast cancer. *Epidemiol Rev* 12: 228-240.

Einen wichtigzunehmenden Hinweis auf die hormonelle Ursache von Brustkrebs fand eine amerikanische Forschergruppe. Von 1960-1985 stieg die Inzidenz von hormonrezeptor-negativen Karzinomen um 27%, die der hormonrezeptor-positiven jedoch wuchs um 131%⁶⁰. Dies weist auf die herausragende Bedeutung der hormonellen Verursachung von Tumoren hin.

60 Glass AG, Hoover RN. (1990). Rising incidence of breast cancer: relationship to stage and receptor status. J Natl Cancer Inst 82: 693-696.

4.2. Diskutierte Brustkrebsrisikofaktoren

Die genaue **Ätiologie** der Brustkrebsentstehung ist unbekannt. Es muß festgestellt werden, daß es kaum zusammenfassende Konzepte der Ätiologie von Brustkrebs gibt, die einen höheren Erklärungswert für dessen Entstehung hätten⁶¹.

Diskutierte Risikofaktoren sind⁶² : Genetische Faktoren, familiäre Anamnese mit Brustkrebs der Mutter oder Schwester, reproduktive Faktoren (frühe Menarche; späte Menopause; Kinderlosigkeit; erste ausgetragene Schwangerschaft nach dem 30. Lebensjahr; der Umstand, nicht gestillt zu haben), exogene Hormone wie Pille und Hormonersatztherapie, Lebensweisen (fettreiche Ernährung, wenig Bewegung, hoher Alkoholgenuß, oder Adipositas in der Postmenopause), Umweltfaktoren wie Strahlenbelastung und Gifte sowie Alter, Regions- und Schichtzugehörigkeit.

Die angeführten Riskofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs haben einen geringen Erklärungswert. Ausnahmen sind Alter (älter als 50 Jahre), Geburtsort und anamnestische Mammakarzinomerkrankung von Mutter oder Schwester⁶³. Die Risikofaktoren können insgesamt nur weniger als die Hälfte der Brustkrebserkrankungen erklären⁶⁴

4.2.1. Genetische Faktoren

Studien zeigen, daß genetische Veränderungen in nur 5-10% der Fälle an der Entstehung von Brustkrebs beteiligt sind. Denn Migrationsuntersuchungen wie auch die großen Variationen in der Brustkrebsinzidenz innerhalb und zwischen Ländern deuten auf wichtige nicht-genetische Determinanten von Brustkrebs hin und damit auch auf Möglichkeiten der Prävention⁶⁵.

Unterschiedliche genetische Prozesse können einen genetisch

61 de Waard F, Trichopoulos D. (1988). A unifying concept of the aetiology of breast cancer. *Int J Cancer* 41: 666-669.

62 Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett WC. (1992). Breast cancer (first of three parts). *N Engl J Med* 327: 319-328.

63 Kelsey JL, Gammon MD. (1991). The epidemiology of breast cancer. *CA Cancer J Clin* 41: 146-165.

64 Falck F, Ricci A, Wolff MS, Godbold J, Deckers P. (1992). Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. *Arch Environ Health* 47: 143-146.

65 Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett WC. (1992). Breast cancer (first of three parts). *N Engl J Med* 327: 319-328.

bedingten Brustkrebs verursachen. Mutationen von normalen Genen oder der Verlust von Tumorsuppressoren, die normalerweise die Entwicklung von Krebs verhindern, sind zu beobachten. Genetische Veränderungen an der Oberfläche der Krebszellen können wiederum deren Aggressivität oder Metastasefähigkeit erhöhen oder erniedrigen.

Eine vererbte Mutation spielt bei der Brustkrebsentstehung bei jungen Frauen eine Rolle. Tritt Brustkrebs im späteren Alter auf, sind eher Umweltfaktoren dafür verantwortlich zu machen.

Dafür verantwortliche Gene (BRCA 1, ESR, p-53⁶⁶, RB 1) sind an den Chromosomen 6, 13 und 17 beschrieben worden^{67 68 69}. Erst kürzlich erfolgten die Entdeckungen von BRCA1 und BRCA2 sowie dem ATM-Gen, die für die Brustkrebsentstehung bedeutend sind. Eine vererbte Mutation im Gen eines Chromosoms 17 allein genügt nicht, um Brustkrebs auszulösen. Erst wenn im Brustgewebe auch das BRCA1 Gen des zweiten Chromosoms 17 mutiert, entsteht Krebs⁷⁰. Diese zweite Mutation wird also nicht ausschließlich von genetischen, sondern auch von hormonellen oder Umweltfaktoren bewirkt.

Mitte 1995 berichteten Wissenschaftler, daß sie ein Gen, genannt **ATM**, isoliert hätten, das bestimmte Menschen für bestimmte Krebsarten, einschließlich Brustkrebs, prädisponiert und verantwortlich ist für die im Kindesalter auftretende Erkrankung Ataxia Telangiectasia (A-T), eine seltene, vererbare neurologische Störung. Um A-T zu entwickeln, muß ein Kind zwei Kopien des ATM-Gens haben. Menschen, die eine veränderte Kopie des Gens tragen, haben im Vergleich mit der allgemeinen Bevölkerung ein vierfach erhöhtes Risiko, an Krebs zu erkranken. Frauen mit einem veränderten Gen haben ein bis zu fünffach erhöhtes Risiko für Brustkrebs.

Die Isolation des ATM-Gens hat insofern Bedeutung, als es in der allgemeinen Bevölkerung sehr verbreitet ist. Fast eine von hundert Menschen trägt eine Kopie des veränderten Gens, was ihre Anfälligkeit für Krebs erhöht. Dieses Gen ist vielleicht für 8-18% der Fälle von Brustkrebs verantwortlich.

Eine Mammographie ist für die betroffenen Frauen gefährlich,

66 Srivastava S, Zou ZQ, Pirollo K, Blattner W, Chang EH. (1990). Germ-line transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li-Fraumeni syndrome. Nature 348: 747-749.

67 Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, King MC. (1990). Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. Science 250: 1684-1689.

68 King MC. (1992). Breast cancer genes: how many, where and who are they? Nature Genet 2: 89-90.

69 Smola M. (Hg.). (1995). ACO-Bulletin. Karzinome - Fakten und Statistik 1995. (1995). Graz: ACO - Arbeitsgemeinschaft für chirurgische Onkologie der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgie, S. 30.

70 Langston AA, Malone KE, Thompson JD, Daling JR, Ostrander EA. (1996). BRCA1 mutations in a population-based sample of young women with breast cancer. N Engl J Med 334: 137-142.

weil sie auch die Eigenart haben, für Röntgenstrahlen viel anfälliger zu sein. Aufgrund der familiären Häufung der Erkrankung wird gerade diesen Frauen aber die regelmäßige Mammographien auch in jungen Jahren empfohlen. Ohne umfangreiche Aufklärung über ihre gleichzeitig erhöhte Strahlengefährdung gegenüber der Normalpopulation erscheint dies nicht sinnvoll.

4.2.2. Endogene Hormone

Steroidhormone, Östrogene und Progesterone sind bei der Entwicklung von Brustkrebs von grundlegender Bedeutung⁷¹ ⁷². Insbesondere die von den Eierstöcken gebildeten Sexualhormone spielen eine zentrale Rolle⁷³. Sie modifizieren die Blutspiegel anderer Hormone und wirken auf lokale Wachstumsfaktoren ein.

Stärke und Zeitpunkt der Östrogenexpositionen beeinflussen das Brustkrebsrisiko. Eine Verlängerung der Lebenszeitöstrogenexposition, wie sie natürlicherweise frühe Menarche und späte Menopause darstellen, gilt als der bedeutendste bekannte Risikofaktor.

Der genaue Mechanismus der Krankheitsentstehung ist nicht aufgeklärt. Wissenschaftlerinnen konnten jedoch zeigen, daß es durch Östrogen in jedem Menstruationszyklus wiederholt zu einer Stimulierung der Zellproliferation in der Brust kommt. Das wird von einigen als eigentliche Ursache für die Entstehung des Brustkrebses gesehen⁷⁴.

Ein erhöhtes Brustkrebsrisiko ist auch dann gegeben, wenn Frauen einen erhöhten Hormonspiegel während der Schwangerschaft haben, eine menopausale Hormonsubstitution nehmen oder eine hohe Zahl an Menstruationszyklen haben, weil die Menarche zu einem frühen Zeitpunkt einsetzt, die Menopause spät eintritt und wenige oder keine Schwangerschaften ausgetragen werden.

Wegbereitend für die Entartung von Brustgewebezellen wirkt eine ungewöhnlich hohe Östrogenexposition während der vorgeburtlichen Entwicklung, der Adoleszenz oder in der letzten

71 Kelsey JL, Gammon M, John EM. (1993). Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 15: 36-47.

72 Beller FK. (1993). Verursachen Sexualsteroido Brust- und Genitalkarzinome? *Epidemiologische Daten - der gegenwärtige Stand* (Juli 1993). *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 53: 657-666.

73 Key TJ, Pike MC. (1988). The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 24: 29-34.

74 Soto AM, Sonnenschein C. (1985). The role of estrogen in the proliferation of human breast tumor cells (MC-7). *J Steroid Biochem* 23: 87-94.

Zehnjahresspanne vor den Wechseljahren. Die Zellen werden vermutlich in diesen Lebensabschnitten durch Östrogen darauf eingestellt, in späteren Jahren stark auf Stimulation zu reagieren. So haben Kinder von Frauen, die Präeklampsie in der Schwangerschaft hatten, (deren Östrogenwerte also niedrig waren) signifikant weniger oft Brustkrebs. Das ergab eine Fall-Kontrollstudie⁷⁵. Zweieiige Zwillinge hingegen, deren Mütter während der Schwangerschaft höhere Östrogenwerte als Frauen mit nur einem Fetus haben, hatten ein höheres Risiko an Brustkrebs zu erkranken⁷⁶.

Schwangerschaft hat möglicherweise zwei sich widersprechende Einflüsse auf das Brustkrebsrisiko:

Einerseits schützt sie die "normale" Brust. Die Gravidität induziert die Differenzierung der Stammzellen und reduziert dadurch die Möglichkeit einer Karzinogenese. Denn wissenschaftlichen Annahmen zufolge veranlaßt eine in jungen Jahren ausgetragene Schwangerschaft das Brustgewebe, sich so zu entwickeln, daß sich seine Epithelzellen besser gegen die wachstumsfördernden Signale von Östrogenen abschirmen.

Andererseits hat sie einen einen nachteiligen Effekt, indem sie das Wachstum okkultere Krebse fördert, denn die Zellen sprechen in dieser Zeit stark auf Stimulation durch die hohen Hormonmengen an⁷⁷.

Das Brustkrebsrisiko wird durch folgende hormonelle Faktoren reduziert: niedriges Alter bei der letzten Schwangerschaft, Laktation^{78 79 80}, frühe Menopause^{81 82}.

Die Länge der Laktationsperiode wird heute auch unter dem Aspekt der Detoxifikation des mütterlichen Gewebes von halogenierten, lipophilen Kohlenwasserstoffen gesehen. Diese Entgiftung wird als brustkrebsrisikosenkend eingeschätzt.

Eine wirksame Brustkrebsprävention besteht also darin, die Menge an Östrogenen und Progesteron zu reduzieren, der eine Frau

75 Ekblom A, Trichopoulos D, Adami H-O, Hsieh C-C, Lan SJ. (1992). Evidence of prenatal influences on breast cancer risk. *Lancet* 340: 1015-1018.

76 Hsieh C-C, Lan S-J, Ekblom A, Trichopoulos D. (1992). Twin membership and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 136: 1321-1326.

77 Miller WR. (1993). Breast cancer. Hormonal factors and risk of breast cancer. *Lancet* 341: 25-26.

78 Byers T, Graham S, Rzepka T, Marshall J. (1985). Lactation and breast cancer. Evidence for a negative association in premenopausal women. *Am J Epidemiol* 121: 664-674.

79 Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, Burke KP, Willett WC, MacMahon B. (1994). Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 330: 81-87.

80 McTiernan A, Thomas TB. (1986). Evidence for a protective effect of lactation on risk of breast cancer in young women. Results from a case-control study. *Am J Epidemiol* 124: 353-358.

81 Miller WR. (1993). Hormonal factors and risk of breast cancer. *Lancet* 341: 25-26.

82 Toniolo PG, Pasternack BS, Shore RE, et al. (1991). Endogenous hormones and breast cancer: a prospective cohort study. *Br Cancer Res Treat* 18(suppl): 23-26.

während ihres gesamten Lebens ausgesetzt ist^{83 84}.

4.2.3. Exogene Hormone

In der wissenschaftlichen Literatur ist die Bedeutung der Pille und die Gabe von Hormonen in den Wechseljahren (HRT) für das Brustkrebsrisiko nicht eindeutig geklärt^{85 86}. Eine umfangreiche Kohortenstudie, die 1995 publiziert wurde, kam zum Ergebnis, daß ein Zusammenhang besteht⁸⁷. Je länger Frauen eine Hormonbehandlung nach den Wechseljahren machen, um so mehr steigt ihr Risiko, an Brustkrebs zu erkranken (30-70%)⁸⁸. Fall-Kontrollstudien konnten keinen Zusammenhang nachweisen^{89 90}. Auch eine Übersichtsarbeit gibt hier keine Aufschlüsse darüber, ob eindeutige Zusammenhänge bestehen⁹¹.

Es ist festzustellen, daß die Auswirkungen der hormonellen Kontrazeption und der Hormonsubstitution intensiv beforscht werden, die Ergebnisse aber nicht völlig konsistent sind. Erschwerend für die Forschung wirkt der Umstand, daß sich die jeweilige Dosis und die Zusammensetzung der Hormone, sowie die Applikationsform über die Jahre stark verändert haben. Therapievorschläge werden daher aufgrund von bereits überholten Forschungsergebnissen gemacht. Ganz fehlen Studien, die sowohl die endogene als auch die exogene Östrogenbelastung (Fremdöstrogene) miteinbeziehen. Dies mit dem Argument, daß Fremdöstrogene gegenüber exogenen und endogenen Östrogenquellen weniger krebsfördernd wirken. Hier wird die additive oder sogar multiplikative Wirkung der unterschiedlichen Quellen nicht in das wissenschaftliche Kalkül aufgenommen. Ames et al. meinen sogar, daß Krebsgefahren durch Pestizidrückstände oder Wasserverschmutzung minimal seien gegenüber den Hintergrundwerten an natürlichen Kanzerogenen, die in

83 Key TJ, Pike MC. (1988). The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. Eur J Cancer Clin Oncol 24: 29-34.

84 Westin JB, Richter E. (1990). The Israeli breast-cancer anomaly. Ann NY Acad Sci 609: 269-279.

85 Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD, Berkelman RL. (1991). A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. JAMA 265: 1985-1990.

86 Henrich JB. (1992). The postmenopausal estrogen/breast cancer controversy. JAMA 268: 1900-1902.

87 Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens Ch, Rosner B, Speizer FE. (1995). The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 332: 1589-1593.

88 Colditz GA, Eagan KM, Stampfer MJ. (1993). Hormone replacement therapy and risk of breast cancer. Am J Ob Gyn 168,5: 1473-1479

89 Newcomb PA, Longnecker MP, Storer BE, Mittendorf R, Baron J, Clapp RW, Bogdan G, Willett WC. (1995). Long-term hormone replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. Am J Epidemiol 142: 788-795.

90 Stanford JL, Weiss NS, Voigt LF, Daling JR, Habel LA, Rossing MA. (1995). Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. JAMA 274: 137-142.

91 Plöckinger B, Obwegeser R, Ulm MR, Dadak Ch. (1995). Hormonsubstitution und Mammakarzinom: Eine Studienübersicht. forum DR.MED 8: 42-47.

Lebensmitteln enthalten seien⁹². Andere sind der Meinung, daß dies eine grobe Verharmlosung der Bedeutung von vermeidbaren toxischen Stoffen darstellt⁹³.

92 Ames BN, Magaw R, Gold LS. (1987). Ranking possible carcinogenic hazards. Science 236: 271-280.

93 Epstein SS. (1994). Environmental and occupational pollutants are avoidable causes of breast cancer. Int J Health Serv 24: 145-150.

4.2.4. Ernährung

Auch die Ergebnisse von Untersuchungen, die sich mit der Ernährung und dem Brustkrebsrisiko auseinandersetzen, sind kontroversiell⁹⁴. Hauptsächlich fettreiche Ernährung wird als Risikofaktor diskutiert.

Ökologische Studien können häufig einen Zusammenhang zwischen fettreicher Ernährung und dem vermehrten Risiko, an Brustkrebs zu erkranken oder zu sterben, nachweisen⁹⁵. Meist können Fall-Kontrollstudien diese Resultate bestätigen. In einer Metaanalyse von 12 Fall-Kontrollstudien zeigen Howe et al., daß der Fettverzehr von Frauen nach der Menopause signifikant positiv mit Brustkrebs korreliert⁹⁶. Die Odds-ratio mit 1.2-1.5, die in diesen Untersuchungen festgestellt wurde, ist allerdings als niedrig einzustufen. Durch Kohortenstudien konnte dieser Zusammenhang meist nicht gefunden werden⁹⁷ ⁹⁸. Methodische Probleme sind hier möglicherweise der Recall-bias und die geringe Variationsbreite des Fettkonsums⁹⁹. Unter Umständen ist der Fleischkonsum in der fettreichen Ernährung der darunter liegende Risikofaktor¹⁰⁰.

Erklärt wird der Einfluß der fettreichen Ernährung auf das Brustkrebsrisiko damit, daß die Metaboliten der Östrogene durch die Galle verändert werden, die Menarche früher eintritt und daß adipöse Frauen nach den Wechseljahren im Fettgewebe weiter schwach wirkende Östrogene bilden. Das Brustkrebsrisiko von adipösen Frauen vor der Menopause dagegen ist geringer als das von normalgewichtigen Frauen, denn sie haben häufig eine Amenorrhoe.

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß starkes Übergewicht als eigener Risikofaktor für die Brustkrebsentstehung diskutiert wird¹⁰¹ ¹⁰².

-
- 94 Epstein SS, Swartz JE. (1984). Cancer and diet: a rebuttal to Ames, BN. Science 224: 660-668.
- 95 Sasaki S, Horacek M, Kesteloot H. (1993). An ecological study of the relationship between dietary fat intake and breast cancer mortality. Prev Med 22: 187-202.
- 96 Howe GR, Hirohata T, Hislop TG, Iscovich JM, Yuan J-M, Katsouyanni K, Lubin F, Marubini E, Modan B, Rohan T, Toniolo P, Shunzhang Y. (1990). Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. J Natl Cancer Inst 82: 561-569.
- 97 Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Speizer FE. (1987). Dietary fat and the risk of breast cancer. N Engl J Med 316: 22-28.
- 98 Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, et al. (1992). Dietary fat and fiber in relation to risk of breast cancer. A 8-year follow-up. JAMA 268: 2037-2044.
- 99 Lund E. (1994). The research tide ebbs for the dietary hypothesis in breast cancer. Epidemiology 5: 387-388.
- 100 Toniolo P, Riboli E, Shore RE, Paternack BS. (1994). Consumption of meat, animal products, protein, and fat and risk of breast cancer: a prospective cohort study in New York. Epidemiology 5: 391-397.
- 101 Hunter DJ, Trichopoulos D. (1992). Breast cancer: nutritional factors. Lancet 340: 905.
- 102 Howe GR, Hirohata T, Hislop TG, Iscovich JM, Yuan J-M, Katsouyanni K, Lubin F, Marubini E, Modan B, Rohan T, Toniolo P, Shunzhang Y. (1990). Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case control studies. J Natl Cancer Inst 82: 561-569.

Eine Rolle dürften auch fettlösliche Substanzen wie Chlorkohlenwasserstoffe, die zusammen mit fetthaltigen Nahrungsmitteln aufgenommen werden, spielen. Keine der Studien, die die Auswirkungen fettreiche Ernährung auf das Brustkrebsrisiko untersuchten, hat allerdings kanzerogene Stoffe in Lebensmitteln mituntersucht, obwohl seit Ende der 60iger Jahre bekannt ist, daß sich Pestizide wie Aldrin, Dieldrin, Chlordan und Heptachlor in tierischem und menschlichen Fettgewebe konzentrieren und Brustkrebs in Nagern verursachen¹⁰³. In diesem Zusammenhang ist auch zu bedenken, daß rotes Fleisch als darunterliegender Risikofaktor der fettreichen Ernährung gilt. Durch die heute vorhandenen Produktionsweisen von Nutztieren, stellt Fleisch wie auch der Milchgenuß eine Östrogenquelle dar¹⁰⁴.

Um die Komplexität des Sachverhaltes vor Augen zu führen, eine Zusatzbemerkung: Bei einer hohen Konzentration von eigenen Östrogenen, z.B. der zyklischen Erhöhung von der Pubertät bis zur Menopause, kann auch ein wenig potentes Fremdöstrogen, pflanzliche Stoffe wie Sojagenuß, die Rezeptoren binden, zu niedrigen Östrogenspiegeln führen und damit krebshemmende Wirkung auf den Körper haben. Deshalb kann eine pflanzliche Fremdöstrogendiät wie mit Soja fördernd für die Gesundheit sein. Bei Frauen, die wenig eigene Östrogene zirkulieren haben, Mädchen und postmenopausale Frauen, kann die fremdöstrogene Wirkung für das Brustgewebe dagegen eine Belastung bedeuten. Damit steigt das Brustkrebsrisiko dieser Frauen in dieser Zeit¹⁰⁵¹⁰⁶. Dieser Tatsache sollte in den Studiendesigns Rechnung getragen werden.

Während fettreiche Ernährung, das Brustkrebsrisiko zu steigern scheint, gibt es Hinweise darauf, daß bestimmte Fette eine schützende Wirkung haben. Wissenschaftliche Untersuchungen zeigen, daß Oliven- und Fischöl durch die enthaltenen Omegafettsäuren protektive Wirkung in bezug auf Brustkrebs haben¹⁰⁷. Schützend wirkt sich auch eine Ernährungsweise aus, die viele Ballaststoffe und natürlich vorkommende Antioxidantien enthält, dadurch wird die Menge an zirkulierenden schädlicher

103 Epstein Samuel S. (1994). Environmental and occupational pollutants are avoidable causes of breast cancer. *Int J Health Serv* 24: 145-150.

104 Sharpe RM, Skakkebaeck NE. (1995). Are estrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 341: 1392-1395.

105 Raloff J. (1993). EcoCancers: do environmental factors underlie a breast cancer epidemic? *Science News* 144: 10-13.

106 Adlercreutz H. (1995). Phytoestrogens: epidemiology and a possible role in cancer protection. *Environ Health Perspect* 103: 103-112.

107 Cave WT. n-3-fatty acid effects on tumorigenesis. In: Fröhlich JC, von Shacky C. (eds.). (1992). *Klinische Pharmakologie*, vol 5, fish oil and human health. München: Zuckerschwerdt, pp. 179-189.

Östrogene reduziert¹⁰⁸.

Bei Ernährungsempfehlungen ist zu bedenken, daß die Zusammensetzung der Nahrung einer schwangeren Frau das Risiko des Fötus, später an Brustkrebs zu erkranken, verändern kann. Auch kann die Ernährung von Jugendlichen in der Pubertät, einer Zeit des sehr schnellen Brustzellwachstums, ihr Brustkrebsrisiko beeinflussen.

Auch in bezug auf die Ernährung sind die Ergebnisse nicht eindeutig. Die Umweltgifte in den Lebensmitteln sind kaum Gegenstand der Forschung, und wenn, dann besteht meist keine Verbindung zwischen den Fragestellungen, die Ernährung oder Umweltbelastung von Lebensmitteln betreffen.

4.2.5. Alkohol

Hoher Alkoholkonsum und kalorienreiche Ernährung sind Risikofaktoren, die wirksam werden, indem sie den Östrogenstoffwechsel verändern¹⁰⁹. Hier spielt der enterohepatische Kreislauf eine Rolle, aber auch die Östrogenbildung durch Fettzellen, da ein Östrogenüberschuß entsteht. Ein weiterer Mechanismus der vermittelten Krebsentstehung durch Alkohol wird durch die Enzyminduktion von P450 durch Alkohol erklärt^{110 111}.

Bei der Assoziation von Alkohol und Östrogen spielt auch die Melatoninproduktion eine Rolle.

Mäßiger Alkoholkonsum erhöht die Östrogenwerte bei prämenopausalen Frauen. Dies erklärt möglicherweise das 40-100%ig höhere Risiko von Frauen, die Alkohol trinken, an Brustkrebs zu erkranken¹¹². Die Nurse's Health Study an über 300.000 Frauen hat gezeigt, daß hoher Alkoholkonsum (mehr als zwei Gläser Wein am Tag oder äquivalente Alkoholmengen) das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, erhöht. Eine kritische Bewertung verschiedener Studien kommt zu dem Schluß, daß es möglicherweise einen Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und

108 Breast Cancer Prevention Collaborative Research Group. (1992). Breast cancer: environmental factors. Lancet 340: 904.

109 Larsen NS. (1993). Study suggests mechanism for alcohol-breast cancer link. J Natl Cancer Inst 85: 700-701.

110 Longnecker MP. (1993). Do hormones link alcohol with breast cancer? J Natl Cancer Inst 85: 692-693.

111 Blot WJ. (1992). Alcohol and cancer. Cancer Res 52(Suppl): 2119-2123.

112 Larsen NS. (1993). Study suggests mechanism for alcohol-breast cancer link. J Natl Cancer Inst 85: 700-701.

Brustkrebs gibt, die Korrelation allerdings sehr bescheiden ist¹¹³.

4.2.6. Bewegung

Einige Studien weisen darauf hin, daß das Brustkrebsrisiko bei Athletinnen und bei Frauen, die mäßig Sport betreiben, niedriger ist. Erklärt wird dies damit, daß die enterohepatische Rückresorption von fäkalen Östrogenen durch eine physikalische Bewegung reduziert wird¹¹⁴. Auch wird der Abbau des Östrogens über die 2-OH-Hydroxilierung erhöht, dies wirkt auf die Brustkrebsentstehung protektiv¹¹⁵.

4.2.7. Sozioökonomische Faktoren

Unter den Risikofaktoren wird immer wieder soziale Schicht genannt. In einigen Ländern konnte ein Zusammenhang zwischen höherer Schicht und Brustkrebsrisiko hergestellt werden. Der genaue Wirkmechanismus ist ungeklärt. Höhere Schicht wird aber über die unterschiedliche Kinderzahl und Laktationszeiten hinaus als eigener Risikofaktor diskutiert.

4.2.8. Berufliche Exposition durch Schadstoffe

Es gibt nur wenige Studien zur beruflichen Exposition, sehr viele beschäftigen sich mit Mortalitätsdaten^{116 117 118} oder Krebs allgemein¹¹⁹, wenige mit Brustkrebs¹²⁰. Studien, die sich explizit

113 Longnecker MP, Berlin JA, Orza MJ, Chalmers TC. (1988). A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. JAMA 260: 652-656.

114 Westin JB, Richter E. (1990). The Israeli breast-cancer anomaly. Ann NY Acad Sci 609: 269-279.

115 Telang NT, Suto A, Wong GY, Osborne MP, Bradlow HL. (1992). Induction by estrogen metabolite 16 α -hydroxyestrone of genotoxic damage and aberrant proliferation in mouse mammary epithelial cells. J Natl Cancer Inst 84: 634-638.

116 Burnett CA, Dosemeci M. (1994). Using occupational mortality data for surveillance of work related diseases of women. J Occup Med 36: 1199-1203.

117 Bertazzi PA, Riboldi L, Pesatori A, Radice L, Zocchetti C. (1987). Cancer mortality of capacitor manufacturing workers. Am J Ind Med 11: 165-176.

118 Sinks T, Steele G, Smith AB, Watkins K, Shults RA. (1992). Mortality among workers exposed to polychlorinated biphenyls. Am J Epidemiol 136: 389-398.

119 Ward E. (1995). Overview of preventable industrial causes of occupational cancer. Environ Health Perspect 103(suppl 8): 197-203.

120 Rubin CH, Burnett CA, Halperin WE, Seligman PJ. (1993). Occupation as a risk identifier for breast cancer. Am J Public Health 83: 1311-1315.

mit der Umweltbelastung durch halogenierte Kohlenwasserstoffe am Arbeitsplatz und dem daraus folgenden Brustkrebsrisiko auseinandersetzen, konnten nicht gefunden werden.

Im weitesten Sinne kann eine Fall-Kontrollstudie von Michigan, USA, angeführt werden. Dort kam es durch einen Produktionsfehler zur Verfütterung von Giften in landwirtschaftlichen Betrieben. Die Bevölkerung war durch den Verzehr des Fleisches erhöhten Belastungen ausgesetzt. In einer genesteten Fall-Kontrollstudie aus einem Register mit 1.925 Frauen der Region wurden die Serumwerte von polybromiertem Biphenyl (PBB) und deren Assoziation mit Brustkrebs untersucht¹²¹. 20 Frauen mit Brustkrebs wurden 290 Kontrollfällen gegenübergestellt, die nach Alter und ethnische Gruppe gematched wurden. Frauen mit Serumwerten über 2.0-3.0 ppb (parts per billion) hatten ein 3,5 fach höheres Risiko an Brustkrebs zu erkranken als die Frauen mit Werten unter 2.0 ppb Serumwerten. Die Risikowerte blieben gleich, nachdem der Body-Mass-Index und familiäre Brustkrebsanamnese in die Analyse einbezogen wurden. Für andere mögliche Risikofaktoren, aber auch für andere Kohlenwasserstoffexpositionen anderer Herkunft, wurde nicht kontrolliert.

Die meisten der Studien, die sich mit Arbeitsplatzbelastungen beschäftigen, haben methodische Mängel oder basierten auf sehr kleinen Stichproben. Sehr oft werden auch nur Männer untersucht¹²².

Wichtige Untersuchungsfelder für die Fragestellung einer Pestizidbelastung am Arbeitsplatz, wären z.B. die Gruppe der Landwirtinnen¹²³. Eine Arbeitsgruppe konnte bei Landwirten, die eine Exposition an Pestiziden aufwiesen, z.B. signifikant erhöhte Leukämieraten nachweisen¹²⁴.

Insgesamt ist die arbeitsplatzbezogene Schadstoffbelastungsforschung nicht besonders fortgeschritten. Sie sollte in Anbetracht der hohen Belastungen an vielen Arbeitsplätzen einen weit größeren Stellenwert genießen. Ein

121 Henderson AK, Rosen D, Miller GL, Figgs LW, Zahm SH, Sieber SM, Humphrey HEB, Sinks T. (1995). Breast cancer among women exposed to polybrominated biphenyls. *Epidemiology* 6: 544-546.

122 Brown DP. (1987). Mortality of workers exposed to polychlorinated biphenyls - an update. *Arch Environ Health* 42: 333-339.

123 Blair A, Malker H, Cantor KP, Burmeister L, Wiklund K. (1985). Cancer among farmers: a review. *Scand J Work Environ Health* 11: 397-407.

124 Brown LM, Blair A, Gibson R, Everett GD, Cantor KP, Schuman LM, Burmeister L, Lier SF, Dick F. (1990). Pesticide exposures and other agricultural risk factors for leukemia among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res* 50: 6585-6591.

besonders Augenmerk sollten in der Zukunft arbeitsplatzbezogene Forschungsfragestellungen haben, die sich mit den Belastungen speziell von Frauen auseinandersetzen¹²⁵.

4.2.9. Radioaktive und elektromagnetische Strahlenbelastung

Eine kausale Assoziation zwischen Exposition an nuklearen Spaltprodukten und Krebs ist erwiesen. Dass Brust gehört zu den am sensibelsten auf radioaktive Strahlenbelastungen reagierenden Geweben. Eine Exposition erhöht das Brustkrebsrisiko, insbesondere wenn diese vor dem 40. Lebensjahr, und insbesondere in Wachstumsphasen, auftritt. Das erhöhte Risiko bleibt lebenslang bestehen¹²⁶.

Umso erstaunlicher ist, daß es keine Studien gibt, die das potentielle Risiko von Mammographien untersuchen. Ein besonderes Augenmerk wäre hier auf die oft veralteten Geräte in der niedergelassenen Praxis zu richten¹²⁷. Diese verursachen durch die höhere, nicht notwendige, Strahlenintensität ein zusätzliches Risiko.

Pettkau wies bereits 1972 nach, daß sehr niedrige Dosen an radioaktiver Strahlung die freien Radikale an den Zellmembranen tausende Male wirksamer schädigen als ein direkter Schaden an der DNA, der für hohe Dosen an Radioaktivität typisch ist. An solch hohen Dosen orientieren sich aber geltende Strahlenschutzrichtlinien.

In einer beeindruckenden Studie korrelieren Sternglass und Gould die offiziellen Daten über Emissionen von Radioaktivität durch kommerzielle nukleare Stationen mit den alterskorrigierten Brustkrebsmortalitätsraten, die das National Cancer Institute für diese Regionen für die Jahre 1984-1988 publizierte. Die Kurve, die die 200.000 an Brustkrebs verstorbenen Frauen am besten erklären, ist die logarithmische konkave Dose-response-Kurve nach Pettkau.

125 Messing, Karen. (1992). Introduction: Research directed to improving women's occupational health. *Women and Health* 18: 1-9.

126 Sternglass EJ, Gould JM. (1995). A response to comments on "breast cancer: evidence for a relation to fission products in the diet". *Int J Health Services* 25: 481-488.

127 John EM, Kelsey JL. (1993). Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiol Rev* 15: 157-162.

D.h. niederfrequente radioaktive Strahlung in sehr geringen Dosen zeigt ein um den Faktor 100 bis 1000 höheres Risiko für Brustkrebserkrankungen als hohe Dosen.

In der Umgebung von nuklearen Anlagen bestehen also Brustkrebsterberaten, die um 9 Standardabweichungen von der erwarteten Rate abweichen und damit mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit statistisch zutreffend sind¹²⁸.

Elektromagnetische Felder aber auch Verbrennungsprodukte wirken über eine Erhöhung der Östrogenkonzentration im Blut¹²⁹. Gleichzeitig beeinflussen elektromagnetische Felder, die zirkadianen Rhythmen der Melatoninproduktion der Zirbeldrüse. Die Zirbeldrüse wiederum reguliert die Östrogenkonzentration, im Sinne einer Senkung des Östrogens und Prolaktins. Elektromagnetische Felder beeinflussen über diesen Mechanismus das Brustumwuchstum bei Ratten.

Eine Forschergruppe in Arizona konnte nachweisen, daß Melatonin direkt die Proliferation der Brustzellen in Kulturen senkt. Möglicherweise senkt Melatonin die Zahl der Östrogenrezeptoren an der Brustkrebszelle. Dadurch könnte das Brustkrebswachstum reduziert werden. Damit wäre Melatonin ein natürliches, krebsreduzierendes Hormon.

Beta-Blocker senken die Melatoninproduktion und stellen damit für ältere Menschen ein Problem dar. Strenge Diäten steigern z.B. die nächtliche Melatoninsekretion, eine mögliche Erklärung dafür, daß unterernährte Tiere weniger Krebs haben als gut ernährte. Gleichzeitig wird durch die starke Einschränkung der Nahrungszufuhr aber auch der Abbau des Östrogens über den 2-OH-Metaboliten gesteigert, das hat eine protektive Wirkung in bezug auf die Brustkrebsentstehung¹³⁰.

Mehrere epidemiologische Studien haben ergeben, daß Männer, die als Arbeiter hohen elektromagnetischen Strahlungen ausgesetzt sind, überdurchschnittlich häufig an Brustkrebs leiden. Eine neuere US-amerikanische Studie zeigte ein ähnliches Ergebnis auch für Frauen¹³¹.

Einige Studien zeigen eine mäßige Erhöhung des Brustkrebsrisikos

128 Sternglass EJ, Gould JM. (1995). A response to comments on "breast cancer: evidence for a relation to fission products in the diet". Int J Health Services 25: 481-488.

129 Soto AM, Sonnenschein C. (1985). The role of estrogen in the proliferation of human breast tumor cells (MC-7). J Steroid Biochem 23: 87-94.

130 Fishman J, Bradlow HL. (1977). Effect of malnutrition on the metabolism of sex hormones in man. Clin Pharmacol Ther 22: 721-728.

131 Süddeutsche Zeitung 18.1.1996 Wucherungen im Magnetfeld. Elektrosmog läßt Brusttumoren von Ratten schneller wachsen.

bei Frauen, die am Wohnort elektromagnetischen Strahlungen ausgesetzt waren, allerdings war das relative Risiko weniger als 2¹³². Hingegen konnten Vena und Mitarbeiterinnen keinen Zusammenhang zwischen der Nutzung von elektrischen Heizdecken und Brustkrebs finden^{133 134}. Nancy Wertheimer und Ed Leeper weisen in einem Brief an den Herausgeber auf mögliche methodische Fehler in der Arbeit von Vera hin, die, wie sie meinen, für die fehlende Assoziation verantwortlich wären¹³⁵.

Gemeinsam ist den meisten Risikofaktoren der Zusammenhang mit einem hohen Östrogenniveau. Die Brustkrebsvorbeugung durch eine Beeinflussung der reproduktiven Faktoren durch public health Maßnahmen ist weder sozialpolitisch erwünscht noch sinnvoll. Eine Prävention von Umweltgiften mit endokriner Wirkung durch Produktverbote ist einer Prävention sehr zugänglich¹³⁶.

4.3. Kohlenwasserstoffe und Brustkrebs

4.3.1. Substanzgruppen

Kohlenwasserstoffe

- Aromatische Kohlenwasserstoffe: Benzol (Metabolit: Epoxid), Toluol, Xylol

- Polyzyklische, aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) entstehen bei der unvollständigen Verbrennung von organischem Material, sind im Hauptstrom des Zigarettenrauches enthalten: Benzopyren gilt als Leitsubstanz, es sind aber zirka 500 PAKs in der Luft nachweisbar.

Im Tierexperiment ist ein Zusammenhang mit Brustkrebs nachweisbar.

- Aliphatische Kohlenwasserstoffe

- Formaldehyd

132 Gammon MD, John EM. (1993). Recent etiologic hypotheses concerning breast cancer. *Epidemiol Rev* 15: 163-168.

133 Vena JE, Freudenheim JL, Marshall JR, Laughlin R, Swanson M, Graham S. (1994). Risk of premenopausal breast cancer and use of electric blankets. *Am J Epidemiol* 140: 974-979.

134 Vena JE, Graham S, Hellman R, Swanson M, Brasure J. (1991). Use of electric blankets and risk of postmenopausal breast cancer. *Am J Epidemiol* 134: 180-185.

135 Wertheimer N, Leeper E. (1995). Re: "Risk of premenopausal breast cancer and use of electric blankets" and "Use of electric blankets and risk of postmenopausal breast cancer". *Am J Epidemiol* 142: 1344-1345.

136 Kelsey JL, Whitmore AS. (1994). Epidemiology in primary prevention of cancers of the breast, endometrium, and ovary. A brief overview. *Ann Epidemiol* 4: 89-95.

Halogenierte Kohlenwasserstoffe

Es sind meist chlorierte Verbindungen, die wegen ihrer hohen Fettlöslichkeit als Lösungsmittel in der Farben- und Metallindustrie Verwendung finden. PBBs sind z.B. strukturell dem DDT und PCBs ähnlich und werden als Feuerschutzmittel für Plastik verwendet. Im Tierexperiment ist PBB bei Nagern kanzerogen¹³⁷. Die Halbwertszeit beträgt bei PBB 10.8 Jahre¹³⁸. Andere Beispiele: Trichloräthylen, Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW, Kälte- und Treibmittel, Aerosol), verwandte Stoffe: PVC.

Aromatische Amine

Anilin, Toluidin.

Heterozyklische Amine werden mit Mammakarzinomen in Verbindungen gebracht.

Polychlorierte Biphenyle

Biozide

Hier erfolgt die Einteilung nach Wirkgruppen: Herbizide (Zielorganismus: Wildkräuter), Insektizide (Insekten), Fungizide (Pilze), Molluskizide (Weichtiere: Schnecken), Nematizide (Fadenwürmer), Akarizide (Milben), Rodentizide (Nagetiere).

- chlorierte Kohlenwasserstoffe

DDT wurde zwar schon 1972 in den USA verboten, doch mit einer Halbwertszeit von 100 Jahren und seinem weiteren Gebrauch in einigen Dritte Welt Ländern wird es noch sehr lange Mensch, Tier und Umwelt belasten¹³⁹.

Die polychlorierten Dioxine (PCDD) und polychlorierten Dibenzofurane (PCDFs) haben 210 Metaboliten, inklusive das hochgiftige TCDD. Da das TCDD von der Environmental Protection Agency als das giftigste Karzinogen eingestuft wurde, was je bewertet wurde, wird befürchtet, daß auch kleine Mengen von PCDD und PCDFs schwerwiegende negative Gesundheitsauswirkungen haben könnten. Beide haben ähnliche biologische und physikochemische Eigenschaften¹⁴⁰. Schon 1977 wurde von der IARC angenommen, daß

137 Kimbrough R, Burse V, Liddle J. (1978). Persistent liver lesions in rats after a single oral dose of polybrominated biphenyls (FireMaster FF-1) and concomitant PBB tissue levels. *Environ Health Perspect* 265-269.

138 Rosen D, Flanders WD, Humphrey HEB, Fried A, Sinks T. (1995). Half-life of polybrominated biphenyl in human sera. *Environ Health Perspect* 103: 272-274.

139 Sharpe RM. (1995). Another DDT connection. *Nature* 375: 538-539.

140 Rappe C. Review of the Dioxin problem. In: Rappe C, Buser HR, Dodet B, O'Neill IK. (1991). *Environmental*

polychlorierte Biphenyle kanzerogene Eigenschaften für Nager und Menschen haben¹⁴¹.

Toxaphen besteht aus mehrfach chlorierten Monoterpen und ersetzt seit dem Verbot von DDT dieses Pestizid in großem Ausmaß. Es wird über die Atmosphäre transportiert und ist ein weitverbreitetes Gift in Trinkwasser und Meer. Obwohl es ein sehr weit verbreitetes Insektizid ist, ist es wenig auf chemische und toxische Eigenschaften hin untersucht worden¹⁴².

4.3.2. Verwendung

Mit der Verwendung von Agent Orange als Entlaubungsmittel in Vietnam wurde TCDD bekannt. Viele Soldaten leiden noch heute unter einer Vielzahl von Beschwerden. Es ist enthalten in Herbiziden, chlorinierten Phenole und PCB. In der Mitte der 70iger Jahre nahmen die Werte in chemischen Produkten durch Reinigungsverfahren ab, was aber zu anderen hochgiftigen Abbauprodukten führte. PCDD und PCDF wurden 1977 zuerst in Schweden als Flugasche in kommunalen Verbrennungsanlagen identifiziert. Seitdem konnte durch die moderne Technologie der Anteil zwar um den Faktor 100 bis 1000 reduziert werden. Zeitgleich zeigte sich, daß es andere Quellen von PCDD und PCDF gab, nämlich Metallaufbereitung und -verarbeitung. So wurde eine Magnesiumfabrik in Norwegen als der weltgrößten Quelle von PCDD und PCDF identifiziert. Halogenierte Zusätze stellten in verbleitem Benzin und Autoabgasen Quellen von PCDD und PCDF dar. In der Mitte der achtziger Jahre wurden diese Stoffe in Papierprodukten festgestellt. Diese Vorkommen können reduziert werden, indem statt Chlor Chlordioxid Verwendung findet.

Eine weitere Quellen sind Abwasserschlacken. Heute sind die Werte schon um 10^{-6} gegenüber den Werten in technischen Produkten der 1970iger Jahren reduziert. Dennoch stellen sie nach wie vor ein Problem dar.

4.3.3. Verbreitung der Substanzen

WHO-Daten zeigen, daß allein 1992 in Mexiko und Brasilien

Carcinogens. Methods of analysis and exposure measurement, vol. 11. Polychlorinated dioxins and dibenzofurans. Lyon: IARC Scientific Publications No. 108, pp. 1-3.

¹⁴¹ IARC. (1978). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans, vol 18. Polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. Lyon: WHO, IARC.

¹⁴² Saleh MA. (1991). Toxaphene: chemistry, biochemistry, toxicity and environmental fate. Rev Environ Contam Toxicol 118: 1-85.

jeweils 1000 Tonnen DDT verbraucht wurden¹⁴³.

Chlor und chlorierte Kohlenwasserstoffe haben einen erheblichen Anteil an der Gesamtproduktion der chemischen Industrie. Allein in der BRD werden jedes Jahr drei Mio. Tonnen Chlor (70kg/Einwohner) für die Desinfektion von Trinkwasser, als Bleichmittel sowie für die Produktion von Lösemitteln, PVC, Arzneimitteln, Petiziden und Spezialchemikalien hergestellt¹⁴⁴.

Hintergrundwerte dieser Stoffe zeigen sich heute in verschiedenen Fettproben von Menschen auf der ganzen Welt. Die Proben stammen hauptsächlich aus dem Fettgewebe, dem Blut und der Muttermilch. Die Verteilungsmuster und Werte sind in Westeuropa, USA, Kanada und Japan ähnlich, während sie in Entwicklungsländern wie China und Vietnam viel niedriger sind, wie auch in Neuseeland. Fettreiche Nahrung durch Land- oder Wassertiere wird für die meisten der bei Menschen vorkommenden PCDD- und PCDF-Werte verantwortlich gemacht. PCBs-Werte in der Milch und im Fettgewebe sind über die Jahre relativ konstant geblieben, was darauf hindeutet, daß sich die Umweltbelastungen nicht reduziert haben.

Eine Analyse der Rückstände von Organchlorverbindungen (DDT, PCP, Chlordan, PCBs) in Lebensmitteln in Vietnam ergab, daß erhöhte Werte in fettreichen Nahrungsmitteln vorlagen und die durchschnittliche tägliche Aufnahme von PCBs, HCH und DDT höher lag als in Industrieländern. Die PCB-Aufnahme war vergleichbar mit der in den Industrieländern¹⁴⁵. Sehr hohe Konzentrationen wurden in fettreichen Geweben der langlebigen arktischen Meeresorganismen gefunden¹⁴⁶. Das gleiche Anreicherungsphänomen zeigt sich auch bei den Meeressäugern¹⁴⁷. Hargrave et al. konnten vergleichbare DDT-Werte auf der ganzen Welt in Organismen nachweisen, von der Antarktis zu den Tropen, vom Tiefwasser der Meere bis zu den Lebewesen, die eher an der Oberfläche leben¹⁴⁸
¹⁴⁹.

143 Pan American Health Organization (PAHO). (1992). States of malaria programs in the American 40th Report. Washington, DC: WHO.

144 Kleemayer H. (1995). Umweltchemikalien mit endokriner Wirkung. Ms. World Wide Fund.

145 Kannan K, Tanabe S, Quynh HT, Hue ND, Tatsukawa R (1992). Residue pattern and dietary intake of persistent organochlorine compounds in foodstuffs from Vietnam. Arch Environ Contam Toxicol 22: 367-374.

146 Hargrave BT, Harding GC, Vass WP, Erickson PE, Fowler BR, Scott V. (1992). Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in the Arctic Ocean food web. Arch Environ Contam Toxicol 22: 41-54.

147 Tanabe S, Iwata H, Tatsukawa R (1994). Global Contamination by persistent organochlorines and their ecotoxicological impact on marine mammals. Sci Total Environ 154: 163-177.

148 Shore RF, Doubeu PET. (1994). Predicting ecotoxicological impacts of environmental contaminants on terrestrial small mammals. Rev Environ Contam Toxicol 134: 49-85.

149 Hutchinson JD, Simmonds MP. (1994). Organochlorine contamination in pinnipeds. Reviews Environ Contam Toxicol 136: 123-165.

Simonich und Hites untersuchten 1992-1995 die globale Verbreitung von 22 chlororganischen Pestiziden, nämlich die aktiven Stoffe, Metaboliten und deren Abbauprodukten in mehr als 200 Baumborkenproben aus 90 Orten weltweit. Hohe Konzentrationen wurden nicht nur in einigen Entwicklungsländern gefunden, sondern auch in Industrieländern, die damit weiterhin hoch vergiftet sind, obwohl der Gebrauch vieler dieser Stoffe schon eingeschränkt wurde. Die Verbreitung der relativ leicht flüchtigen Stoffe wie Hexachlorbenzol (insbesondere Insektizide und Fungizide) ist abhängig vom Breitengrad. Sie lagern sich insbesondere an den Polen ab und zeigen damit den **globalen Destillationseffekt**. Flüchtige organische Umweltschadstoffe (Lindan, Hexachlorbenzol) bewegen sich von ihrer relativ wärmeren Quellregion durch die Atmosphäre und kondensieren in den kälteren Breiten in die Vegetation, ins Oberflächengewässer, in der Luft, in den Boden. Weniger flüchtige organische Kohlenwasserstoffe wie Endosulfan oder DDT werden weniger über den Erdball verteilt, sie bleiben eher am Ursprungort. In dieser Studie konnten die untersuchten organischen Kohlenwasserstoffe weltweit nachgewiesen werden, außer Heptachlor, Aldrin und zwei weitere Endrinwirkstoffe, die in andere Abbauprodukte übergehen. Trotz langjähriger Verbots war das Abbauprodukt DDE von DDT in den Industrieländern noch in hohen Konzentrationen vorhanden¹⁵⁰.

PCBs und chlorierte Reinigungsmittel kommen auch immer wieder in illegalen Giftmülldeponien vor. Gleichzeitig ist die BRD in Giftmüllexporten weltweit führend¹⁵¹.

In gewissen Teilen Deutschlands waren die Konzentrationen von chlorierten Kohlenwasserstoffen durchgängig hoch. Diese Stoffe sind auch in der Muttermilch nachweisbar. Die Menge liegt zwar unter der Höchstgrenze der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Es gibt aber Hinweise, daß auch geringe Rückstände Vergiftungen bei Kindern auslösen können¹⁵².

Für die Bundesrepublik Deutschland liegen hier die besten Daten vor¹⁵³. Es gibt umfangreiche Aufzeichnungen in den unterschiedlichen Ländern zu der Verbreitung von

150 Simonich SL, Hites RA. (1995). Global distribution of persistent organochlorine compounds. Science 269: 1851-1854.

151 Der Spiegel. (1996) Umwelt. Unter Piratenflagge 8: 44-49.

152 Schlaud M, Seidler A, Salje A, Behrendt W, Schwartz FW, Ende M, Knoll A, Grugel C. (1995). Organochlorine residues in human breast milk: analysis through a sentinel practice network. J Epidemiol Community Health 49(Suppl 1): 17-21.

153 Djordjevic MV, Hoffmann D, Fan J, Prokopczyk B, Citron ML, Stellman SD. (1994). Assessment of chlorinated pesticides and polychlorinated biphenyls in adipose breast tissue using a supercritical fluid extraction method. Carcinogenesis 15: 2581-1585.

Chlorkohlenwasserstoffen im menschlichen Fettgewebe wie eine Übersichtsarbeit von Kutz und Mitarbeiterinnen zeigt. Es bestehen große Differenzen zwischen den unterschiedlichen Regionen als auch innerhalb der Industrieländer.

Die Milchbelastung z.B. zeigt sich als von der Menge des Fettgewebes der Frau abhängig, und die Belastungen waren umso höher, je älter die Personen waren. Das Stillen bedeutete für die Frauen einen Detoxifikationsprozeß^{154 155}. In der Bundesrepublik sind die Rückstände an persistenten Organochlorverbindungen in der Frauenmilch in den vergangenen Jahren erheblich zurückgegangen. Bei Organochlorpestiziden um 50-80%, bei PCBs und Dioxinen um 50%¹⁵⁶.

Erst in den letzten fünf Jahren erbrachten Laborarbeiten Indizien dafür, daß Kunststoffe ebenfalls östrogene Wirkung entfalten können. Biphenol A (BPA, ein Abbauprodukt von Polycarbonat) wirkte bei Arbeitern in der Kunststoffindustrie brustfördernd. Auch Kunststoffweichmacher (in Polystyrol Behälter, Venenkathedern, Detergentien, Haushaltsreinigern) haben östrogenimitierende Wirkung auf das Zellwachstum. Auswirkungen auf den menschlichen Organismus sind noch nicht ermittelt¹⁵⁷.

4.3.4. Toxikologie

4.3.4.1. Toxizität, Kanzerogenität

PCBs rufen Leberschädigungen an Versuchstieren hervor, sind teratogen, reduzieren die reproduktiven Fähigkeiten und erhöhen Fehlgeburten. Zudem kommt es zu Chlorakne, beeinträchtigt die Schilddrüsenfunktion und die Thymusdrüse, was zu einer verminderten Immunabwehr führt. Hier könnte ein Zusammenhang mit Brustkrebsentstehung liegen, der allerdings nicht untersucht ist. PCBs sind nicht genotoxische Karzinogene¹⁵⁸.

154 Kutz FW, Wood PH, Bottimore DP. (1991). Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human adipose tissue. Rev Environ Contam Toxicol 120: 1-82.

155 Dewailly É, Ayotte P, Brisson J. (1994). Protective effect of breast feeding on breast cancer and body burden of carcinogenic organochlorines. J Natl Cancer Inst 86: 803.

156 Nationale Stillkommission. (1996). Rückstände in der Frauenmilch. Beschluß der Nationalen Stillkommission vom 20.11.1995. Bundesgesundhbl 2: 87.

157 Davis DL, Bradlow HL. (1995). Verursachen Umwelt-Östrogene Brustkrebs? Spektrum der Wissenschaft 12: 38-44.

158 Iverson F, Grant DL. Toxicology of the polychlorinated biphenyls, dibenzofurans and dibenzodioxins. In: Rappe C, Buser HR, Dodet B, O'Neill IK. (1991). Environmental Carcinogens. Methods of analysis and exposure measurement,

Silberhorn et al. evaluierten die vorhandenen epidemiologischen Studien über die Kanzerogenität von PCBs auf Menschen. Sie sehen sie als komplette Kanzerogene an, die sowohl Initiator- wie Promotorfunktion haben. Sie können immunsuppressive Funktion haben. Wichtig ist der Zeitpunkt der Exposition. Es lassen sich zudem geschlechtsspezifische Wirkungen nachweisen: Frauen reagieren empfindlicher auf die tumorigenen Effekte als Männer.

Epidemiologische Studien haben keinen konsistenten Zusammenhang zwischen PBB-Exposition und Gesundheitseffekt bei Menschen gefunden. 1973 wurde PBB in Michigan, USA, irrtümlich als Magnesiumoxyd angegeben und dem Tierfutter beigemischt, mit dem Ergebnis, daß der Viehbestand vergiftet war. Gleichzeitig wurden Menschen, die die kontaminierte Nahrung zu sich nahmen, PBB exponiert. Die Kohorte mit 3.569 Menschen wurde in einer Studie untersucht¹⁵⁹. Eine Querschnittsstudie ergab 5 Jahre nach der Exposition im Jahre 1978, daß 97% der 9,1 Millionen Einwohner von Michigan nachweisbare Blutspiegel und Blutfettwerte an PBB hatten¹⁶⁰. Kinder hatten höhere Werte als Erwachsene, die Verteilung Blut und Fettwerte war bei Frauen und Männern different, auch gab es regionale Unterschiede. DDT und DDE-Werte wurden ebenfalls ermittelt. In einer weiteren Querschnittsstudie wurde festgehalten, daß die Werte nach Exposition lange anhalten, die dadurch entstehenden Gesundheitseffekte wurden allerdings bisher nicht veröffentlicht¹⁶¹.

Die US-amerikanische Environmental Protection Agency (EPA) hat die PCBs als wahrscheinliche menschliche Kanzerogene eingestuft. Insgesamt gibt es wenige epidemiologischen Untersuchungen über zufällige oder Arbeitsplatzexpositionen, deren Ergebnisse sind inkonsistent¹⁶².

Aus den Jahren 1937-1978 gibt es nur beschreibende medizinische Berichte. Die einzigen epidemiologischen Untersuchungen über Dioxin wurden nur zwischen 1978 und 1988 durchgeführt. Sie haben alle nur begrenzte statistische Aussagekraft in Bezug auf die Bewertung der Exposition. Folgende Aussagen können dennoch getroffen werden:

vol 11. Polychlorinated dioxins and dibenzofurans. Lyon: IARC Scientific Publications No. 108, pp. 5-29.

159 Landrigan PJ, Wilcox KR, Silva J, Humphrey HEB, Kauffman C, Heath CW. (1979). Cohort study of Michigan residents exposed to polybrominated biphenyls: epidemiologic and immunologic findings. NY Acad Sci 284-294.

160 Wolff MS, Anderson HA, Selikoff IJ. (1982). Human tissue burdens of halogenated aromatic chemicals in Michigan. JAMA 2112-2116.

161 Silberhorn EM, Glauert HP, Robertson LW. (1990). Carcinogenicity of polyhalogenated biphenyls: PCBs and PBBs. Crit Rev Toxikol 20: 440-494.

162 Silberhorn EM, Glauert HP, Robertson LW. (1990). Carcinogenicity of polyhalogenated biphenyls: PCBs and PBBs. Crit Rev Toxikol 20: 440-494.

Chlorakne ist eine Konsequenz der Exposition, die lange anhalten kann
akute medizinische Konsequenzen nach industriellen Unfällen mit Dioxin vergifteten Substanzen sind periphere Neuropathien, Schwäche, Herz- Kreislaufferkrankungen, Leberdysfunktionen mit pathologischen Leberenzymwerten und Fettstoffwechselanomalien. Symptome halten bei einigen Arbeitern noch Jahre nach der Exposition an. Es gibt keine Informationen über medizinische Risiken für Populationen mit niedriger Exposition an Phenoxyherbizide und Chlorphenol
Exposition an Phenoxyherbizide und Chlorphenol zeigte sich nach einigen Studien als assoziiert mit Sarkomen, Lymphomen, Magenkrebs und Nasenkrebs¹⁶³.

Wie bereits erwähnt, gibt es kaum Arbeiten über die berufliche Exposition mit halogenierten Kohlenwasserstoffen, auch gibt es kaum Untersuchungen bei Frauen mit bekannten oder abzuschätzenden Expositionen¹⁶⁴.

Mit Toxaphen behandelte männliche und weibliche Ratten wiesen Tumore an den endokrinen Organen auf. Weibliche Tiere zeigten erhöhte Tumorkommen an den reproduktiven Organen¹⁶⁵.

4.3.4.2. Wirkmechanismus

Ist der Zusammenhang zwischen halogenierten Kohlenwasserstoffen und dem Brustkrebsrisiko biologisch plausibel?

Auf einem Workshop der International Society of Environmental Epidemiology in Cuernavaca (Mexiko) im August 1992 stellte sich die Breast Cancer Prevention Collaborative Research Group die Frage, wie die halogenierten Kohlenwasserstoffe wirken¹⁶⁶:

Direkt, Östrogene mimend, damit haben sie Eigenschaften, die als Tumorpromotion wirken

Indirekt, indem sie die Östrogenbildung oder -

163 Fingerhut MA, Sweeney MH, Halperin WE, Schnorr TM. (1991). The epidemiology of populations exposed to Dioxin. In: Rappe C, Buser HR, Dodet B, O'Neill IK. Environmental carcinogens. Methods of analysis and exposure measurement, vol. 11. Polychlorinated dioxins and dibenzofurans. Lyon: IARC Scientific Publications No. 108.

164 Breast Cancer Prevention Collaborative Research Group. (1992). Breast cancer: environmental factors. Lancet 340: 904.

165 Saleh MA. (1991). Toxaphene: chemistry, biochemistry, toxicity and environmental fate. Rev Environ Contam Toxicol 118: 1-85.

166 Breast Cancer Prevention Collaborative Research Group. (1992). Breast cancer: environmental factors. Lancet 340: 904.

verstoffwechslung verändern. Anti-Androgene Wirkung. Der DDT-Metaboliten ppDDE bindet an den Androgenrezeptor^{167 168 169 170}. Die zunehmenden Abweichungen in männlichen Reproduktionsorganen in freilebenden Tieren und bei Menschen könnten auf diese antiandrogenen Eigenschaften des DDE zurückzuführen sein¹⁷¹.

Durch Aktivierung oder Förderung eines Gens, das die Brustkrebsanfälligkeit erhöht. Verschiedene halogenierte Kohlenwasserstoffe sind entweder Ko-Karzinogene oder Promotoren.

DDE wirkt auf Brustzellen, über die Bindung an Cytosol- oder Nuklearrezeptoren, dadurch wird die Zellregulation modifiziert, aber auch über die Mediation von Cytochrom P450, dadurch wird der Steroidhormonmetabolismus verändert, oder auf der Ebene des Hypothalamus über die Interferenz mit den Sexualhormonen^{172 173}.

Das Bindeglied in der Erklärung der Krebsentstehung der heute diskutierten Risikofaktoren ist das Östrogen und das Enzym P450. Dieses ist sowohl in den Metabolismus des endogenen und exogenen als auch des Fremdöstrogens involviert. Östrogen selbst hat sowohl Initiator- als auch Promotorenfunktion bei Brustkrebs wie Tierexperimente zeigen¹⁷⁴. Einige Studien konnten zeigen, daß stark fetthaltige Ernährung den Abbau der peripher effektiven Östrogene über die 16aHydroxilierung aktiviert und die 2-Hydroxylase senkt. Gleichzeitig wird die Östrogenproduktion in der Galle durch anaerobe Bakterien und vermehrte Gallensäuren sowie neutraler Steroide gesteigert. Hohe Faseranteile in der Ernährung reduzieren die Reabsorption solcher fäkaler Östrogene¹⁷⁵. Übergewicht verändert die Metabolisierung des adrenalen Hormons Androstenedione zu Östron (Aromatisierung) und erhöht die Östrogene mittels 17bÖstradioloxidation und C2-Hydroxilierung von Östron¹⁷⁶. Die mögliche Verbindung zwischen

-
- 167 Ice WR, Stone CR, Laws SC, Gray LE, Kempainen JA, Wilson EM. (1995). Persistent DDT-metabolite pp'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature* 375: 581-585.
- 168 Korach KS, Sarver P, Chae K, McLachlan JA, McKinney JD. (1988). Estrogen receptor-binding activity of polychlorinated hydroxybiphenyls: conformationally restricted structural probes. *Mol Pharmacol* 33: 120-126.
- 169 Krishnan V, Safe S. (1993). Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-dioxins (PCDDs), and dibenzofurans (PCDFs) as antiestrogens in MCF-7 human breast cancer cells: quantitative structure-activity relationships. *Toxicol Appl Pharmacol* 120: 55-61.
- 170 Jansen HT, Cooke PS, Porcelli J, Liu TC, Hansen LG. (1993). Estrogenic and antiestrogenic actions of PCBs in the female rat: in vitro and in vivo studies. *Reprod Toxicol* 7: 237-248.
- 171 Sharpe RM. (1995). Another DDT connection. *Nature* 375: 538-539.
- 172 Wolff MS, Dubin N, Toniolo PG. (1993). Re: Organochlorines and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 85: 1873-1875.
- 173 Eskenazi B, Kimmel G. (1995). Workshop on perinatal exposure to dioxin like compounds. II Reproductive effects. *Environ Health Persp* 103(suppl 2): 143-145.
- 174 MacMahon BP, Cole P, Brown J. (1974). Etiology of human breast cancer: a review. *J Natl Cancer Inst* 50: 21-42.
- 175 Rohan TE, Bain CJ. (1987). Diet in the etiology of breast cancer. *Epidemiol Rev* 9: 120-145.
- 176 Musey PI, Collins DC, Bradlow KG, Gould KG, Preedy JRK. (1987). Effect of obesity on estradiol metabolism:

Alkoholkonsumption und Brustkrebsrisiko dürfte in der Enzyminduktion von P450IIE liegen, eine Oxydase, die N-Nitrosamine aktivieren kann^{177 178}. Physische Aktivität reduziert Östrogenwerte von Frauen durch die Veränderung des Verhältnisses zwischen der C-2/16aHydroxilierung von Östron.

Die Schadstoffbelastung wirkt einmal als Fremdöstrogen. Darüberhinaus kommt es durch die Schadstoffbelastung aber auch zu einer Veränderung im Metabolismus von Östrogenen.

Es gibt zwei miteinander wechselseitig konkurrierende Abbauewege, um das 18-Kohlenstoff-Hormon zu hydroxilieren. Es kann entweder an der 2- oder 16-C-Position geschehen. Bei körperlicher Aktivität z. B. steigt die 2-C-Hydroxilierung an, die 16-C-Hydroxilierung sinkt. Das hat Folgen, denn der 2-Metabolit (2-OHE) ist unschädlich, der 16-(aOHE)Metabolit aber hat volle Östrogenwirkung, ist im geringen Ausmaß ein Brustkrebspromotor und genotoxisch, d.h. es schädigt die DNA¹⁷⁹.

Dymethylbenzanthracene (DMBA), Benzpyrene (Verbrennungsschadstoffe), Onkogene, und Tumorstoffexposition erhöhen den Abbau über den 16-OH-Metaboliten und damit das Brustkrebsrisiko¹⁸⁰. Denn 16-aOHE stimuliert die Zellproliferation und erlaubt das Wachstum von Zellinseln, ohne an einer Oberfläche verankert zu sein. Beides sind Faktoren, die für die Entwicklung von Krebs notwendig sind.

16-Metaboliten sind als körpereigene Substanzen einzigartig in der Fähigkeit, chemische Verbindungen mit den Östrogenrezeptoren einzugehen. Dadurch werden im Tierversuch Effekte des Östrogens erhöht, es werden in einigen Fällen aber auch bestimmte Gene aktiviert, und einige sind krebserregend. Bradlow hat nachgewiesen, daß Zigarettenrauchen, Dioxin und Indol-3-Carbinol (Kohl, Broccoli) die Produktion von 2-OH-Metaboliten fördern¹⁸¹. Sie zeigten, daß Indol-3-Carbinol, in Broccoli enthalten, an Mäuse verfüttert, die natürliche spontane Brustkrebsinzidenz reduziert. Papillomavirus, Benzpyrene und

decreased formation of nonuterotropic metabolites. J Clin Endocrinol Metab 56: 973-978.

177 Parke DV. (1988). Molecular mechanisms of chemical toxicity. Polish J Occ Med 1: 18-38.

178 Williams GM (1984). Modulation of chemical carcinogenesis by xenobiotics. Fund Appl Toxicol 4: 325-344.

179 Telang NT, Suto A, Wong GY, Osborne MP, Bradlow HL. (1992). Induction by estrogen metabolite 16a-hydroxystrone of genotoxic damage and aberrant proliferation in mouse mammary epithelial cells. J Natl Cancer Inst 84: 634-638.

180 Bradlow HL, Michnovicz JJ, Telang NT, Osborne MP, Goldin BR. (1991). Diet, oncogenes and tumor viruses as modulators of estrogen metabolism in vivo and in vitro. Cencer Prev Detec S16: 35-42.

181 Bradlow HL, Michnovicz JJ, Telang NT, Osborne MP, Goldin BR. (1991). Effect of dietary indole-3-carbinol on estradiol metabolism and spontaneous mammary tumors in mice. Carcinogenesis 12: 1571-1574.

Cimetidin reduzieren die 2-OH Metaboliten, d.h. den Abbau der Östrogene über diesen Weg, und es steigen die 16- α OH-Metaboliten¹⁸². Alkohol induziert das Enzym P450IIE und reduziert P4501A1, die Schlüssel für den Metabolismus anderer potentieller Kanzerogene sind¹⁸³. Ernährungsfaktoren beeinflussen die Östrogenproduktion ebenfalls, v.a. Fette und Ballaststoffe modulieren den Östrogenmetabolismus. Linol- und Arachidonsäure steigern den Abbau über den 16- α OH Metaboliten¹⁸⁴. Ballaststoffe und körperliche Aktivität reduzieren die enterohepatische Resorption von fäkalem Östrogen¹⁸⁵.

Dieser Abbauweg ist bei Dioxin und seinen Metaboliten ähnlich, denn es erfolgt die Bindung an einen Arylhydrocarbon-ähnlichen Rezeptor. Diese Bindung initiiert einen komplexen Prozeß der Signalübertragung, der in pleiotropen Effekten im zellulären Wachstum und Differenzierung endet. Es wird angenommen, daß diese Signalübertragung einen Mechanismus darstellt, durch den die persistierenden (nicht abgebauten) Pestizidrückstände tumorigen wirken¹⁸⁶. Diese Daten, obwohl limitiert, weisen auf die Plausibilität der Assoziation zwischen halogenierten Kohlenwasserstoffen und Brustkrebsrisiko hin. Weitere Untersuchungen sind notwendig¹⁸⁷.

PCBs sind ein Gemischkomplex. Die biologischen Effekte sind abhängig von der anti-östrogenen oder brustkrebsschützenden Wirkung der jeweiligen Stoffkomponenten im Gemisch. Neben der totalen PCBs-Expositionsdauer sollte in den Untersuchungen die genaue Zusammensetzung des PCBs-Stoffgemisches Berücksichtigung finden. Je nach Nachweismöglichkeit der einzelnen Labors, können 10-40 PCBs-Congener nachgewiesen werden.

Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten die biologischen Effekte des PCBs-Gemisches zu untersuchen:

Nach der Strukturaktivitätsbeziehung, die abhängig ist davon, wo das Chlor angedockt ist, und wodurch die östrogene oder

182 Galbraith RA, Michnovicz JJ. (1989). The effects of cimetidine on the oxidative metabolism of estradiol. N Engl J Med 321: 269-274.

183 Kreek MJ, Lahita R, Schaefer RA, Bradlow HL. (in press). Effects of acute and chronic liver disease on biological oxidation of estrogen metabolism in humans.

184 Telang NT, Suto A, Wong GY, Osborne MP, Bradlow HL. (1992). Induction by estrogen metabolite 16 α -hydroxystrone of genotoxic damage and aberrant proliferation in mouse mammary epithelial cells. J Natl Cancer Inst 84: 634-638.

185 Westin JB, Richter E. (1990). The Israeli breast-cancer anomaly. Ann NY Acad Sci 609: 269-279.

186 Choi EJ, Toscano DG, Ryan JA, Riedel N, Toscano WA. (1991). Dioxin induces transforming growth factor-alpha in human keratinocytes. J Biol Chem 266: 9591-9597.

187 Hunter DJ, Kelsey KT. (1993). Pesticide residues and breast cancer: the harvest of a silent spring? J Natl Cancer Inst 85: 598-599.

anti-östrogene Wirkung aktiviert wird¹⁸⁸.
nach dem Metabolismus der einzelnen Substanzen, resistent oder nichtresistent
nach der Möglichkeit der Induzierung von P450 Enzymen.

Es können daher drei Strukturaktivitätsgruppen, je nach biologischer Aktivität, unterschieden werden

Gruppe I, z.B. 2,2',5,5'-tetra-CB, Metabolit des Hydroxybiphenyls, **östrogene Wirkung**, weil Stoffe die Östrogenrezeptoren binden¹⁸⁹, Erhöhung des Uterusgewichtes und vorzeitige Pubertät bei Raten sind Folgen¹⁹⁰, limitierte Bioaktivität, die biologischen Effekte sind kurz, da eine hohe Metabolisierungstendenz besteht (HWZ: Monate), Erhöhung der MCF-7 Brustzellen¹⁹¹.

Gruppe II, z.B. 3,3',4,4'-tetraCB, **anti-östrogene Wirkung** (wie Dioxin und TCDD), die durch die Interaktion mit dem Arylhydroxylase (Ah)-Rezeptor zustande kommt und vor Brustkrebs schützt sowie gegen die östrogene Wirkung der Gruppe I, kurze Einwirkungszeit, da relativ rascher Abbau (HWZ: ~ 5 Jahre). Wirkt protektiv, weil die Östrogenmetabolisierung über den 2-OH-Isomere erfolgt, die weniger genotoxisch ist als die über das 16aIsomer¹⁹². TCDD-Gabe reduziert das Tumorstadium bei Ratten¹⁹³ ¹⁹⁴. MCF-7 Brustzellen werden reduziert, durch Ah-Rezeptorenbindung viel CYP1A1, weniger CYP2A1.

Gruppe III, z.B. 2,2',4,4',5,5'-hexaCB, schwach östrogene Wirkung bis **neutral**, träge (HWZ: ~ 20 Jahre), weil hohe Substitution, der Abbau erfolgt über das 16aIsomer, das brustkrebsfördernd wirkt, damit zum Teil agonistische und östrogene Wirkung¹⁹⁵. Induziert CYP2B der P450 Enzyme, weniger CYP1A1 und CYP2A1 (CYP4501A1¹⁹⁶).

188 Krishnan V, Safe S. (1993). Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-dioxins (PCDDs), and dibenzofurans (PCDFs) as antiestrogens in MCF-7 human breast cancer cells: quantitative structure-activity relationships. *Toxicol Pharmacol* 120: 55-61.

189 Korach KS, Sarver P, Chae K, McLachlan JA, McKinney JD. (1988). Estrogen receptor-binding activity of polychlorinated hydroxybiphenyls: conformationally restricted structural probes. *Mol Pharmacol* 33: 120-126.

190 Gellert RJ. (1978). Uterotrophic activity of polychlorinated biphenyls and induction of precocious reproductive aging in neonatally treated female rats. *Environ Res* 16: 123-130.

191 Soto AM, Lin T-M, Justicia H, Silvia RM, Sonnenschein C. An "in culture" bioassay to assess the estrogenicity of xenobiotics (E-screen). In: Colborn T, Clement CR. (eds.). (1992). Chemically induced alterations in sexual and functional development. *Advances in modern environmental Toxicology*, vol 21. Princeton, NJ: Princeton Scientific Publishing, 295-309.

192 Tiwari RK, Guo L, Bradlow HL, Telang NT, Osborne MP. (1994). Selective responsiveness of human breast cancer cells to indole-3-carbinol, a chemopreventive agent. *J Natl Cancer Inst* 86: 126-131.

193 Kociba RJ, Keyes DG, Beyer JE, Carreon RM, Gehring PJ. (1979). Long-term toxicologic studies of 2,3,7,8-tetrachloro-p-dibenzodioxin in laboratory animals. *Ann NY Acad Sci* 320: 397-404.

194 Holcomb H, Safe S. (1994). Inhibition of 7,12-DMBA-induced rat mammary tumor growth by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin. *Cancer Lett* 82: 43-47.

195 Soontornchat S, Li M-H, Cooke PS, Hansen LG. (1994). Toxicokinetic and toxicodynamic influences on endocrine disruption by polychlorinated biphenyls. *Environ Health Perspect* 102: 568-571.

196 Wolff MS, et al. (1994). Response. *J Natl Cancer Inst* 86: 1095-1096.

Eine Arbeit von Polishuk weist darauf hin, daß chlororganische Pestizide sich besonders im Fetus anreichern und um 100% höhere Werte aufweisen als die schwangere Frau¹⁹⁷. Eine intrauterine Exposition ist also für Frauen später besonders gefährdend. Exposition an Dioxin und Dioxin-ähnliche Stoffe im Mutterleib oder durch das Stillen können mit körperlichen und neurologischen Beeinträchtigungen des Fetus/der Säuglinge assoziiert sein¹⁹⁸.

Rogan et al. wiesen in North Carolina, USA, nach, daß Frauen mit Pestizidrückständen in der Muttermilch ihre Kinder kürzer gestillt haben. Es wurde für Prediktoren der Laktationslänge kontrolliert¹⁹⁹. Dieser Zusammenhang legt nahe, daß DDE als Umweltöstrogen wirkt und Prolaktinwirkungen gegensteuert²⁰⁰. Wolff et al. zeigten, daß DDT und PCBs das P450-Enzym bei Menschen, die den beiden Substanzen ausgesetzt sind, induzieren²⁰¹.

Pykko und seine Mitarbeiter fanden eine positive Korrelation zwischen der Tumorigenität und der Enzymaktivität in Brustkrebspatientinnen. Diese Studien legen nahe, daß Stoffe wie Pestizide das Cytochrom P450 und andere Enzyme der Menschen direkt beeinflussen und damit eine entscheidende Rolle in der Stimulation von Brustkrebs spielen²⁰².

197 Westin JB. (1993). Carcinogens in Israeli milk: a study in regulatory failure. *Int J Health Services* 23: 497-517.

198 Feeley MM. (1995). Workshop on perinatal exposure to dioxin like compounds. III Endocrine effects. *Environ Health Persp* 103(suppl 29): 147-150.

199 Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD, Carreras N, Hardy P, Thullen J, Tingelstad J, Tully M.. (1987). Polychlorinated biphenyls (PCBs) and Dichlorodiphenyl Dichloroethene (DDE) in human milk: effects on growth, morbidity, and duration of lactation. *Am J Public Health* 77: 1294-1297.

200 Feeley MM. (1995). Workshop on perinatal exposure to Dioxin like compounds. III Endocrine effects. *Env Health Persp* 103 (suppl29, 147-150

201 Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, Rivera M, Dubin N. (1993). Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 85: 648-652.

202 Westin JB. (1993). Carcinogens in Israeli milk: a study in regulatory failure. *Int J Health Services* 23: 497-517.

4.3.5. Nachweisverfahren

Nachweisverfahren für halogenierte Kohlenwasserstoffe (TCDD) sind erst in den letzten zehn Jahren entwickelt worden. Solche Verfahren sind nicht Gegenstand der Untersuchung. Es wird auf die umfangreiche Literatur verwiesen²⁰³.

In erster Linie muß die Substanz in den Lebewesen nachgewiesen werden. Der Nachweis von halogenierten Kohlenwasserstoffen erfolgt im Gewebe²⁰⁴, im Brustgewebe^{205 206 207 208 209}, im Fettgewebe²¹⁰, in der Milch^{211 212 213 214}, im Blut²¹⁵.

Die Beurteilung, welche Nachweisverfahren am sinnvollsten, gültigsten und effizientesten sind, steht noch aus. Dewailly und Mitarbeiter meinen, daß z.B. Blutserum- und Fettgewebekonzentrationen an Kohlenwasserstoffen valide Instrumente für die Klassifizierung der Exposition in epidemiologischen Studien darstellen²¹⁶.

Im menschlichen Körper werden halogenierte Kohlenwasserstoffe

-
- 203 IARC. (1991). Environmental Carcinogens. Methods of analysis and exposure measurement, vol 11. Polychlorinated dioxins and dibenzofurans. Lyon: IARC Scientific Publications No 108.
- 204 Wolff MS, Anderson HA, Selikoff IJ. (1982). Human tissue burdens of halogenated aromatic chemicals in Michigan. JAMA 247: 2112-2116.
- 205 Wasserman M, Nogueira DP, Tomatis L, Mirra AP, Shibata H, Arie G, Cucos S, Wasserman D. (1976). Organochlorine compounds in neoplastic and adjacent apparently normal breast tissue. Bull Environ Contam Toxicol 15: 478-484.
- 206 Falck F, Ricci A, Wolff MS, Godbold J, Deckers P. (1992). Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. Arch Env Environ Health 47: 143-146.
- 207 Djordjevic MV, Hoffmann D, Fan J, Prokopczyk B, Citron ML, Stellman SD. (1994). Assessment of chlorinated pesticides and polychlorinated biphenyls in adipose breast tissue using a supercritical fluid extraction method. Carcinogenesis 15: 2581-1585.
- 208 Mussalo-Rauhamaa H, Hasanen E, Pyysalo H, Antervo K, Kauppila R, Pantzar P. (1990). Occurrence of beta-hexachlorocyclohexane in breast cancer patients. Cancer 66: 2124-2128.
- 209 Milne DR. (1992). Pesticide residues higher in malignant than in benign breast tumor tissue. Oncology Times 34.
- 210 LeBel GL, Williams DT (1986). Determination of halogenated contaminants in human adipose tissue. J Assoc Off Anal Chem 69: 451-458.
- 211 Westin JB. (1993). Carcinogens in Israeli milk: a study in regulatory failure. Int J Health Services 23: 497-517.
- 212 Quinsey PM, Donohue DC, Ahokas JT. (1995). Persistence of organochlorines in breast milk in Victoria, Australia. Food Chem Toxicol 33: 49-56.
- 213 Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD, et al. (1987). Polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenylchloroethane (DDE) in human milk: effects on growth, morbidity, and duration of lactation. Am J Public Health 77: 1294-1297.
- 214 Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD, et al. (1986). Polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichloro-diphenyl dichloroethane (DDE) in human milk: effects of maternal factors and previous lactation. Am J Public Health 76: 172-177.
- 215 Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, Rivera M, Dubin N. (1993). Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 85: 648-652.
- 216 Dewailly É, Ayotte P, Brisson J, Dodin S. (1994). Breast cancer and organochlorines. Lancet 344: 1707-1708.

hauptsächlich im Fettgewebe und in der Leber gespeichert, daher sind diese Substanzen im Blut/Serum weniger gut nachweisbar, meinen andere Autoren²¹⁷. Absolute Werte im Fettgewebe und in der Muttermilch sind hingegen vergleichbar.

Pestizide und deren Metaboliten sind oft in den geringen Blutproben wegen der vorhandenen niedrigen Werte nicht meßbar. Die sich mit dem Thema beschäftigenden Autoren meinen, daß die Nachweisverfahren verbessert werden müssen, sowohl die Qualitätskontrollen als auch die zwischen den Labors bestehenden Unterschiede betreffend. Geographische Unterschiede müssen Beachtung finden, da es durch die Verbote der DDT-Verwendung in den Industrienationen zum Teil zu einer Abnahme der Rückstände im Gewebe gekommen ist²¹⁸. Auch sollten geschlechtsspezifische Unterschiede genauer untersucht werden, z.B. beziehen sich Untersuchungen über Unfälle mit PCDD und PCDF nur auf Männer²¹⁹.

Eine weitere Schwierigkeit der Studien ist es, den Nachweis einer Assoziation zu erbringen²²⁰. Untersuchungen mit Zellkulturen (in vitro), tierexperimentelle Studien (DDT²²¹ ²²²) und epidemiologische Studien sollten konsistente Resultate zeigen²²³.

4.3.6. Tierstudien

Zuerst sind einige Arbeiten, die in vivo und in vitro, die fremdöstrogene Wirkung von Kohlenwasserstoffen nachgewiesen haben, aufgezählt: DDT, in vivo²²⁴ ²²⁵, in vitro ²²⁶; Methoxychlor

217 Wolff MS, Rivera M, Baker DB. (1991). Detection limits of organochlorine pesticides and related compounds in blood serum. Bull Environ Contam Toxicol 47: 499-503.

218 Kutz FW, Wood PH, Bottimore DP. (1991). Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human adipose tissue. Rev Environ Contam Toxicol 120: 1-82.

219 Ryan JJ, Norstrom RJ. Occurrence of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in humans and major exposure routes. In: Rappe C, Buser HR, Dodet B, O'Neill IK. (1991). Environmental Carcinogens. Methods of analysis and exposure measurement, vol. 11. Polychlorinated dioxins and dibenzofurans. Lyon: IARC Scientific Publications No. 108, pp. 51-104.

220 Wolff MS, Rivera M, Baker DB. (1991). Decetion limits of organochlorine pesticides and related compounds in blood serum, Bull Environ Contam Toxicol 47: 499-503.

221 Scribner JD, Mottet NK. (1981). DDT acceleration of mammary gland tumors induced in the male Sprague-Dawley rat by 2-acetamidophenanthrene. Carcinogenesis 2: 1235-1239.

222 Robison AK, Sirbasku DA, Stancel GM. (1985). DDT supports the growth of an estrogen-responsive tumor. Toxicol Lett 27: 109-113.

223 Thierfelder W. (1995). Immunologische Diagnostik in der Umweltmedizin. Bundesgesundhbl 11: 432-437.

224 Johnson DC, Sen M, Dey SK. (1992). Differential effects of dichlorodiphenyltrichloroethane analogs, chlordecone, and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on establishment of pregnancy in hypophysectomized rat. Proc Soc Exp Biol Med 199: 42-48.

225 Welch RM, Levin W, Conney AH. (1969). Estrogenic action of DDT and its analogs. Toxicol Appl Pharmacol 14: 358-367.

226 Nelson JA. (1974). Effects of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) analogs and polychlorinated biphenyl (PCB) mixture on 17beta-(3H)estradiol binding to rat uterine receptor. Biochem Pharmacol 23: 447-451.

und Chlordecone (Kepone), in vivo²²⁷, in vitro²²⁸.

Schon im Jahre 1962 stellten Huggins und Yang fest, daß nach einer einzigen hochdosierten Fütterung mit chlorierten Kohlenwasserstoffen alle Versuchstiere, in diesem Fall Albinoratten, einen Brusttumor entwickelten und zwar in 89% der Fälle ein Fibroadenom. Im Falle eines Brustkrebses war dieser anfänglich immer rezeptor-positiv. (Wir verweisen hierauf Kapitel 4.1., Fußnote 59.) Dieser Zusammenhang wird von den Autoren auf die ähnliche chemische Struktur von Kohlenwasserstoffen und Steroiden zurückgeführt. Zusätzlich beobachteten die Wissenschaftlerinnen, daß der Zeitpunkt der Verabreichung der Chlorkohlenwasserstoffe von Bedeutung war²²⁹
²³⁰.

Prä- und postnatale Wirkungen von TCDD und TCDD ähnlichen Stoffen bestanden bei männlichen Tieren in verändertem Hodengewicht, Hodenmorphologie, Spermatogenese und Fertilität. Weibliche Tiere zeigten verringerte Fruchtbarkeit und Schwangerschaftsbeeinträchtigungen sowie Endometriose, die dosisabhängig war. Pränatal scheinen die Effekte von TCDD und TCDD ähnlichen PCB und polychlorierten Dibenzofuranen (PCDF) stärker zu sein als postnatal²³¹

Einige weitere Arbeiten, die tierexperimentell den Zusammenhang zwischen halogenierten Kohlenwasserstoffen und Brustkrebs nachweisen konnten: für DDT²³², Triazin und Atrazin (verursachte in männlichen Ratten Brusttumore, Leukämie und Lymphome in weiblichen Ratten)²³³, Benzene²³⁴, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe z.B. Benzpyrene und PCBs sowie PBBs²³⁵.

227 Johnson DC, Sen M, Dey SK. (1992). Differential effects of dichlorodiphenyltrichloroethane analogs, chlordecone, and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on establishment of pregnancy in hypophysectomized rat. Proc Soc Exp Biol Med 199: 42-48.

228 Soto AM, Lin TM, Justicia H, Silvia RM, Sonnenschein C. An "in culture" bioassay to assess the estrogenicity of xenobiotics (E-screen). In: Colborn T, Clement C. (eds.). (1992). Chemically induced alterations in sexual und functional development. Advances in modern environmental Toxicology, vol 21. Princeton, NJ: Princeton Scientific Publishing, 295-309.

229 Huggins Ch, Yang NC. (1962). Induction and extinction of mammary cancer. Science 137: 257-262.

230 Glass AG, Hoover RN. (1990). Rising incidence of breast cancer: relationship to stage and receptor status. J Natl Cancer Inst 82: 693-696.

231 Eskenazi B, Kimmel G. (1995). Workshop on perinatal exposure to dioxin like compounds. II Reproductive effects. Environ Health Persp 103(suppl 2): 143-145.

232 Scribner JD, Mottet NK. (1981). DDT acceleration of mammary gland tumors induced in the male Sprague-Dawley rat by 2-acetamidophenanthrene. Carcinogenesis 2: 1235-1239.

233 Pinter A, Török G, Borzsonyi M, Surjan A, Calk M, Kelecsenyi Z, Kocsis Z. (1990). Long-term carcinogenicity bioassay of the herbicide atrazine in F344 rats. Neoplasma 37: 533-544.

234 Maltoni C, Ciliberti A, Cotti G, Conti B, Belpoggi F. (1989). Benzene, an experimental multipotential carcinogen: results of the long-term bioassays performed at the Bologna Institute of Oncology. Environ Health Perspect 82: 109-124.

235 Silberhorn EM, Glauert HP, Robertson LW. (1990). Carcinogenicity of polyhalogenated biphenyls: PCBs and PBBs. Crit Rev Toxikol 20: 440-494.

Von den 34 chemischen Substanzen, die tierexperimentell nach dem US National Toxicology Program einen Zusammenhang mit Brustkrebs aufwiesen, gibt es nur drei epidemiologische Studien, wobei Brustkrebs nicht untersucht wurde.

DDT wie auch Atrazin verursachen eine Häufigkeit- und Wachstumssteigerung von Brusttumoren bei männlichen Mäusen und Ratten. Dies ist ein Zeichen ungewöhnlicher Kanzerogenität der Substanzen, denn Nagermännchen sind im allgemeinen resistent gegen Brustkrebs²³⁶.

Insgesamt geben die Ergebnisse von Tierstudien starke Hinweise darauf, daß halogenierte Kohlenwasserstoffe eine kausale Rolle in der Entstehung von Brustkrebs haben. Denn die Krebslokalisationen, die durch die Karzinogene induziert werden, sind bei Tier und Mensch generell ähnlich²³⁷.

4.4. Epidemiologische Studien über den Zusammenhang zwischen Kohlenwasserstoffen und Brustkrebs bei Frauen

Der Nachweis der Persistenz und Kanzerogenität vieler halogenierter Kohlenwasserstoffe führte zur Frage, ob diese Substanzen das Brustkrebsrisiko bei Frauen erhöhen.

Die zunehmende Inzidenz und Mortalität^{238 239} an Brustkrebs kann nicht allein durch die sich verändernden Risikofaktoren (Abnahme der Geburtshäufigkeit in den Industrieländern²⁴⁰) oder durch die vermehrten Screeninguntersuchungen^{241 242} und damit der besseren Diagnostik eines Brustkrebses erklärt werden²⁴³. Die etablierten Risikofaktoren unter Einschluß der genetischen Faktoren können

-
- 236 Davis DL, Bradlow HL. (1995). Verursachen Umwelt-Östrogene Brustkrebs? Spektrum der Wissenschaft 12: 38-44.
- 237 Epstein Samuel S. (1994). Environmental and occupational pollutants are avoidable causes of breast cancer. Int J Health Serv 24: 145-150.
- 238 Hoel DG, Davis DL, Miller AB, Sondik EJ, Swerdlow AJ. (1992). Trends in cancer mortality in 15 industrialized countries, 1969-1986. J Natl Cancer Inst 84: 313-320.
- 239 Kohlmeier L, Rehm J, Hoffmeister H. (1990). Lifestyle and trends in worldwide breast cancer rates. Ann NY Acad Sci 609: 259-268.
- 240 Hahn RA, Moolgavkar S. (1989). Nulliparity, decade of first birth, and breast cancer in Connecticut cohorts. 1855-1945: an ecological study. Am J Public Health 79: 1503-1507.
- 241 Feuer EJ, Wun L-M. (1992). How much of the recent rise in breast cancer can be explained by increases in mammography utilization? A dynamic population model approach. Am J Epidemiol 136: 1423-1436.
- 242 White E, Lee CY, Kristal AR. (1990). Evaluation of the increase in breast cancer incidence in relation to mammography use. J Natl Cancer Inst 82: 1546-1552.
- 243 Davis DL, Bradlow HL, Wolff M, Woodruff T, Hoel DG, Anton-Culver H. (1993). Medical hypotheses: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. Environ Health Perspect 101: 372-377.

im besten Fall 30% der Fälle erklären. Die meisten der etablierten Risikofaktoren können mit der kumulativen Lebenszeitexposition mit bioverfügbaren Östrogenen in Zusammenhang gebracht werden²⁴⁴. Es gibt ausreichend fundierte wissenschaftliche Erkenntnisse, daß halogenierte Kohlenwasserstoffe, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH), Herbizide auf Triazinbasis und einige Medikamente den Östrogenmetabolismus und die Östrogenproduktion beeinflussen, also als Fremdöstrogene wirken. Einige der Substanzen wirken experimentell brustkrebsfördernd²⁴⁵. In Fall-Kontrollstudien konnte nachgewiesen werden, daß Frauen mit Brustkrebs signifikant höhere Werte an einigen halogenierten Kohlenwasserstoffen sowohl im Fettgewebe als im Blutserum hatten als Frauen ohne Brustkrebs. Möglicherweise können als fremdöstrogen wirkende halogenierte Kohlenwasserstoffe den Anstieg der Brustkrebsinzidenz erklären.

In der Folge werden Studien, die sich mit der Thematik auseinandersetzen angeführt: ²⁴⁶ ²⁴⁷ ²⁴⁸ ²⁴⁹ ²⁵⁰, Serum-DDT-Werte und Krebsmortalität ohne Zusammenhang²⁵¹, Pestizide und Brustkrebs keine Assoziation²⁵², in einer Studie zur Entwicklung eines Nachweisverfahrens zeigten die Frauen mit Brustkrebs höhere Pestizidbelastungen im Fettgewebe als die Kontrollen²⁵³, Arbeiten und Kommentare²⁵⁴ ²⁵⁵ ²⁵⁶ ²⁵⁷ ²⁵⁸.

Es gibt unterschiedliche Studiendesigns in der Epidemiologie, mit deren Hilfe die Hypothese des Zusammenhanges zwischen

-
- 244 Henderson BE, Ross RK, Pike MC. (1993). Hormonal chemoprevention of cancer in women. *Science* 259: 633-638.
- 245 Dunnik JK, Elwell MR, Huff J, Barrett JC. (1995). Chemically induced mammary gland cancer in the National Toxicology Program's carcinogenesis bioassay. *Carcinogenesis* 16: 173-179.
- 246 Lewis PJ. (1994). Risk factors for breast cancer. Pollutants and pesticides may be important. *Brit Med J* 309: 1662.
- 247 Sternberg SS. (1994). Re: DDT and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 86: 1094-1096.
- 248 Key T, Reeves G. (1994). Organochlorines in the environment and breast cancer. *Brit Med J* 308: 1520-1521.
- 249 Hunter DJ, Kelsey KT. (1993). Pesticide residues and breast cancer: the harvest of a silent spring? *J Natl Cancer Inst* 85: 598-599.
- 250 Milne DR. (1992). Small study implicates PCBs in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 84: 834-835.
- 251 Austin H, Kiel JE, Cole P. (1989). A prospective follow-up study of cancer mortality in relation to serum DDT. *Am J Public Health* 79: 43-46.
- 252 Taubes G. (1994). Pesticides and breast cancer: no link? *Science* 264: 499-500.
- 253 Djordjevic MV, Hoffmann D, Fan J, Prokopczyk B, Citron ML, Stellman SD. (1994). Assessment of chlorinated pesticides and polychlorinated biphenyls in adipose breast tissue using a supercritical fluid extraction method. *Carcinogenesis* 15: 2581-1585.
- 254 Acquavella JF, Ireland BK, Ramlow JM. (1993). Organochlorines and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 85: 1872-1875.
- 255 (1991). *J Natl Cancer Inst (Suppl 1)*: 23-26.
- 256 Dewailly É, Ayotte P, Brisson J, Dodin S. (1994). Breast cancer and organochlorines. *Lancet* 344: 1707-1708.
- 257 Fulton Y. (1995). Organochlorines: an environmental hazard. *Nurs Stand* 9: 25-27.
- 258 Sharpe RM. (1995). Another DDT connection. *Nature* 375: 538-539.

Kohlenwasserstoffen und Brustkrebs nachgewiesen werden kann. Ökologische Studien gelten als schwache Beweise für ursächliche Zusammenhänge. Für die Korrelation, die zwischen zwei Faktoren hergestellt wird, könnte unerschwinglich ein ganz anderer Einfluß verursachend sein. Trotzdem sind ökologische Studien ein erster Hinweis für eine mögliche Assoziation.

Eine einzigartige Unterstützung für die These vom Zusammenhang zwischen DDT und Hexachlorcyclohexan (BHC) mit der Entwicklung von Brustkrebs sind Studien zu Israel²⁵⁹ ²⁶⁰ ²⁶¹ ²⁶². In Israel sank nach dem Verbot dieser Pestizide die prämenopausale, alterskorrigierte Brustkrebsmortalität um 34 %, für alle Frauen um 8%. Gegen den starken Widerstand des Krebsestablishments und nur durch eine sehr wirksame Kampagne einer Konsumentenorganisation konnten Verbote durchgesetzt werden, die zu einer Reduzierung der hohen Werte in Milchprodukten führten. In Israel waren bis 1978 die Milch und Milchprodukte stark mit Pestiziden wie aBHC, gBHC (Lindan) und DDT vergiftet. Westin führt an, daß die DDE-Werte in der Milch zur vergleichbaren Zeit in Israel 500x und die Lindanwerte 17x höher lagen als in den USA.

Nach sehr viel wissenschaftlicher Abwägung einerseits, aber unter wachsendem öffentlichen Druck mußte das Landwirtschaftsministerium Beta BHC haltige Produkte in der Landwirtschaft und 6 Monate später Lindan verbieten. Im Vergleich mit 28 europäischen Ländern ist Israel das einzige Land, in dem die Brustkrebsrate sank. Vor den Verboten war sie jährlich um 2% pro Jahr gestiegen. Zur gleichen Zeit sind allerdings die bekannten Risikofaktoren in Israel häufiger aufgetreten, so daß man eigentlich von einem weiteren 20% Anstieg hätte ausgehen müssen. Mit der Ausnahme des Alters bei der ersten Geburt haben sich auch alle untersuchten Brustkrebsrisikofaktoren verschlechtert, d.h. Zunahme der Fettaufnahme, weniger Obst und Gemüse- sowie Getreideaufnahme, mehr Alkoholkonsum, höhere Kalorienzufuhr insgesamt und weniger Geburten zu einem späteren Alter der Frau. Trotzdem ist die altersstandardisierte Brustkrebsmortalität in den Jahren 1976-1986 um 8% gesunken, in der jüngeren Altersgruppe der Frauen (< 44 Jahre) sogar um 34%. Dies steht im Gegensatz zu den europäischen Ländern, die alle eine Steigerung der

259 Westin JB, Richter E. (1990). The Israeli breast-cancer anomaly. Ann NY Acad Sci 609: 269-279.

260 Rose DP, Boyar AP, Wynder EL. (1986). International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption. Cancer 58: 2363-2371.

261 Wynder EL, Rose DP, Cohen LA. (1986). Diet and breast cancer in causation and therapy. Cancer 58: 1804-1813.

262 MacMahon BP, Cole P, Lin TM, Lowe CR, Mirra AP, Ravnihar B, Salber EJ, Valaoras VG, Yuasa S. (1970). Age at first birth and breast cancer risk. Bull World Health Organ 43: 209-221.

Brustkrebsmortalität aufweisen²⁶³.

Diese Reduktion der Mortalitätsraten kann nach Westin nicht mit der Verbesserung in der Therapie in Zusammenhang gebracht werden. Denn die Brustkrebsüberlebensraten in den USA haben sich in den Jahren 1974 bis 1985 nur um 1% verbessert²⁶⁴, auch die israelische klinische Medizin hat sich nicht so viel weiterentwickelt.

Nur ein Grund kann für die sinkende Rate verantwortlich sein: die Reduktion der Exposition an kanzerogene Pestizide.

Westin führt dies auf die Eigenschaften von DDT und BHC als starke Inducer von mixed function Oxidasen zurück. Sie erhöhen die Enzymwerte, indem sie spezielle Gene aktivieren. Pestizide beeinflussen direkt das Cytochrom P450 und andere Enzymwerte und stimulieren dadurch Brustkrebs.

Für alle drei Komponenten, aBHC, gBHC (Lindan) und DDT, ist die Karzinogenität bewiesen. Trotzdem hat das IARC bisher kein einziges Pestizid als beim Menschen kanzerogen wirkend eingestuft²⁶⁵. Dies ist nicht geschehen, obwohl Östrogene und das Enzym P450 für die Brustkrebsentstehung verantwortlich gemacht werden, chlororganische Pestizide fremdöstrogene Wirkung haben und DDT sowie BHC z.B. auf das Enzym P450 wirken.

Sternberg meint, daß es zu keinem plötzlichen Anstieg der Brustkrebsinzidenz nach Einführung der Substanzen in den 50er Jahren kam, daher ist ein Zusammenhang nicht plausibel²⁶⁶.

Sun et al. rechnete dagegen aus, daß mit einer Reduktion eines Krebspromotors (z.B. durch niedrigem Fettgehalt der Nahrung) es zu einer Reduktion der Brustkrebsinzidenz von 17-35% innerhalb von zehn Jahren kommen kann²⁶⁷. Da die untersuchten Pestizide sowohl Induktoren als auch Promotoren von Krebs sind, kann durch ein Verbot der Substanzen eine effektive und effiziente Primärprävention betrieben werden.

263 Kohlmeier L, Rehm J, Hoffmeister H. (1990). Lifestyle and trends in worldwide breast cancer rates. Ann NY Acad Sci 609: 259-268.

264 WHO. (1988). World Health Statistics Annual. Geneva, WHO.

265 IARC. (1987). IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals on humans, suppl 7. Overall evaluation of carcinogenicity: an updating of IARC monographs, vol 1-42. Lyon: IARC.

266 Sternberg SS. (1994). Organochlorines and breast cancer. J Natl Cancer Inst 86: 65-66.

267 Sun M. (1988). Debate rages over breast cancer study. Science 239: 17-18.

Inzwischen gibt es einige Hinweise für die kausale Assoziation, die durch wenige, analytische Studien, meist als Fall-Kontrollstudien nachgewiesen wurde. Die meisten dieser Studien haben leider große methodische Mängel und die Fallzahlen sind oft gering (siehe Tabelle im Anhang²⁶⁸).

Frühe Studien mit wenig Fällen waren uneinheitlich²⁶⁹.

Unger und Mitarbeiterinnen fanden 1984 in einer kleinen Studie (14 Fälle und 21 Kontrollen) keine kausale Assoziation zwischen DDE, PCBs und Brustkrebsrisiko²⁷⁰. Möglicherweise entstand dieses Ergebnis durch Expositionsfenster, d.h. die untersuchten Frauen waren nicht stark belastet, weil daß DDT-Verbot gerade wirksam wurde.

Die Studie von **Wassermann** und Mitarbeiter hatte nur neun Patientinnen in der Studienpopulation, die nicht gematched waren, nur das Alter als confounder wurde geprüft^{271 272}. Die festgestellte Assoziation kann daher auch durch die unterschiedliche Zahl an Geburten oder Ernährungsgewohnheiten zustande gekommen sein. Diese Arbeitsgruppe fand höhere Konzentrationen von DDT und PCBs in Brustkrebsgewebe gegenüber normalem Brustfettgewebe. Der Nachweis der Schadstoffe wurde gaschromatographisch durchgeführt.

Mussalo-Rauhamaa und Mitarbeiterinnen publizierten 1990 eine Fall-Kontrolluntersuchung mit 44 Brustkrebsfällen und 33 Kontrollen²⁷³. Sie untersuchten PAH, bHCH, Hexachlorobenzene, landane (Lindanderivat, hexachlorocyclohexane), drei Rückstände von Chlordan DDT, DDE, PCBs im Brustfettgewebe.

Brustkrebspatientinnen hatten häufig höhere bHCH-Werte als die Kontrollen, die allerdings nicht signifikant waren. Die DDE-

268 Wolff MS, Toniolo PG. (1995). Environmental organochlorine exposure as a potential etiologic factor in breast cancer. Environ Health Perspect 103(suppl 7): 141-145.

269 Albert L, Hernández-Pomán P, Nava E. (1982). Chlorinated hydrocarbon residue concentrations in neoplastic human breast tissue, nonmalignant breast tissue and adjacent adipose tissues. International Congress of Pesticides 5, Chemistry, Kyoto, Japan, 1982. IUPAC VII-34. Washington DC: International Union for Pure and Applied Chemistry, 1982.

270 Unger M, Kiaer H, Blichert-Toft M, Olsen J, Clausen J. (1984). Organochlorine compounds in human breast fat from diseased with and without breast cancer and in a biopsy material from newly diagnosed patients undergoing breast surgery. Environ Res 34: 24-28.

271 Wassermann M, Nogueira DP, Tomatis L, Mirra AP, Shibata H, Arie G, Cucos S, Wassermann D. (1976). Organochlorine compounds in neoplastic and adjacent apparently normal breast tissue. Bull Environ Contam Toxicol 15: 478-484.

272 Davis DL, Bradlow HL, Wolff M, Woodruff T, Hoel DG, Anton-Culver H. (1993). Medical hypotheses: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. Environ Health Perspect 101: 374.

273 Mussalo-Rauhamaa H, Häsänen E, Pyysalo H, Antervo K, Kauppila R, Pantzar P. (1990). Occurrence of beta-hexachlorocyclohexane in breast cancer patients. Cancer 66: 2124-2128.

Werte waren bei Fällen und Kontrollen gleich, die PCB-Werte waren bei den Brustkrebspatientinnen sogar reduziert, die bHexochlorzyklohexan-Werte hingegen waren bei den Fällen signifikant höher. Kontrolliert wurde auf Alter und Zahl der Geburten. Der Cut-off point für bHCH wurde mit 0.1 mg/kg Fettgewebe gesetzt. Die OR betrug dann 10.51 (95%, CI 2.00-55.25). Der Regressionskoeffizient für DDE und PCBs von 0.001 bedeutet, daß pro 10 ppb Erhöhung des Gewbewertes das Risiko um 1% steigt.

Falck und Mitarbeiterinnen führten eine Pilotstudie durch, die sie 1992 publizierten. **20** Brustkrebspatientinnen und **20** Frauen mit Zysten wurden untersucht²⁷⁴. Insgesamt waren ursprünglich 50 Frauen mit abnormen Mammographiebefunden oder tastbaren Knoten in der Studie. Die Tumorpatientinnen hatten im Brustgewebe 50-60% höhere DDE- und PCBs-Werte, wobei die DDT-Werte sich nicht signifikant unterschieden. Für HCB (Hexachlorbenzane) und Chlordane wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Falck kontrollierte für Größe, Gewicht und Raucherinnenstatus. Krebspatientinnen verlieren an Gewicht, die Fettspeicher werden metabolisiert, es steigen möglicherweise dadurch die halogenierten Kohlenwasserstoffwerte im Blut, und es sinken die deren Werte im Fettgewebe. Dies ist ein möglicher confounder, deshalb wurde für Gewicht kontrolliert²⁷⁵. Obwohl Rauchen nicht als sicherer Risikofaktor gilt, wurde hier kontrolliert, weil die Fälle und Kontrollen in dieser Hinsicht zu stark differierten.

Aus der Stichprobe einer Kohortenstudie der New York University Medical Center Women's Health Study mit 14.290 Partizipantinnen, die zwischen 1985 und 1991 durchgeführt wurde, publizierte **Wolff** und Mitarbeiterinnen **1993** eine genestete, prospektive Fall-Kontrollstudie mit **58** Brustkrebspatientinnen, **171** gematchte Kontrollfälle²⁷⁶. Die DDE- und PCBs-Werte wurden aus den Blutseren gaschromatographisch eruiert. Blutwerte gelten für diese Fragestellung in epidemiologische Studien als adäquate Meßinstrumente²⁷⁷. Durch die limitierte Follow-up-Zeit kann nicht ausgeschlossen werden, daß die Frauen bei der Blutprobeentnahme möglicherweise bereits Brustkrebs hatten, und daher ein Effekt der Krankheit auf die Blutwerte vorhanden ist. In dieser Arbeit wurde die Studienpopulation gematched und auf Confoundingvariable wie familiäre Anamnese, Menarche,

274 Falck FY, Ricci A, Wolff MS, Godbold J, Deckers P. (1992). Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. Arch Environ Health 47: 143-146.

275 Unger M, Olsen J, Clausen J. (1982). Organochlorine compounds in the adipose tissue of diseased persons with and without cancer: a statistical survey of some potential confounders. Environ Res 29: 371-376.

276 Wolff MS, Toniolo Paolo G, Lee Eric W, Rivera Marilyn, Dubin Neil. (1993). Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 85: 648-652.

277 Dewailly É, Ayotte P, Brisson J, Dodin S. (1994). Breast cancer and organochlorines. Lancet 344: 1707-1708.

ausgetragene Schwangerschaften, Laktation, Rauch- und Alkoholkonsum, Body-Mass-Index, Alter und ethnische Zugehörigkeit getestet. Auch für die DDE- und PCBs-Werte wurde wechselseitig korrigiert.

Die durchschnittlichen Werte lagen bei den Brustkrebspatientinnen höher, aber die gepaarte Differenz war nur für das DDE signifikant höher. Bei DDE-Blutwerten von 2.0 ng/mL bis 19.1 ng/mL (obere Dezile) und Kontrolle für erstgradige Familienanamnese mit Brustkrebs, gesamte Laktationszeit, Alter bei der ersten ausgetragenen Schwangerschaft war das Risiko zirka viermal so hoch als bei der unteren Dezile. DDE ist daher stark assoziiert mit Brustkrebsrisiko, es gab in dieser Untersuchung einen positiven Dose-Response-Trend. Das Forscherteam errechnete eine Steigerung von 9% erhöhtem Risiko pro ppb DDE im Blutserum. Das bedeutet 1% mehr Risiko für die Erhöhung pro 10ppb DDT²⁷⁸. Bei den PCB-Werten konnte diese Assoziation nicht hergestellt werden.

Die Ergebnisse sind mit denen von Falck und Mitarbeiterinnen vergleichbar, da bei gleicher Belastung 200x höhere DDE-Werte im Fettgewebe nachweisbar sind als im Blutserum²⁷⁹. Allerdings sollte für die Lipidwerte im Blutserum kontrolliert werden, was in dieser Arbeit von Wolff und Mitarbeiter nicht geschehen ist, da die Blutserumwerte der Kohlenwasserstoffe mit den Lipidkonzentrationen in Zusammenhang stehen²⁸⁰. Kommentare zu dieser Studie werden im Folgenden angeführt: ²⁸¹ ²⁸² ²⁸³ ²⁸⁴ ²⁸⁵ ²⁸⁶.

Krieger und Mitarbeiterinnen publizierten **1994** eine genestete Fall-Kontrollstudie aus einer Kohortenstudie, bei der in den Jahren 1960-69 Blutseren für eine Health Maintenance Organization, Kaiser Foundation Multiphase Health Examination Cohort in der San Francisco Bay Area gesammelt und aufbewahrt wurden. Es handelt sich also um den Zeitraum, in der DDT in den

²⁷⁸ Wolff MS, Toniolo PG. (1995). Environmental organochlorine exposure as a potential etiologic factor in breast cancer. Environ Health Perspect 103(suppl 7): 141-145.

²⁷⁹ Brown JR jr, Lawton RW. (1984). Polychlorinated biphenyls (PCB's) partitioning between adipose tissue and serum. Bull Environ Contam Toxicol 33: 277-280.

²⁸⁰ Phillips DL, Pirkle JL, Burse VW, Bernert JT, Henderson LO, Needham LL. (1989). Chlorinated hydrocarbon levels in human serum: effects of fasting and feeding. Arch Environ Contam Toxicol 18: 495-500.

²⁸¹ Hunter DJ, Kelsey KT. (1993). Pesticide residues and breast cancer: the harvest of a silent spring? J Natl Cancer Inst 85: 598-599.

²⁸² Anderson LF. (1994). DDT and breast cancer: the verdict isn't in. J Natl Cancer Inst 86: 576-577.

²⁸³ Sternberg SS. (1994). Re: Organochlorines and breast cancer. J Natl Cancer Inst 86: 65-66.

²⁸⁴ Longnecker MP, London SJ. (1993). Re: Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 85: 1696.

²⁸⁵ Acquavella JF, Ireland BK, Ramlow JM (1993). Organochlorines and breast cancer. J Natl Cancer Inst 85: 1872-1875.

²⁸⁶ Kopans DB. (1994). Re: Organochlorines and breast cancer. J Natl Cancer Inst 86: 66.

USA noch nicht verboten war. Die Blutwerte sind für die Untersuchung reliabel, da die untersuchten Organochloride lange Halbwertszeiten haben, so die Autoren der Studie. Insgesamt hatten Krieger und Mitarbeiter **150** Fälle (1/3 weiß, 1/3 afrikanisch-amerikanisch, 1/3 asiatisch) und **150** Kontrollen²⁸⁷.

Krieger et al. zitieren wiederum fünf kleine Fall-Kontrollstudien, die sich mit dem Zusammenhang zwischen einer Organochloridexposition und dem Brustkrebsrisiko beschäftigen und die insgesamt inkonsistente Resultate zeigten.

Wassermann, Falck und Wolff fanden höhere DDE- und DDT- oder PCBs-Werte bei Karzinompatientinnen, Unger und Mussalo nicht. Insgesamt ist laut den Autoren an den angeführten Studien zu bemängeln, daß die Werte nach Diagnosestellung erhoben wurden, wenige Fälle und Kontrollen vorhanden waren (Ausnahme: Wolff), daß keine explizit ethnische Unterscheidung gemacht wurde (Ausnahme: Wolff und Mitarbeiter, die nur weiße Frauen in die Studienpopulation aufnahmen), die Arbeiten vor dem Verbot von DDT erfolgten und meist auf Confounding nicht kontrolliert wurde (Ausnahme: Alter).

Krieger und Mitarbeiterinnen fanden in ihrer Studie keine Assoziation zwischen DDE-, DDT-Werten und Brustkrebsrisiko. Die DDE-Werte von dieser Arbeitsgruppe lagen 4-5x höher als die von der Arbeitsgruppe Wolff. Dies könnte mit dem Sample in Zusammenhang stehen, denn, wie bereits erwähnt, sind die Blutseren der Arbeitsgruppe Krieger in den Jahren vor dem DDT-Verbot gesammelt worden gab.

Bei einer getrennten Analyse der Daten nach ethnischen Gruppen konnte bei schwarzen Frauen eine Assoziation zwischen Brustkrebsrisiko und DDE- sowie PCBs-Werten im Blutserum gefunden werden. Weiße Frauen zeigten für PCBs-Werte eine negative Assoziation und Asiatinnen für DDE- und PCBs-Werte, d.h. niedrige Werte sind mit Brustkrebsrisiko assoziiert. Die Resultate werden mit den unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten erklärt. Asiatinnen haben einen hohen Fischkonsum mit viel Omegafettsäuren, der vor Brustkrebs schützt²⁸⁸.

Insgesamt war die Belastung der schwarzen Frauen durch die Organochloride höher als die der weißen Frauen. Bei der Untersuchung nach hormonrezeptorpositiven Tumoren (44 positive

287 Krieger N, Wolff MS, Hiatt RA, Rivera M, Vogelmann J, Orentreich N. (1994). Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study among white, black, and Asian women. J Natl Cancer Inst 86: 589-599.

288 Cave WT. n-3-fatty acid effects on tumorigenesis. In: Fröhlich JC, von Shacky C. (eds.). (1992). Klinische Pharmakologie, vol 5, fish oil and human health. München: Zuckerschwerdt, pp. 179-189.

und 23 negative Fälle) zeigte sich gegenüber den Kontrollen keine Differenz bezüglich DDE- und PCBs-Werten.

Bei dieser Studie wurde auf Alter, Body Mass Index, Ausbildungsgrad, Geburtsort, sozioökonomischen Status, Menarche, Menopause, Alter bei der ersten Geburt kontrolliert, alles Faktoren, die das Brustkrebsrisiko beeinflussen. Die Stillgewohnheiten wurden allerdings nicht kontrolliert. Kommentar des Editors²⁸⁹ und weitere Kommentare zu dieser Arbeit sind hier im folgenden angeführt: Sternberg meint, daß die gefundene Assoziation kaum der Rede wert ist. Daher sollte man diese Hypothese, wie bereits Anderson meinte, fallen lassen^{290 291}. Krieger und Mitarbeiterinnen meinen, daß die Arbeit wichtige Hinweise liefert, die Studie ein gutes Design hat, und die Ergebnisse daher keine Spekulation sind. Es ist aber dringend notwendig, weitere Studien durchzuführen, in unterschiedlichen Schichten, Zeiten und Designs sowie unterschiedlichen statistischen Methoden^{292 293 294}.

Eine von **Dewailly** und Mitarbeitern **1994** publizierte Arbeit weist einen Zusammenhang zwischen DDE-Werten und östrogenrezeptorpositiven Brustkrebs nach²⁹⁵. Sie untersuchten von 1991-92 Frauen mit einem verdächtigen Knoten in der Brust, die eine Biopsie machen ließen. Insgesamt waren es 41 Frauen im Alter von 40-69 Jahren. Nachdem vier Frauen wegen unklarer Befunde (Atypie, Dysplasie) ausgeschieden wurden, verblieben **20** Frauen, bei denen der verdächtige Knoten als ein Brustkrebs diagnostiziert wurde, als Fälle und **17** als Kontrollen in der Studie. Es wurden Brustgewebeproben und bei fastenden Frauen Blutproben entnommen. Die Bestimmung der DDE- und PCB-Werte erfolgte gaschromatographisch. Mittels Fragebogen wurde das Alter (Durchschnittsalter 54.1/51.2), Gewichtsverlust der letzten Zeit (1.5/1.5), Zahl der Geburten (2.4/2.1) und Stillzeiten (88.9% nie/76.5% nie) eruiert. Damit zeigten die beiden Gruppen bezüglich der genannten Confounder kaum Unterschiede. Es fanden sich bei den Brustkrebspatientinnen höhere Blut- und Gewebewerte an Hexachlorbenzenen.

Als Resultat dieser Arbeit zeigte sich, daß die

289 MacMahon B. (1994). Pesticide residues and breast cancer? J Natl Cancer Inst 86: 572-573.
290 Sternberg SS. (1994). Re: DDT and breast cancer. J Natl Cancer Inst 86: 1094-1096.
291 Anderson LF. (1994). DDT and breast cancer: the verdict isn't in. J Natl Cancer Inst 86: 576-577.
292 Krieger N, et al. (1994). Response. J Natl Cancer Inst 86: 1094-1095.
293 Krieger N, Hiatt RA, Wolff MS. Response. J Natl Cancer Inst 86: 1255-1256.
294 Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, Rivera M, Dubin N. (1993). Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 85: 648-652.
295 Dewailly É, Dodin S, Verreault R, Ayotte P, Sauvé L, Morin J, Brisson J. (1994). High organochlorine body burdens in women with estrogen receptor-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst 86: 232-234.

östrogenrezeptornegativen Tumore signifikant niedrigere PCBs-Werte hatten als die Kontrollen. Die östrogenrezeptorpositiven Tumore hatten signifikant höhere DDE- und PCBs-Werte sowohl im Brustgewebe als auch in den Blutproben (s.o.). Hormonrezeptorpositive Tumore sind mit höheren Organochloridwerten assoziiert.

Henderson und Mitarbeiterinnen publizierten 1995 eine genestete Fall-Kontrollstudie²⁹⁶. 1.925 Frauen waren in der Kohorte, **25** hatten histologisch nachgewiesen Brustkrebs, **290** Frauen wurden als Kontrollfälle in die Studie aufgenommen. Es wurde für Alter bei Geburten (date of birth within 2 years) und ethnische Zugehörigkeit gematched. Die PPB-Werte wurden dichotomisiert, über und unter 2.0 ppb (parts per billion). In der Regressionsanalyse wurde Body-Mass-Index und Brustkrebs in der weiblichen Linie der Familie berücksichtigt. Andere Confoundingvariablen wie Menarche, Menopausenstatus, Alter bei der ersten Geburt, Zahl der ausgetragenen Geburten, Laktation, Ernährung, exogene Hormone waren nicht für alle Studiensubjekte vorhanden und wurden nicht berücksichtigt.

Frauen, die PBB-Werte über 2.0 ppb hatten, hatten ein 3,5fach höheres Risiko an Brustkrebs zu erkranken. Die Kontrolle auf Confoundingvariable wie Body-Mass-Index und Familienanamnese brachte keine Veränderung der angegebenen Riskowerte.

Die Studie ist wegen der kleinen Zahl der Fälle, zu wenig untersuchte Confoundingvariable und nicht bekannter Expositionsstatus an Kohlenwasserstoffen, methodisch problematisch.

Insgesamt legen die Studien einen kausalen Zusammenhang zwischen halogenierten Kohlenwasserstoffen und Brustkrebs nahe, besonders aber für DDT²⁹⁷.

Derzeit gibt es nur experimentelle Daten. Eine Studie konnte keinen Zusammenhang zwischen PCBs und Brustkrebsmortalität feststellen, möglicherweise deshalb, weil die Differenzierung des PCBs-Stoffgemisches mit den unterschiedlichen Wirkweisen nicht durchgeführt wurde, denn es wurde nur die Einwirkungsdauer des PCBs insgesamt untersucht²⁹⁸. Es wird notwendig sein, die

296 Henderson AK, Rosen D, Miller GL, Figs LW, Zahm SH, Sieber SM, Humphrey HEB, Sinks T. (1995). Breast cancer among women exposed to polybrominated biphenyls. *Epidemiology* 6: 544-546.

297 Wolff MS, Toniolo PG. (1995). Environmental organochlorine exposure as a potential etiologic factor in breast cancer. *Environ Health Perspect* 103(suppl 7): 141-145.

298 Wolff MS, Dubin N, Toniolo PG. (1993). Re: Organochlorines and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 85: 1873-1875.

Langzeiteffekte, die metabolische und die hormonelle Aktivität der unterschiedlichen PCBs-Gemische (s.o.) zu untersuchen, um das tatsächliche Brustkrebsrisiko abschätzen zu können.

Das US-amerikanische National Center for Environmental Health unternimmt zur Zeit drei Studien, die diese Zusammenhänge klären sollen:

- Evaluation der Frauen in Michigan, die PBB vergiftetes Essen 1973 zu sich nahmen
- Exposition an Organochloride durch die nativen Einwohner von Alaska, die hohen Risiken durch den Verzehr von Eiweiß und Fett aus Meerestieren ausgesetzt sind
- Auswertung von 30 Organochloriden in gesammelten und aufbewahrten Blutproben .

Insgesamt ist das geschätzte Risiko nach den in letzter Zeit veröffentlichten Fall-Kontrollstudien gleich dem, das in den tierexperimentellen Untersuchungen gefunden wurde²⁹⁹ ³⁰⁰.

299 Silberhorn EM, Glauert HP, Robertson LW. (1990). Carcinogenicity of polyhalogenated biphenyls: PCBs and PBBs. Crit Rev Toxikol 20: 440-494.

300 Foran JA, Cox M, Croxton D. (1989). Sport fish consumption advisories and projected cancer risks in the Great Lakes basin. Am J Public Health 79: 322-325.

5.2. Empfehlungen

5.2.1. Allgemeine Empfehlungen

Die Umweltsituation wird in den Medien, nicht zuletzt durch die zunehmende Umweltbelastung, häufig thematisiert. Dadurch wurde die Bevölkerung für dieses Thema sensibilisiert. Für die Zukunft wird es wesentlich sein, diese Sensibilisierung politisch zu nutzen, um eine Verringerung der toxischen Belastungen durchzusetzen. Die wissenschaftlichen Forschungsergebnisse werden in der politischen Argumentation eine nicht unwesentliche Rolle spielen.

Eine wirksame Brustkrebsprävention besteht darin, die Menge an Östrogenen und Progesteron während des gesamten Lebens einer Frau zu reduzieren.

Trotz noch unzureichender Befunde und Kenntnisse gibt es genug Hinweise in der wissenschaftlichen Literatur, um folgendes zu fordern:

Präventionsforschung und -strategie

Die Forschungsschwerpunkte lagen bisher auf der Therapieforschung. Zudem liegt eine Überbetonung der molekularbiologischen und genetischen Ausrichtung vor. Forschungsgelder sollten in der Zukunft mehr in die Präventionsmöglichkeiten und -strategien von Krebs investiert werden³⁰¹.

Der Nachweis der fremdöstrogenen Wirkung einer Chemikalie und deren Verbot kann in diesem Zusammenhang eine sehr wirksame primärpräventive Maßnahme darstellen.

Zu kurz greifen hier sicher alleinige Forderungen nach Importbeschränkungen pestizidbelasteter Lebensmittel, denn sie tragen weder dem globalen Destillationseffekt Rechnung noch den Rechten auf körperliche Unversehrtheit der Einwohnerinnen der Dritten Welt³⁰².

Datenerhebung

Potentielle Östrogenität von Materialien und Verbindungen, die

301 Henderson BE, Ross RK, Pike MC. (1991). Towards a primary prevention of cancer. Science 254: 1131-1138.
302 Perlmutter D. (1994). Organochlorines, breast cancer, and GATT. JAMA 271: 1160-1161.

in unserer Gesellschaft viel verwendet werden, wie Treib- und Brennstoffe, Medikamente und Kunststoffe, sowie von jedem dafür vorgeschlagenen Ersatzstoff prüfen³⁰³. Dazu müssen gültige Normen, z.B. EU-Richtlinien, für Testverfahren erarbeitet werden. Dies macht die Studienergebnisse besser miteinander vergleichbar³⁰⁴.

Es müssen die möglichen Auswirkungen östrogenen Substanzen auf den menschlichen Organismus eingehend untersucht werden (Langzeitwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen weit verbreiteten Chemikalien). Wichtig ist damit die Informationssammlung³⁰⁵³⁰⁶, z.B. auch durch Sentineluntersuchungen. Diese führten zu der Empfehlung, daß Frauen zumindest während des Stillens nicht abnehmen und weniger Fett zu sich zu nehmen sollten. Dies reduziert die Lebenszeitakkumulation von chlorierten Kohlenwasserstoffen, die sie und ihre Säuglinge gefährden³⁰⁷.

In den USA besteht seit 1967 ein National Human Monitoring Program (NHMP), das bei der Environmental Protection Agency (EPA) angelagert ist und den Human Adipose Tissue Service (NHATS) führt. Das NHMP hat die Aufgabe, das Vorkommen und die Menge ausgewählter toxischer Komponenten, inklusive 20 chlorierte Kohlenwasserstoffe, zu identifizieren. Die Bundesrepublik Deutschland etablierte 1977 an der Universität Münster eine Umweltgewebebank. Eine Aufgabe ist, kontinuierlich mögliche Veränderungen in der Konzentration von xenobiotischen Stoffen in menschlichen Gewebeproben zu überwachen³⁰⁸. Folgen scheinen sich daraus nicht zu ergeben.

Ein Projekt des Norddeutschen Forschungsverbundes Public-Health zur Bewertung von Krebsprävention aus epidemiologischer und ökonomischer Sicht klammert z.B. toxische Substanzen ausdrücklich und bewußt aus³⁰⁹.

Einseitige Forschungen sollte in der Zukunft nicht mehr öffentlich finanziert werden.

-
- 303 Davis DL, Bradlow HL. (1995). Verursachen Umwelt-Östrogene Brustkrebs? Spektrum der Wissenschaft 12: 38-44.
- 304 Kleemayer H. (1995). Umweltchemikalien mit endokriner Wirkung. WWF, Deutschland.
- 305 Kaiser U. (1995). Das Umweltmedizinische Informationsforum. Bundesgesundhbl 11: 441-443.
- 306 Sharpe RM. (1995). Another DDT connection. Nature 375: 539.
- 307 Schlaud M, Seidler A, Salje A, Behrendt W, Schwartz FW, Ende M, Knoll A, Grugel C. (1995). Organochlorine residues in human breast milk: analysis through a sentinel practice network. J Epidemiol Community Health 49(Suppl 1): 17-21.
- 308 Kutz FW, Wood PH, Bottimore DP. (1991). Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human adipose tissue. Rev Environ Contam Toxicol 120: 1-82.
- 309 Maschewsky-Schneider U, von Schulenburg JM. (1993). Bewertung von Krebsprävention aus epidemiologischer und ökonomischer Sicht. Bericht über die Pilotphase und Arbeitsschritte für die Hauptphase. Bremen: Norddeutscher Forschungsverbund, Ms.

Indikatoren müssen entwickelt werden und statistische Daten der Regionen sinnvoll zusammengeführt werden³¹⁰. Dadurch können besonders gefährdete Gebiete identifiziert werden^{311 312}.

Weltweites Verbot der halogenierten Kohlenwasserstoffe

Die Lösung des Public-Health-Problems der Fremdöstrogene kann in der Zukunft nur darin bestehen, die Produktion und Verbreitung vorerst einzuschränken und im weiteren zu unterlassen, damit zu verbieten³¹³.

"Wir können es uns nicht leisten zu warten, bis alle Ursachen und Mechanismen der Brustkrebsentstehung allumfassend aufgeklärt sind, um eine präventionsorientierte Forschung zu beginnen³¹⁴".

Es ist nicht sinnvoll zu warten, bis alle Wirkungsmechanismen toxischer Stoffe auf die Entstehung von Brustkrebs bekannt sind. Wenn man bedenkt, daß es seit fast zwanzig Jahren, sowohl in der USA und in Deutschland, ein Monitoringsystem gib, ist es schwer verständlich, daß es nicht zuverlässige Daten und Forschungsergebnisse sowie politische Konsequenzen gibt. Dies stellt die Frage nach der Relevanz von Forschung und der politischen Prioritätensetzung.

Schon jetzt müßten Marker für Exposition an verdächtigen xenobiotischen Stoffen in der Forschung miteinbezogen werden. Health and Welfare Canada plant eine epidemiologische Studie, die die Rolle der halogenierten Kohlenwasserstoffe und anderer Risikofaktoren für Brustkrebs klärt.

Die Breast Cancer Prevention Collaborative Group meint, daß in der Forschung der Ernährungsveränderung, der hormonalen Regulation und der Exposition und Absorption der Chlorkohlenwasserstoffe aus der Umwelt besondere Aufmerksamkeit gelten sollte³¹⁵.

Obwohl die Verwendung einiger umweltgefährdender Kohlenwasserstoffverbindungen wie DDT, PCP, Chlordan und PCBs

310 Bakkes J, et al. (1994). An overview of environmental indicators: state of art and perspectives. Nairobi, United Nations Environment Program.

311 Jarman B. (1990). Identification of underprivileged areas. Brit Med J 286: 1705-1709.

312 Townsend P. (1987). Deprivation. J social policy 16: 125-146.

313 Hall RH. (1992). A new threat to public health: organochlorines and food. Nutr Health 8: 33-43.

314 Raloff J. (1993). EcoCancers: do environmental factors underlie a breast cancer epidemic? Science News 144: 10-13.

315 Breast Cancer Prevention Collaborative Research Group. (1992). Breast cancer: environmental factors. Lancet 340: 904.

inzwischen zumindest in den meisten Industriestaaten erheblich beschränkt oder verboten wurde, fehlen für andere, ähnlich gefährliche Stoffe (z.B. Chlorparaffine) die gesetzlichen Regelungen. Auch die Enquêtekommision "Schutz der Menschen und der Umwelt" des Deutschen Bundestages war sich in dieser Frage dahingehend einig, daß eine partielle Konversion der Chlorchemie befürwortet wurde³¹⁶.

Öffentlichkeitsarbeit

Nicht zuletzt spielt die Information der Öffentlichkeit über Forschungsergebnisse eine bedeutende Rolle. Heute kann weniger eine Informationsweitergabe als eine Abwiegung im öffentlichen Umgang beobachtet werden.

Über die öffentlichen Medien wäre die Kennzeichnung der Produkte, die genetisch hergestellt werden, aber auch der Milch der mit biosynthetischen Hormonen behandelten Kühe, zu fordern. Die Wahrung der Konsumenteninteressen ist von zentraler Bedeutung.

Chemikalien in Produkten und am Arbeitsplatz müssen klar und leicht identifizierbar und gekennzeichnet sein.

Eine über den Rahmen dieser Untersuchung hinausgehende Empfehlung stützt sich auf Kapitel 4.2.9. Es ist dringend notwendig, den Zusammenhang zwischen Brustkrebsmortalität und radioaktiver Strahlung in der Umgebung von nuklearen Anlagen zu untersuchen. Die statistischen Zusammenhänge waren für die USA nach der Studie von Sternglass und Gould so überzeugend signifikant, daß eine Klärung für die BRD und entsprechende Konsequenzen einen hohen Nutzen für die Gesundheit der Frauen hätte.

In diesem Zusammenhang ist es auch sinnvoll, Aufklärung über die Bedeutung der traditionellen Risikofaktoren zu leisten. Erstrebenswert wäre eine Gewichtung zwischen Risiken der Umwelt und denen des eigenen Verhaltens.

Grundlegende und bleibende Fragen sind:

Was muß getan werden, damit Forderungen nach Produktionsverboten nicht ins Leere laufen?

Unter welchen Bedingungen führt ein Risikobewußtsein zu politischer Forderung und der Fähigkeit der Abwägung anstatt zu Ohnmacht, ziellosen Ängsten und Abwiegen der Betreiber?

Wie kann verhindert werden, daß langfristig angelegte Forschungen zur Vertagung der Problematik führen?

5.2.2. Empfehlungen von Kommissionen und Organisationen

Empfehlungen der Expertenkommission des Bundesumweltamtes³¹⁷,
Empfehlungen des WWF (Kleemayer):

Erhebung von verlässlichen Daten zur Exposition gegenüber natürlichen (Phytoöstrogenen) und synthetischen Östrogenen, ihrer wirksamen Metaboliten sowie zu deren relevanten Eintragungswegen z.B. Grundwasser, Trinkwasser und Fließwässer.

Sowohl die Anzahl der Chemikalien als auch die Vielzahl der komplexen Effekte und Wirkungen untersuchen.

Der Dachverband der selbstverwalteten Frauengesundheitsprojekte hat 1995 auf die alarmierende Zunahme von Brustkrebs und Unfruchtbarkeit durch hormonell wirksame Chemikalien hingewiesen und gefordert, die Prävention als gesellschaftliche Aufgabe zu betrachten und folgende Presseerklärung abgegeben³¹⁸:

Für alle Stoffe, die im begründeten Verdacht stehen, auf das Hormonsystem des Menschen einzuwirken, muß ein sofortiges Verbot in der Herstellung, Einfuhr und Anwendung erfolgen. Es müssen strengere Zulassungsvorschriften für chemische Produkte durchgesetzt werden.

Entgegen der bisherigen Forschungspolitik müssen Forschungsvorhaben gefördert werden, die die Auswirkungen dieser Chemikalien auf den Menschen gezielt untersuchen unter Berücksichtigung der zahllosen Wechselwirkungen.

317 Umweltbundesamt. (1995). Umweltchemikalien mit endokriner Wirkung. Berlin: Umweltbundesamt.

318 Dachverband der selbstverwalteten Frauengesundheitsprojekte e.V., Presseerklärung vom 27.9.1995.

Es müssen Prüfverfahren entwickelt und angewendet werden, um Wasser, Boden und Nahrung auf hormonell wirksame Substanzen zu überprüfen.

Für entstehende Kosten müssen nach dem Verursacherprinzip die Produzenten dieser Stoffe mit herangezogen werden.

VerbraucherInnen müssen über die Inhaltsstoffe und Produktionsverfahren von Waren besser informiert werden, um bewußtere Kaufentscheidungen treffen zu können. VerbraucherInnen werden zu Vorsicht und Verzicht auf den Kauf toxischer Stoffe aufgefordert, ÄrztInnen auf die massenhaften hormonellen Behandlungen von Frauen zu verzichten.

6. ANHANG

6.1. Literatur

- Acquavella JF, Ireland BK, Ramlow JM (1993). Organochlorines and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 85: 1872-1873.
- Adami H-O, Bergström R, Möhner M, Zatonski W, Storm H, Ekbohm A, Tretli S, Teppo L, Ziegler H, Rahu M, Gurevicius R, Stengrevics A. (1994). Testicular Cancer in nine Northern European countries. *Int J Cancer* 59: 33-38.
- Adler T. (1995). Dioxin linked to reproductive disorder. *Science* 144: 356.
- Adlercreutz H. (1995). Phytoestrogens: epidemiology and a possible role in cancer protection. *Environ Health Perspect* 103: 103-112.
- Albert L, Hernández-Pomán P, Nava E. (1982). Chlorinated hydrocarbon residue concentrations in neoplastic human breast tissue, nonmalignant breast tissue and adjacent adipose tissues. International Congress of Pesticides 5, Chemistry, Kyoto, Japan, 1982. IUPAC VII-34. Washington DC: International Union for Pure and Applied Chemistry, 1982.
- Allsopp M, Costner P, Johnston P. (1995). Body of evidence. The effects of chlorine on human health. London: Greenpeace.
- Ames BN. (1983). Dietary Carcinogens and Anticarcinogens. *Science* 221: 1256-1264.
- Ames BN. (1984). Cancer and diet: a rebuttal to B.N. Ames. *Science* 224: 668-670 and 757-760.
- Ames BN, Magaw R, Gold LS. (1987). Ranking possible carcinogenic hazards. *Science* 236: 271-280.
- Ames BN, Gold LS. (1988). Carcinogenic risk estimation. *Science* 240: 1043-1047.
- Ames BN, Gold LS. (1990). Chemical Cancerogenesis: too many rodent carcinogens. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 87: 7772-7776.
- Ames BN, Gold LS. (1990). Dietary carcinogens, environmental pollution, and cancer: some misconceptions. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 7: 69-85.
- Ames BN, Gold LS. (1990). Too many rodents carcinogens: mitogenesis increases mutagenesis. *Science* 249: 970-971.
- Anderson LF. (1994). DDT and breast cancer: the verdict isn't in. *J Natl Cancer Inst* 86: 576-577.
- Editorial. (1995). Düstere Prognosen dienen nicht dem Bürger. *ÄrzteZeitung* 16. Oktober.
- Anonym. (1995). Schadstoff-Furcht ist wohl meist unbegründet. *Ärztliche Allgemeine* 9: 12.
- Anonym. (1995). Immer mehr Krebs. So einfach stimmt das nicht. *Ärztliche Allgemeine*. 9: 28-29.
- Austin H, Keil JE, Cole P. (1989). A prospective follow-up study of cancer mortality in relation to serum DDT. *Am J Public Health* 79: 43-46.
- Bakkes J, et al. (1994). An overview of environmental indicators: state of art and perspectives. Nairobi: United Nations Environment Programme.
- Beardsley T. (1994). Krebs - eine ernüchternde Bilanz. *Spektrum der Wissenschaft* 3: 46-53.
- Beller FK. (1993). Verursachen Sexualsteroiden Brust- und Genitalkarzinome? *Epidemiologische Daten - der gegenwärtige Stand* (Juli 1993). *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 53: 657-666.
- Bertazzi PA, Riboldi L, Pesatori A, Radice L, Zocchetti C. (1987). Cancer mortality of capacitor manufacturing workers. *Am J Ind Med* 11: 165-176.
- Bertram HP, Kemper FH, Müller C. Hexachlorobenzene content in human blood and adipose tissue: experiences in environmental specimen banking. In: Morris CR, Cabral JRP. (eds.). (1986). Hexachlorobenzene: Proceedings of an International Symposium, Lyon, France 24-28 June 1985. New York: Oxford University Press, IARC Publication No 77, pp. 173-182.
- Blair A, Malke H, Cantor KP, Burmeister L, Wiklund K. (1985). Cancer among farmers: a review. *Scand J Work Environ Health* 11: 397-407.
- Blot WJ. (1992). Alcohol and cancer. *Cancer Res* 52(): 2119-2123.
- Borgers D. Was ist Kanzerogenität? In: Borgers D. (1989). *Epidemiologie und Gesundheitswissenschaft*. Hamburg: Argument, S. 6-52.
- Borgers D. (1993). Realitätsgehalte einer stofflich-energetischen Gesundheitsdebatte. In: *Jahrbuch für Kritische Medizin* 21. Arzt-Konsumentverhältnisse. Hamburg: Argument, S. 112-134.
- Boyle P. (1992). Trends in cancer mortality in Europe. *Eur J Cancer* 28: 7-8.
- Boyle P. (1996). 8. Europäische Krebskonferenz (ECCO 8) in Paris. *forum DR.MED* 3:85.
- Bradlow HL, Michnovicz JJ, NT, Osborne MP, Goldin BR. (1991). Diet, oncogenes and tumor viruses as modulators of estrogen metabolism in vivo and in vitro. *Cancer Prev Detec* S16: 35-42.
- Bradlow HL, Michnovicz JJ, Telang NT, Osborne MP, Goldin BR. (1991). Effect of dietary indole-3-carbinol on estradiol metabolism and spontaneous mammary tumors in mice. *Carcinogenesis* 12: 1571-

1574.

Breast Cancer Prevention Collaborative Research Group. (1992). Breast cancer: environmental factors. *Lancet* 340: 904.

Breast Cancer Prevention Collaborative Research Group. (1992). Workshop Report to the National Institute of Environmental Health Sciences and Health and Welfare. Canada, Washington, DC: December 6-8, 1992.

Brown DP. (1987). Mortality of workers exposed to polychlorinated biphenyls - an update. *Arch Environ Health* 42: 333-339.

Brown JR jr, Lawton RW. (1984). Polychlorinated biphenyls (PCBs) partitioning between adipose tissue and serum. *Bull Environ Contam Toxicol* 33: 277-280.

Brown LM, Blair A, Gibson R, Everett GD, Cantor KP, Schuman LM, Burmeister L, Lier SF, Dick F. (1990). Pesticide exposures and other agricultural risk factors for leukemia among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res* 50: 6585-6591.

Burnett CA, Dosemeci M. (1994). Using occupational mortality data for surveillance of work related diseases of women. *J Occup Med* 36: 1199-1203.

Burse VW, Groce DF, Korver MP, McClure PC, Head SL, Needham LL, Lapeza C. (1990). Use of reference pools to compare the qualitative and quantitative determination of polychlorinated biphenyls by packed and capillary gas chromatography with electron capture detection. Part 1. *Serum Analyst* 115: 243-251.

Byers T, Graham S, Rzepka T, Marshall J. (1985). Lactation and breast cancer. Evidence for a negative association in premenopausal women. *Am J Epidemiol* 121: 664-674.

Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkabaek NE. (1992). Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Brit Med J* 305: 609-613.

Cave WT. n-3-fatty acid effects on tumorigenesis. In: Fröhlich JC, von Shacky C. (eds.). (1992). *Klinische Pharmakologie*, vol 5, fish oil and human health. München: Zuckerschwerdt, pp. 179-189.

Choi EJ, Toscano DG, Ryan JA, Riedel N, Toscano WA. (1991). Dioxin induces transforming growth factor-alpha in human keratinocytes. *J Biol Chem* 266: 9591-9597.

Colborn T, vom Saal FS, Soto A. (1993). Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect* 101: 378-384.

Colborn T. (1994). The wildlife human connection: modernizing risk decisions. *Environ Health Perspect* 102(suppl 12): 55-59.

Colborn T. (1995). Environmental estrogens: health implications for humans and wildlife. *Environ Health Perspect* 103: 135-136.

Colditz GA, Eagan KM, Stampfer MJ. (1993). Hormone replacement therapy and risk of breast cancer. *Am J Ob Gyn* 168,5: 1473-1479

Colditz GA, Hankinson SE, DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens C, Rosner B, Speizer FE. (1995). The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 332: 1589-1593.

Dachverband der selbstverwalteten Frauengesundheitsprojekte e.V. Presseerklärung vom 27.9.1995. Dauderer Max. (1995). *Gifte im Alltag*. München, CH Beck.

Davis DL, Hoel D, Fox J, Lopez A. (1990). International trends in cancer mortality in France, West Germany, Italy, Japan, England and Wales, and the USA. *Lancet* 336: 474-481.

Davis DL, Bradlow HL, Wolff MS, Woodruff T, Hoel DG, Anton-Culver H. (1993). Medical hypotheses: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environ Health Perspect* 101: 372-377.

Davis DL, Bradlow HL. (1995). Verursachen Umwelt-Östrogene Brustkrebs? *Spektrum der Wissenschaft* 12: 38-44.

Depue RH, Pike MC, Henderson BE. (1983). Estrogen exposure during gestation and risk of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 71: 1151-1155.

Der Spiegel. (1996). Umwelt. Unter Piratenflagge 8: 44-49.

Deutsches Ärzteblatt (1995). Trotz optimaler Früherkennung steigende Brustkrebsmortalität. 92 (31/32, C 1415).

Dewailly É, Ayotte P, Brisson J. (1994). Protective effect of breast feeding on breast cancer and body burden of carcinogenic organochlorines. *J Natl Cancer Inst* 86: 803.

Dewailly É, Ayotte P, Brisson J, Dodin S. (1994). Breast cancer and organochlorines. *Lancet* 344: 1707-1708.

Dewailly É, Dodin S, Verreault R, Ayotte P, Sauvé L, Morin J, Brisson J. (1994). High organochlorine body burden in women with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 86: 232-234.

- Djordjevic MV, Hoffmann D, Fan J, Prokopczyk B, Citron ML, Stellman SD. (1994). Assessment of chlorinated pesticides and polychlorinated biphenyls in adipose breast tissue using a supercritical fluid extraction method. *Carcinogenesis* 15: 2581-1585.
- Doll R, Peto R. (1981). The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 66: 1191-1308.
- Doll R. (1991). Progress against cancer: an epidemiological assessment. *Am J Epidemiol* 134: 675-688.
- Doll R. (1992). Health and the environment in the 1990s. *Am J Publ Health* 82: 933-941.
- Dunnik JK, Elwell MR, Huff J, Barrett JC. (1995). Chemically induced mammary gland cancer in the National Toxicology Program's carcinogenesis bioassay. *Carcinogenesis* 16: 173-179.
- Editorial. (1992). The cancer epidemic: fact or misinterpretation? *Lancet* 340: 399-400.
- Ekbom A, Trichopoulos D, Adami H-O, Hsieh C-C, Lan SJ. (1992). Evidence of prenatal influences on breast cancer risk. *Lancet* 340: 1015-1018.
- Epstein SS, Swartz JB. (1984). Cancer and diet: a rebuttal to B.N. Ames. *Science* 224: 660-668.
- Epstein SS, Swartz JB. (1988). Carcinogenic risk estimation. *Science* 240: 1043-1045.
- Epstein SS. (1990). Corporate crime: why we cannot trust industry-derived safety studies. *Int J Health Services* 20: 443-458.
- Epstein SS. (1990). Editorial misconduct in Science. *Int J Health Services* 20: 349-352.
- Epstein SS. (1990). Losing the war against cancer: who's to blame and what to do about it. *Int J Health Services* 20: 53-71.
- Epstein SS. (1990). Potential public health hazards of biosynthetic milk hormones. *Int J Health Services* 20: 73-84.
- Epstein SS. (1990). The chemical jungle: today's beef industry. *Int J Health Services* 20: 277-280.
- Epstein SS, Bingham E, Rall D, Bross ID. (1992). Losing the "war against cancer": a need for public policy reforms". *Int J Health Services* 22: 455-469.
- Epstein SS. (1993). Evaluation of the national cancer program and proposed reforms. *Int J Health Services* 23: 15-44.
- Epstein SS. (1993). Evaluation of the national cancer program and proposed reforms. *Am J Ind Med* 24: 109-133.
- Epstein SS. (1994). Environmental and occupational pollutants are avoidable causes of breast cancer. *Int J Health Serv* 24: 145-150.
- Eskenazi B, Kimmel G. (1995). Workshop on perinatal exposure to dioxin like compounds. II Reproductive effects. *Environ Health Perspect* 103(suppl 2): 143-145.
- Falck F, Ricci A, Wolff MS, Godbold J, Deckers P. (1992). Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. *Arch Environ Health* 47: 143-146.
- Feeley MM. (1995). Workshop on perinatal exposure to dioxin like compounds. III Endocrine effects. *Environ Health Perspect* 103(suppl 29): 147-150.
- Feuer EJ, Wun L-M. (1992). How much of the recent rise in breast cancer can be explained by increases in mammography utilization? A dynamic population model approach. *Am J Epidemiol* 136: 1423-1436.
- Fingerhut MA, Sweeney MH, Halperin WE, Schnorr TM. The epidemiology of populations exposed to Dioxin. In: Rappe C, Buser HR, Dodet B, O'Neill IK. (1991). *Environmental carcinogens. Methods of analysis and exposure measurement*, vol. 11. Polychlorinated dioxins and dibenzofurans. Lyon: IARC Scientific Publications No. 108, pp. 31-50.
- Foran JA, Cox M, Croxton D. (1989). Sport fish consumption advisories and projected cancer risks in the Great Lakes basin. *Am J Public Health* 79: 322-325.
- Fishman J, Bradlow HL. (1977). Effect of malnutrition on the metabolism of sex hormones in man. *Clin Pharmacol Ther* 22: 721-728.
- Flesch-Janys D, Berger J, Gurn P, Manz A, Nagel S, Waltsgott H, Dwyer JH. (1995). Exposure to polychlorinated dioxins and furans (PCDD/F) and mortality in a cohort of workers from a herbicide producing plant in Hamburg, Federal Republic of Germany. *Am J Epidemiol* 142: 1165-1175.
- Frankfurter Rundschau 27.10.1995: Pro Jahr 340.000 neue Krebskranke. Koch Institut legt erstmals gesamtdeutsche Daten vor.
- Fulton Y. (1995). Organochlorines: an environmental hazard. *Nurs Stand* 9: 25-27.
- Galbraith RA, Michnovicz JJ. (1989). The effects of cimetidine on the oxidative metabolism of estradiol. *N Engl J Med* 321: 269-274.
- Gammon MD, John EM. (1993). Recent etiologic hypotheses concerning breast cancer. *Epidemiol Rev*

15: 163-168.

Gellert RJ. (1978). Uterotrophic activity of polychlorinated biphenyls and induction of precocious reproductive aging in neonatally treated female rates. *Environ Res* 16: 123-130.

Gladden BC, Rogane WJ. (1995). DDE and shortened duration of lactation in a northern Mexican town. *Am J Publ Health* 85: 504-508.

Glass AG, Hoover RN. (1990). Rising incidence of breast cancer: relationship to stage and receptor status. *J Natl Cancer Inst* 82: 693-696.

Greene Gayle, Ratner Vicki. (1994). The chemicals around us: a toxic link to breast cancer? *The Nation*, June 20: 866-869.

Hahn A. (1995). "Vergiftungsgeschehen" in Deutschland. *Bundesgesundhbl* 11: 421.

Hahn RA, Moolgavkar S. (1989). Nulliparity, decade of first birth, and breast cancer in Connecticut cohorts. 1855-1945: an ecological study. *Am J Public Health* 79: 1503-1507.

Hargrave BT, Harding GC, Vass WP, Erickson PE, Fowler BR, Scott V. (1992). Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in the Arctic Ocean food web. *Arch Environ Contam Toxicol* 22: 41-54.

Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, King MC. (1990). Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 250: 1684-1689.

Hall RH. (1992). A new threat to public health: organochlorines and food. *Nutr Health* 8: 33-43.

Hargrave BT, Harding GC, Voss WP, Erickson PE, Fowler BR, Scott V. (1992). Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in the Arctic ocean food web. *Rev Environ Contam Toxicol* 22: 41-54.

Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett WC. (1992). Breast cancer (first of three parts). *N Engl J Med* 327: 319-328.

Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett W. (1992). Breast cancer (third of three parts). *N Engl J Med* 327: 473-480.

Henderson AK, Rosen D, Miller GL, Figs LW, Zahm SH, Sieber SM, Humphrey HEB, Sinks T. (1995). Breast cancer among women exposed to polybrominated biphenyls. *Epidemiology* 6: 544-546.

Henderson BE, Ross RK, Pike MC. (1991). Toward a primary prevention of cancer. *Science* 254: 1131-1138.

Henderson BE, Ross RK, Pike MC. (1993). Hormonal chemoprevention of cancer in women. *Science* 259: 633-638.

Henrich JB. (1992). The postmenopausal estrogen/breast cancer controversy. *JAMA* 268: 1900-1902.

Hoel DG, Davis DL, Miller AB, Sondik EJ, Swerdlow AJ. (1992). Trends in cancer mortality in 15 industrialized countries, 1969-1986. *J Natl Cancer Inst* 84: 313-320.

Houn F, Bober MA, Huerta EE, Hursting SD, Lemon S, Weed DL. (1995). The association between alcohol and breast cancer. Popular press coverage of research. *Am J Public Health* 85: 1082-1086.

Howe GR, Hirohata T, Hislop TG, Iscovich JM, Yuan J-M, Katsouyanni K, Lubin F, Marubini E, Modan B, Rohan T, Toniolo P, Shunzhang Y. (1990). Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case control studies. *J Natl Cancer Inst* 82: 561-569.

Hsieh C-C, Lan S-J, Ekblom A, Trichopoulos D. (1992). Twin membership and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 136: 1321-1326.

Huber W, Daniel V, Maletz J, Fonfara J. (1992). Zur Pathogenität des CKW(chlorierte Kohlenwasserstoffe)-Syndroms am Beispiel des Pentachlorphenols (PCP). *Klin Lab* 38: 456-461.

Huff JE, McConnell EE, Haseman JK, Boorman GA, Eustis SL, Schwetz BA, Rao GN, Jameson CW, Hart LG, Rall DP. Carcinogenesis studies: results of 398 experiments on 104 chemicals from the US National Toxicology Program. In: Maltoni C, Selikoff IJ. (eds.). (1988). Living in a chemical world. Occupational and environmental significance of industrial carcinogens. *Ann NY Acad Sci* 534: 1-30.

Huggins Ch, Yang NC. (1962). Induction and extinction of mammary cancer. *Science* 137: 257-262.

Hunter DJ, Trichopoulos D. (1992). Breast cancer: nutritional factors. *Lancet* 340: 905.

Hunter DJ, Kelsey KT. (1993). Pesticide residues and breast cancer: the harvest of a silent spring? *J Natl Cancer Inst* 85: 598-599.

Hunter JE. (1984). Cancer and diet: a rebuttal to B.N. Ames. *Science* 224: 658-660.

Hutchinson JD, Simmonds MP. (1994). Organochlorine contamination in pinnipeds. *Rev Environ Contam Toxicol* 136: 123-165.

IARC. (1978). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans, vol 18. Polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. Lyon: WHO, IARC.

IARC. (1987). IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals on humans,

- suppl 7. Overall evaluation of carcinogenicity: an updating of IARC monographs, vol 1-42. Lyon: IARC.
- IARC. (1991). Environmental Carcinogens. Methods of analysis and exposure measurement, vol 11. Polychlorinated dioxins and dibenzofurans. Lyon: IARC Scientific Publications No 108.
- IARC. (1991). IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals on humans, vol 53. Occupational exposures in insecticide application, and some pesticides. Lyon: IARC, pp. 179-249.
- IARC. (1994). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans, vol 60. Lyon: WHO, IARC.
- IARC. (1995). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans, vol 62. Wood dust and formaldehyde. Lyon: IARC, WHO.
- IARC. (1995). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans, vol 63. Dry cleaning, some chlorinated solvents used in dry cleaning and other industrial chemicals. Lyon: IARC, WHO.
- Iverson F, Grant DL. Toxicology of the polychlorinated biphenyls, dibenzofurans and dibenzodioxins. In: Rappe C, Buser HR, Dodet B, O'Neill IK. (1991). Environmental Carcinogens. Methods of analysis and exposure measurement, vol. 11. Polychlorinated dioxins and dibenzofurans. Lyon: IARC Scientific Publications No. 108, pp. 5-29.
- Jansen HT, Cooke PS, Porcelli J, Liu TC, Hansen LG. (1993). Estrogenic and antiestrogenic actions of PCBs in the female rat: in vitro and in vivo studies. *Reprod Toxicol* 7: 237-248.
- John EM, Kelsey JL (1993). Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiol Rev* 15: 157-162.
- Johnson DC, Sen M, Dey SK. (1992). Differential effects of dichlorodiphenyltrichloroethane analogs, chlordecone, and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on establishment of pregnancy in hypophysectomized rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 199: 42-48.
- Kannan K, Tanabe S, Quynh HT, Hue ND, Tatsukawa R. (1992). Residue pattern and dietary intake of persistent organochlorine compounds in foodstuffs from Vietnam. *Arch Environ Contam Toxicol* 22: 367-374.
- Karstadt M, Bobal R, Selikoff IJ. A survey of availability of epidemiologic data on humans exposed to animal carcinogens. In: Peto R, Schneiderman M. (eds.). (1981). Quantification of Occupational Cancer, Banbury Report No. 9. Cold Spring Harbor Laboratory. New York: Cold Spring Harbor, pp. 223-245.
- Kelce WR, Stone CR, Laws SC, Gray LE, Kempainen JA, Wilson EM. (1995). Persistent DDT-metabolite pp'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature* 375: 581-585.
- Kelsey JL, Berkowitz GS. (1988). Breast cancer epidemiology. *Cancer Res* 48: 5615-5623.
- Kelsey JL, Gammon MD. (1990). Epidemiology of breast cancer. *Epidemiol Rev* 12: 228-240.
- Kelsey JL, Gammon MD. (1991). The epidemiology of breast cancer. *CA Cancer J Clin* 41: 146-165.
- Kelsey JL. (1993). Breast cancer epidemiology: summary and future directions. *Epidemiol Rev* 15: 256-263.
- Kelsey JL, Gammon MD, John EM. (1993). Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 15: 36-47.
- Kelsey JL, Horn-Ross PL. (1993). Breast cancer: magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidemiol Rev* 15: 7-16.
- Kelsey JL, Whittmore AS. (1994). Epidemiology in primary prevention of cancers of the breast, endometrium, and ovary. A brief overview. *Ann Epidemiol* 4: 89-95.
- Key TJ, Pike MC. (1988). The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 24: 29-34.
- Key TJ, Reeves G. (1994). Organochlorines in the environment and breast cancer. *Brit Med J* 308: 1520-1521.
- Kimbrough R, Burse V, Liddle J. (1978). Persistent liver lesions in rats after a single oral dose of polybrominated biphenyls (FireMaster FF-1) and concomitant PBB tissue levels. *Environ Health Perspect* 265-269.
- Kleemayer H. (1995). Umweltchemikalien mit endokriner Wirkung. WWF.
- Kohlmeier L, Rehm J, Hoffmeister H. (1990). Lifestyle and trends in worldwide breast cancer rates. *Ann NY Acad Sci* 609: 259-268.
- Kommission der Europäischen Gemeinschaften. (1995). Bericht der Kommission über den Gesundheitszustand in der Europäischen Gemeinschaft. Brüssel: Amt für amtliche Veröffentlichungen der Europäischen Gemeinschaft (Katalog Nr. CB CO 95 383 DE C).
- Kopans DB. (1994). Organochlorines and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 86: 66.
- Korach KS, Sarver P, Chae K, McLachlan JA, McKinney JD. (1988). Estrogen receptor-binding activity

of polychlorinated hydroxybiphenyls: conformationally restricted structural probes. *Mol Pharmacol* 33: 120-126.

Kreek MJ, Lahita R, Schaefer RA, Bradlow HL. (in press). Effects of acute and chronic liver disease on biological oxidation of estrogen metabolism in humans.

Krieger N, Wolff MS, Hiatt RA, Rivera M, Vogelmann J, Orentreich N. (1994). Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study among white, black, and Asian women. *J Natl Cancer Inst* 86: 589-599.

Krieger N, Hiatt RA, Wolff MS. (1994). Organochlorines and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 86: 1255-1256.

Krishnan V, Safe S. (1993). Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-dioxins (PCDDs), and dibenzofurans (PCDFs) as antiestrogens in MCF-7 human breast cancer cells: quantitative structure-activity relationships. *Toxicol Pharmacol* 120: 55-61.

Krishnan K, Brodeur J (1994). Toxic interactions among environmental pollutants: corroborating laboratory observations with human experience. *Environ Health Perspect* 102: 11-17.

Kutz FW, Wood PH, Bottimore DP. (1991). Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human adipose tissue. *Rev Environ Contam Toxicol* 120: 1-82.

Landrigan PJ, Wilcox KR, Silva J, Humphrey HEB, Kauffman C, Heath CW. (1979). Cohort study of Michigan residents exposed to polybrominated biphenyls: epidemiologic and immunologic findings. *NY Acad Sci* 284-294.

Landrigan PJ. (1992). Commentary: environmental disease --- a preventable epidemic. *Am J Publ Health* 82: 941-943.

Langston AA, Malone KE, Thompson JD, Daling JR, Ostrander EA. (1996). BRCA1 mutations in a population-based sample of young women with breast cancer. *N Engl J Med* 334: 137-142.

Larsen NS. (1993). Study suggests mechanism for alcohol-breast cancer link. *J Natl Cancer Inst* 85: 700-701.

Le Bel GL, Williams DT (1986). Determination of halogenated contaminants in human adipose tissue. *J Assoc Off Anal Chem* 69: 451-458.

Letzel S. (1996). Arbeitsmedizinische Aspekte krebserzeugender Gefahrstoffe. *Dtsch med Wschr* 121: 104-109.

Levine R. Recognized and possible effects of pesticides in humans. In: Hayes WJ, Laws ER. (eds). (1991). *Handbook of Pesticide Toxicology, vol I - General Principles*. San Diego: Academic Press, pp. 275-360.

Lewis PJ. (1994). Risk factors for breast cancer. Pollutants and pesticides may be important. *Brit Med J* 309: 1662.

Longnecker MP, Berlin JA, Orza MJ, Chalmers TC. (1988). A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. *JAMA* 260: 652-656.

Longnecker MP. (1993). Do hormones link alcohol with breast cancer? *J Natl Cancer Inst* 85: 692-693.

Longnecker MP, London SJ. (1993). Re: Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 85: 1696.

Lopez AD. (1990). Competing causes of death: a review of recent trends in mortality in industrialized countries with special reference to cancer. *Ann NY Acad Sci* 609: 58-76.

Lund E. (1994). The research tide ebbs for the dietary hypothesis in breast cancer. *Epidemiology* 5: 387-388.

MacMahon BP, Cole P, Lin TM, Lowe CR, Mirra AP, Ravnihar B, Salber EJ, Valaoras VG, Yuasa S. (1970). Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Organ* 43: 209-221.

MacMahon BP, Cole P, Brown J. (1974). Etiology of human breast cancer: a review. *J Natl Cancer Inst* 50: 21-42.

MacMahon B. (1994). Pesticide residues and breast cancer? *J Natl Cancer Inst* 86: 572-573.

Maltoni C, Selikoff IJ. (eds.). (1988). Living in a chemical world. Occupational and environmental significance of industrial carcinogens. *Ann NY Acad Sci* 534: 1-1045.

Maltoni C, Ciliberti A, Cotti G, Conti B, Belpoggi F. (1989). Benzene, an experimental multipotential carcinogen: results of the long-term bioassays performed at the Bologna Institute of Oncology. *Environ Health Perspect* 82: 109-124.

Maschewsky-Schneider U, von Schulenburg JM. (1993). Bewertung von Krebsprävention aus epidemiologischer und ökonomischer Sicht. Bericht über die Pilotphase und Arbeitsschritte für die Hauptphase. Bremen: Norddeutscher Forschungsverbund, Ms.

McPherson K, Steel CM, Dixon JM. (1994). Breast cancer - epidemiology, risk factors, and genetics.

Brit Med J 309: 1003-1006.

McTiernan A, Thomas TB. (1986). Evidence for a protective effect of lactation on risk of breast cancer in young women. Results from a case-control study. *Am J Epidemiol* 124: 353-358.

Messing, Karen. (1992). Introduction: Research directed to improving women's occupational health. *Women and Health* 18: 1-9.

Miller WR. (1993). Breast cancer. Hormonal factors and the risk of breast cancer. *Lancet* 341: 25-26.

Milne DR. (1992). Small study implicates PCBs in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 84: 834-835.

Milne DR. (1992). Pesticide residues higher in malignant than in benign breast tumor tissue. *Oncology Times* 34.

Morris JJ, Seifter E. (1992). The role of aromatic hydrocarbons in the genesis of breast cancer. *Med Hypotheses* 177-184.

Mussalo-Rauhamaa H, Häsänen E, Pyysalo H, Antervo K, Kauppila R, Pantzar P. (1990). Occurrence of beta-hexachlorocyclohexane in breast cancer patients. *Cancer* 66: 2124-2128.

Musey PI, Collins DC, Bradlow KG, Gould KG, Preedy JRK. (1987). Effect of obesity on estradiol metabolism: decreased formation of nonuterotropic metabolites. *J Clin Endocrinol Metab* 56: 973-978.

National Academy of Sciences (NAS). (1984). Toxicity testing. Strategies to determine needs and priorities. Washington, DC.

Nationale Stillkommission. (1996). Rückstände in der Frauenmilch. Beschluß der Nationalen Stillkommission vom 20.11.1995. *Bundesgesundhbl* 2: 87.

National Wildlife Federation. (1994). Fertility on the brink: the legacy of the chemical age. Chemicals with widespread distribution in the environment reported to have reproductive and endocrine disrupting effects.

Nelson JA. (1974). Effects of dichlordiphenyltrichloroethane (DDT) analogs and polychlorinated biphenyl (PCB) mixture on 17beta-(3H)estradiol binding to rat uterine receptor. *Biochem Pharmacol* 23: 447-451.

Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, Burke KP, Willett WC, MacMahon B. (1994). Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 330: 81-87.

Newcomb PA, Longnecker MP, Storer BE, Mittendorf R, Baron J, Clapp RW, Bogdan G, Willett WC. (1995). Long-term hormone replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 142: 788-795.

Pan American Health Organization (PAHO). (1992). States of malaria programs in the American 40th Report. Washington, DC: WHO.

Parke DV. (1988). Molecular mechanisms of chemical toxicity. *Polish J Occ Med* 1: 18-38.

Perlmutter D. (1994). Organochlorines, breast cancer, and GATT. *JAMA* 271: 1160-1161.

Phillips DL, Pirkle JL, Burse VW, Bernert JT, Henderson LO, Needham LL. (1989). Chlorinated hydrocarbon levels in human serum: effects of fasting and feeding. *Arch Environ Contam Toxicol* 18: 495-500.

Pinter A, Török G, Borzsonyi M, Surjan A, Calk M, Kelecsenyi Z, Kocsis Z. (1990). Long-term carcinogenicity bioassay of the herbicide atrazine in F344 rats. *Neoplasma* 37: 533-544.

Plöckinger B, Obwegeser R, Ulm MR, Dadak Ch. (1995). Hormonsubstitution und Mammakarzinom: Eine Studienübersicht. *forum DR. MED* 8: 42-47.

Quinsey PM, Donohue DC, Ahokas JT. (1995). Persistence of organochlorines in breast milk in Victoria, Australia. *Food Chem Toxicol* 33: 49-56.

Raloff J. (1993). EcoCancers: do environmental factors underlie a breast cancer epidemic? *Science News* 144: 10-13.

Rappe C. Review of the Dioxin problem. In: Rappe C, Buser HR, Dodet B, O'Neill IK. (1991). *Environmental Carcinogens. Methods of analysis and exposure measurement*, vol 11. Polychlorinated dioxins and dibenzofurans. Lyon: IARC Scientific Publications No. 108, pp. 1-3.

Roberts DW. (1982). Tissue burdens of toxic pollutants. *JAMA* 247: 2142.

Robison AK, Sirbasku DA, Stancel GM. (1985). DDT supports the growth of an estrogen-responsive tumor. *Toxicol Lett* 27: 109-113.

Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD, Carreras N, Hardy P, Thullen J, Tingelstad J, Tully M. (1987). Polychlorinated biphenyls (PCBs) and Dichlorodiphenyl Dichloroethene (DDE) in human milk: effects on growth, morbidity, and duration of lactation. *Am J Public Health* 77: 1294-1297.

Rohan TE, Bain CJ. (1987). Diet in the etiology of breast cancer. *Epidemiol Rev* 9: 120-145.

Rose DP, Boyar AP, Wynder EL. (1986). International comparisons of mortality rates for cancer of the

- breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption. *Cancer* 58: 2363-2371.
- Rosen D, Flanders WD, Humphrey HEB, Fried A, Sinks T. (1995). Half-life of polybrominated biphenyl in human sera. *Environ Health Perspect* 103: 272-274.
- Rubin CH, Burnett CA, Halperin WE, Seligman PJ. (1993). Occupation as a risk identifier for breast cancer. *Am J Public Health* 83: 1311-1315.
- Ryan JJ, Norstrom RJ. Occurrence of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in humans and major exposure routes. In: Rappe C, Buser HR, Dodet B, O'Neill IK. (1991). *Environmental Carcinogens. Methods of analysis and exposure measurement*, vol 11. Polychlorinated dioxins and dibenzofurans. Lyon: IARC Scientific Publications No. 108, pp. 51-104.
- Safe S. (1992). Toxicology, structure-function relationship, and human and environmental health impacts of polychlorinated biphenyls: progress and problems. *Environ Health Perspect* 100: 259-268.
- Saleh MA. (1991). Toxaphene: chemistry, biochemistry, toxicity and environmental fate. *Rev Environ Contam Toxicol* 118: 1-85.
- Salzburger Nachrichten 2.Nov.1995. Ende der Chlorparaffine in Sicht.
- Sasaki S, Horacek M, Kesteloot H. (1993). An ecological study of the relationship between dietary fat intake and breast cancer mortality. *Prev Med* 22: 187-202.
- Savitz DA. (1994). Re: Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study among white, black, and Asian women. *J Natl Cancer Inst* 86: 1255-1256.
- Schlaud M, Seidler A, Salje A, Behrendt W, Schwartz FW, Ende M, Knoll A, Grugel C. (1995). Organochlorine residues in human breast milk: analysis through a sentinel practice network. *J Epidemiol Community Health* 49(Suppl 1): 17-21.
- Schön D, Bellach B. (1995). Relation between breast cancer incidence and environment, lifestyle and socioeconomic factors. An ecological study. Berlin: Robert Koch Institut.
- Schulte PA, Rothman N, Perera FP, Talaska G. (1995). Biomarkers of exposure in cancer epidemiology. *Epidemiology* 6: 637-638.
- Scribner JD, Mottet NK. (1981). DDT acceleration of mammary gland tumors induced in the male Sprague-Dawley rat by 2-acetamidophenanthrene. *Carcinogenesis* 2: 1235-1239.
- Sharpe RM, Skakkebaeck NE. (1995). Are estrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 341: 1392-1395.
- Sharpe RM. (1995). Another DDT connection. *Nature* 375: 538-539.
- Shore RF, Doubeu PET. (1994). Predicting ecotoxicological impacts of environmental contaminants on terrestrial small mammals. *Rev Environ Contam Toxicol* 134: 49-85.
- Silberhorn EM, Glauert HP, Robertson LW. (1990). Carcinogenicity of polyhalogenated biphenyls: PCBs and PBBs. *Crit Rev Toxicol* 20: 440-494.
- Simonich SL, Hites RA. (1995). Global distribution of persistent organochlorine compounds. *Science* 269: 1851-1854.
- Sinks T, Steele G, Smith AB, Watkins K, Shults RA. (1992). Mortality among workers exposed to polychlorinated biphenyls. *Am J Epidemiol* 136: 389-398.
- Skrabaneck P. (1990). Nonsensus consensus. *Lancet* 335: 1446-1447.
- Soontornchat S, Li M-H, Cooke PS, Hansen LG. (1994). Toxicokinetic and toxicodynamic influences on endocrine disruption by polychlorinated biphenyls. *Environ Health Perspect* 102: 568-571.
- Soto AM, Sonnenschein C. (1985). The role of estrogen in the proliferation of human breast tumor cells (MC-7). *J Steroid Biochem* 23: 87-94.
- Soto AM, Lin T-M, Justicia H, Silvia RM, Sonnenschein C. An "in culture" bioassay to assess the estrogenicity of xenobiotics (E-screen). In: Colborn T, Clement CR. (eds.). (1992). *Chemically induced alterations in sexual and functional development. Advances in modern environmental Toxicology*, vol 21. Princeton, NJ: Princeton Scientific Publishing, 295-309.
- Srivastava S, Zou ZQ, Pirolo K, Blattner W, Chang EH. (1990). Germ-line transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li-Fraumeni syndrome. *Nature* 348: 747-749.
- Stanford JL, Weiss NS, Voigt LF, Daling JR, Habel LA, Rossing MA. (1995). Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 274: 137-142.
- Statistisches Bundesamt. (1995). Fachserie 4, Reihe 3.1., Produktion in produzierenden Gewerbe, S. 119.
- Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD, Berkelman RL. (1991). A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 265: 1985-1990.
- Sternberg SS. (1994). Re: DDT and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 86: 1094-1096.

- Sternberg SS. (1994). Organochlorines and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 86: 65-66.
- Sternglass EJ, Gould JM. (1995). A response to comments on "breast cancer: evidence for a relation to fission products in the diet". *Int J Health Services* 25: 481-488.
- Strax S. (1991). Endogenous hormones and breast cancer: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res and Treatment* 18(Suppl): 23-26.
- Süddeutsche Zeitung 7.12.1995. Rubner J: Gefahr durch Elektrosmog? Interview mit Dr. Ingeburg Ruppe, Bundesanstalt für Arbeitsmedizin, Berlin, über die Diskussion um Grenzwerte.
- Süddeutsche Zeitung 18.1.1996. Wucherungen im Magnetfeld. Elektrosmog läßt Brusttumoren von Ratten schneller wachsen.
- Sun M. (1988). Debate rages over breast cancer study. *Science* 239: 17-18.
- Tanabe S, Iwata H, Tatsukawa R (1994). Global Contamination by persistent organochlorines and their ecotoxicological impact on marine mammals. *Sci Total Environ* 154: 163-177.
- Taubes G. (1994). Pesticides and breast cancer: no link? *Science* 264: 499-500.
- Telang NT, Suto A, Wong GY, Osborne MP, Bradlow HL. (1992). Induction by estrogen metabolite 16ahydroxyestronone of genotoxic damage and aberrant proliferation in mouse mammary epithelial cells. *J Natl Cancer Inst* 84: 634-638.
- Thierfelder W. (1995). Immunologische Diagnostik in der Umweltmedizin. *Bundesgesundhbl* 11: 432-437.
- Thornton J. (1993). Chlorine, human health and the environment: the breast cancer warning. Washington DC, Greenpeace.
- Tiwari RK, Guo L, Bradlow HL, Telang NT, Osborne MP. (1994). Selective responsiveness of human breast cancer cells to indole-3-carbinol, a chemopreventive agent. *J Natl Cancer Inst* 86: 126-131.
- Tomatis L. (1988). The contribution of the IARC Monographs program to the identification of cancer risk factors. *Ann NY Acad Sci* 534: 31-38.
- Tomatis L. (ed.). (1990). Cancer: causes occurrence and control, IARC Scientific Publications No 100. Lyon: WHO, IARC, pp. 69-71, 117-125, 126-140.
- Toniolo PG, Pasternack BS, Shore RE, Sonnenschein E, Koenig KL, Rosenberg C, Strax Ph, Toniolo P, Riboli E, Shore RE, Pasternack BS. (1994). Consumption of meat, animal products, protein, and fat and risk of breast cancer: a prospective cohort study in New York. *Epidemiology* 5: 391-397.
- Toppari Jorma, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean Ph, Guillette LJ, Jégou B, Jensen TK, Jouannet P, Keiding N, Leffers H, McLachlan JA, Meyer O, Müller J, Rajpert-De Meyts E, Scheike Th, Sharpe R, Sumpter J, Skakkebaeck NE. (1995). Male reproductive health and environmental chemicals with estrogenic effects. Report no. 290 for the Danish Environmental Protection Agency. Copenhagen: Ministry of the Environment and Energy.
- Tordoir WF, van Sittert NJ (1994). Organochlorines. *Toxicology* 91: 51-57.
- Unger M, Kiaer H, Blichert-Toft M, Olsen J, Clausen J (1984). Organochlorine compounds in human breast fat from diseased with and without breast cancer and in a biopsy material from newly diagnosed patients undergoing breast surgery. *Environ Res* 34: 24-28.
- Umweltbundesamt. (1995). Umweltchemikalien mit endokriner Wirkung. Berlin: Umweltbundesamt.
- United Nations. (1994). Consolidated list of products whose consumption and/or sale have been banned, withdrawn, severely restricted or not approved by governments. New York: United Nations.
- Vena JE, Graham S, Hellman R, Swanson M, Brasure J. (1991). Use of electric blankets and risk of postmenopausal breast cancer. *Am J Epidemiol* 134: 180-185.
- Vena JE, Freudenheim JL, Marshall JR, Laughlin R, Swanson M, Graham S. (1994). Risk of premenopausal breast cancer and use of electric blankets. *Am J Epidemiol* 140: 974-979.
- Walton SB. (1994). Breast cancer and the environment. *Sojourner: the women's forum*, 19(8).
- de Waard F, Trichopoulos D. (1988). A unifying concept of the aetiology of breast cancer. *Int J Cancer* 41: 666-669.
- Ward E. (1995). Overview of preventable industrial causes of occupational cancer. *Environ Health Perspect* 103(suppl 8): 197-203.
- Wassermann M, Nogueira DP, Tomatis L, Mirra AP, Shibata H, Arie G, Cucos S, Wassermann D. (1976). Organochlorine compounds in neoplastic and adjacent apparently normal breast tissue. *Bull Environ Contam Toxicol* 15: 478-484.
- Weinberg AM. (1984). Cancer and diet: a rebuttal to B.N. Ames. *Science* 224: 658.
- Welch RM, Levin W, Conney AH. (1969). Estrogenic action of DDT and its analogs. *Toxicol Appl*

Pharmacol 14: 358-367.

Wertheimer N, Leeper E. (1995). Re: "Risk of premenopausal breast cancer and use of electric blankets" and "Use of electric blankets and risk of postmenopausal breast cancer". Am J Epidemiol 142: 1344-1345.

Westin JB, Richter E. (1990). The Israeli breast-cancer anomaly. Ann NY Acad Sci 609: 269-279.

Westin JB. (1993). Carcinogens in Israeli milk: a study in regulatory failure. Int J Health Services 23: 497-517.

White E, Lee CY, Kristal AR. (1990). Evaluation of the increase in breast cancer incidence in relation to mammography use. J Natl Cancer Inst 82: 1546-1552.

WHO. (1988). World Health Statistics Annual. Geneva, WHO.

Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Speizer FE. (1987). Dietary fat and the risk of breast cancer. N Engl J Med 316: 22-28.

Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, et al. (1992). Dietary fat and fiber in relation to risk of breast cancer. A 8-year follow-up. JAMA 268: 2037-2044.

Williams GM (1984). Modulation of chemical carcinogenesis by xenobiotics. Fund Appl Toxicol 4: 325-344.

Wolff MS, Anderson HA, Selikoff IJ. (1982). Human tissue burdens of halogenated aromatic chemicals in Michigan. JAMA 247: 2112-2116.

Wolff MS, Rivera M, Baker DB. (1991). Detection limits of organochlorine pesticides and related compounds in blood serum. Bull Environ Contam Toxicol 47: 499-503.

Wolff MS, Dubin N, Toniolo PG. (1993). Re: Organochlorines and breast cancer. J Natl Cancer Inst 85: 1873-1875.

Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, Rivera M, Dubin N. (1993). Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 85: 648-652.

Wolff MS, Toniolo PG. (1995). Environmental organochlorine exposure as a potential etiologic factor in breast cancer. Environ Health Perspect 103(suppl 7): 141-145.

Wynder EL, Rose DP, Cohen LA. (1986). Diet and breast cancer in causation and therapy. Cancer 58: 1804-1813.

2. Organisation der Literaturrecherche

Es wurden folgende Datenbanken genutzt: Medline, Biolog, Toxline und das Internet.

Nach folgenden übergeordneten Begriffen wurde gesucht: breast cancer (neoplasms) etiology, chemically induced (related, stimulated), toxic substances, environment, environmental pollution, - exposure, toxicology - industrial, organochlorine residues, pesticides, occupational health, IARC, susceptibility.

Folgende Stoffnamen und -klassen dienten als Stichworte: Chlordane, BHC, Dieldrin, chlorphenyles, PBB, DDE, xenoestrogens, benzene; herbicides, residues; chemicals - industrial, toxic substances, chemical toxins (pollutants).

6.3. Angaben zu den Verfasserinnen

Sylvia Groth, M.A., ist Medizinsoziologin und Referentin für Frauengesundheit und Öffentlichkeitsarbeit im

Frauengesundheitszentrum in Graz.

Dr. med. Éva Rásky ist Assistenzärztin am Institut für Sozialmedizin der Karl-Franzens-Universität in Graz.

Kontaktadresse: Sylvia Groth, FGZ Graz, Brockmannngasse 48, 8010 Graz, Austria. Telefon: ++43/316/83 79 98/23. Fax: ++43/316/837998/25.

6.4 Tabellen