

Aus dem Zentrum für Gesundheitswissenschaften
der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
Institut für Arbeitsmedizin
Direktorin: Prof. Dr. med. Gine Elsner

Fall-Kontroll-Studie zu den chemischen Faktoren eines Brustkrebses

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des Fachbereichs Medizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von Norbert Hensel
aus Klausenburg/Rumänien

Frankfurt am Main, 2006

Dekan: Prof. Dr. Josef M. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. G. Elsner

Korreferent: Prof. Dr. M. Kaufmann

Tag der mündlichen Prüfung: 07. Februar 2007

Inhalt

<u>EINLEITUNG</u>	<u>5</u>
--------------------------------	-----------------

TEIL I CHEMISCHE FAKTOREN DES BRUSTKREBSSES:

<u>EIN ÜBERBLICK.....</u>	<u>8</u>
----------------------------------	-----------------

1. ÜBER DEN BRUSTKREBS	9
2. CHEMISCHE URSACHENFAKTOREN	18
2.1 LÖSEMittel UND FARBEN	19
2.2 PESTIZIDE UND HOLZSCHUTZMITTEL.....	23
2.21 INSEKTIZIDE.....	23
2.22 HERBIZIDE	36
2.23 HOLZSCHUTZMITTEL	40
2.3 HAARFÄRBEMITTEL.....	42
2.4 DIVERSE	44
3. HORMONAKTIVITÄT VS. FETTLÖSLICHKEIT	47
4. DIE BERUFLICHE EXPOSITION.....	49

TEIL II DURCHFÜHRUNG EINER FALL-KONTROLL-STUDIE -

<u>METHODE UND ERGEBNISSE.....</u>	<u>57</u>
---	------------------

5. METHODE.....	58
5.1 DURCHFÜHRUNG DER DATENERHEBUNG IN DEN KLINIKEN	58
5.2 PROBANDEN: FALL- UND KONTROLLGRUPPE, TEILNAHMEKRITERIEN	60
5.3 DER FRAGEBOGEN UND DER BEFUNDBOGEN	62
5.4 DIE POSTALISCHE BEFRAGUNG.....	65
5.5 RESPONSERATEN KLINIKEN (GESAMT, STATIONÄR UND POSTALISCH)	66
5.6 DATENERFASSUNG UND AUSWERTUNG	69
5.7 DIE ALTERSVERTEILUNG UND NATIONALITÄT	70
6. ERGEBNISSE	75
6.1 CHEMISCHE URSACHEN	75

6.2 BERUFLICHE EXPOSITION	80
6.3 STÖRFAKTOREN - CONFOUNDER.....	83
<u>TEIL III DISKUSSION DER ERGEBNISSE UND DER METHODIK... 90</u>	
7. DISKUSSION DER ERGEBNISSE.....	91
7. 1 DISKUSSION DER ERGEBNISSE ANHAND DER KRITERIEN NACH SIR AUSTIN BRADFORD HILL	92
7. 2 KONSISTENZ UND KOHÄRENZ DER ERGEBNISSE FÜR PESTIZIDE- UND HOLZSCHUTZMITTEL	95
7.21 INSEKTIZIDE.....	95
7.22 HERBIZIDE	101
7.23 HOLZSCHUTZMITTEL	102
7. 3 KONSISTENZ UND KOHÄRENZ DER ERGEBNISSE FÜR LÖSEMITTEL UND FARBEN	103
7. 4 KONSISTENZ UND KOHÄRENZ DER ERGEBNISSE FÜR HAARFÄRBEMITTEL	106
7. 5 KONSISTENZ UND KOHÄRENZ DER ERGEBNISSE FÜR DIE BERUFLICHE EXPOSITION	108
7.6 DER EINFLUSS DER BEKANNTEN STÖRGRÖßEN - CONFOUNDER	111
8. DISKUSSION DER METHODIK.....	113
8.1 SYSTEMATISCHE FEHLER.....	114
8.2 DISKUSSION DER ERHEBUNGSVERFAHREN	120
9. SCHLUSSFOLGERUNGEN AUS DER DISKUSSION ZU CHEMISCHEN URSACHEN DES BRUSTKREBSES UND EIN AUSBLICK.....	121
9.1 SCHLUSSFOLGERUNGEN AUS DER DISKUSSION ZU CHEMISCHEN URSACHEN DES BRUSTKREBSES	121
9.2 AUSBLICK.....	124
10. ZUSAMMENFASSUNG DER STUDIE / ABSTRACT	126
LITERATURVERZEICHNIS UND ANMERKUNGEN	127
ANLAGE I: DER FRAGEBOGEN	159
ANLAGE II: DER BEFUNDBOGEN	163

Einleitung

Der Brustkrebs ist eine der häufigsten Todesursachen bei der Frau. In Deutschland und den industriell fortgeschrittenen Ländern erkrankt jede zehnte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Nach Schätzungen der International Agency for Research on Cancer (IARC) erkrankten im Jahr 2004 ca. 1,2 Millionen Frauen weltweit an Brustkrebs. In den USA wurden ca. 215.990 Frauen mit einem invasiven Brustkrebs 2004 diagnostiziert (Breast Cancer: Statistics on Incidence, Survival, and Screening: <http://imaginis.com/breasthealth/statistics.asp>).

Laut Berechnungen der IARC für das Jahr 2000 liegt die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate für die industrialisierten Länder bei 63 Fällen (Weltstandard – WSR) je 100.000, bei den weniger entwickelten Regionen bei 23 Fällen je 100.000. Die Erkrankungsrate in Deutschland liegt mit 70,1 (WSR) deutlich unter den USA mit 99,6 (weiße Frauen - WSR) je 100.000 und geringfügig über dem Durchschnitt der EU mit 68,57 (WSR) je 100.000 (Stabenov und Eisinger 2001). Es gibt große Fortschritte in der Früherkennung, Diagnostik und Therapie des Brustkrebses, die eine bessere und längere Überlebenschance für die erkrankten Frauen bedeuten: Die Magnetresonanz(MR)-Mammographie hat einen neuen Stellenwert in der Diagnostik des Brustkrebses gefunden. Die Kernspintomographie ist die zurzeit sensitivste Methode zur Detektion von Karzinomen bei Hochrisikofrauen (Loibl et al. 2003). Seit Mitte der neunziger Jahre können bei unklaren Befunden MR-gesteuerte Biopsien oder präoperative Markierungen durchgeführt werden (Diebold et al. 2004). Die intraoperative Strahlentherapie verkürzt die mehrwöchige postoperative Strahlentherapie. Die Rate der brusterhaltenden Operationen nimmt stetig zu. Die endokrine Therapie beim hormonsensitiven Brustkrebs mittels dreijähriger ovarieller Downregulation und fünfjähriger Tamoxifenbehandlung hat sich fest etabliert. Es gibt klare Vorteile der stadiengerechten primären systemischen Therapie. In Zukunft könnten monoklonale Antikörper auch außerhalb von Studien zum Einsatz kommen.

Man findet heute in den meisten westlichen Industrieländern eine rückläufige Mortalität an Brustkrebs. Die Inzidenz des Brustkrebses wächst jedoch in den westlichen Industrieländern seit 25 Jahren stetig weiter. Änderungen der Lebens-

weise, des Fortpflanzungsverhaltens und verbesserte Diagnostik erklären diese Entwicklung jedoch nur zum Teil. Die Vorsorge- und Früherkennungsprogramme haben leider nicht den erhofften Erfolg gebracht: Nur etwa ein Drittel der Frauen geht regelmäßig zu den angebotenen Vorsorgeuntersuchungen. Der Nutzen eines Mammographie-Screening-Programms wird kontrovers diskutiert (Miller et al. 1992, Baines 1994, von Minckwitz und Kaufmann 1997, Gotzsche und Olsen 2000), manche Autoren machen Mammographien sogar für einen Teil der Inzidenzsteigerung bei jungen Frauen verantwortlich. Zielgruppen des Screenings sind aktuell Frauen zwischen dem 50. und dem 69. Lebensjahr. Derzeitig wird ein Screening-Intervall von 24 Monaten für diese Frauen empfohlen. Bisher ist eine evidenzbasierte Mortalitätsreduktion der Mammographie-Screenings für jüngere Frauen nicht nachgewiesen worden (Jackisch et al. 2004). Es muss daher nach weiteren Ursachen geforscht werden, die diese stetige Steigerung der Inzidenz erklären.

Seit Mitte des 20. Jahrhunderts nimmt der Prozentsatz der Frauen in der Arbeitswelt stetig zu, so dass man hier neben den zivilisatorisch bedingten Veränderungen der Umwelt und des Konsumverhaltens arbeits- und berufsspezifische Ursachen für die Entstehung des Brustkrebses vermutet. Weltweit ist in den letzten zehn bis 20 Jahren eine Vielzahl von Studien mit kontroversen Ergebnissen in der Fachliteratur publiziert worden, die die Rolle dieser neuen Faktoren zu klären versuchen. Wir führten daher eine Fall-Kontroll-Studie zur Untersuchung arbeits- und umweltbedingter chemischer und physikalischer Faktoren für die Entstehung eines Brustkrebses durch.

Im ersten Teil dieser Arbeit, die sich ausschließlich mit der Hypothese einer chemischen Verursachung befasst, erfolgt die Darstellung des heutigen Standes der Forschungsergebnisse zum Brustkrebs. Es werden Hypothesen zur Entstehung des Brustkrebses und die publizierte Literatur vorgestellt. Im zweiten Teil der Arbeit werden dann die Methodik und die Ergebnisse dieser Fall-Kontroll-Studie dargestellt. Im dritten Teil dieser Arbeit werden schließlich die Ergebnisse dieser Studie diskutiert und zu den bekannten internationalen Forschungsergebnissen in der Literatur ins Verhältnis gesetzt. Die Arbeit wird anhand der Kriterien für Qualität und Kausalität von Sir Austin Bradford Hill analysiert. Die Methodik der Arbeit

wird auf systematische Fehler und Verzerrungen untersucht. Zum Schluss wird eine Zusammenfassung der Arbeit gezogen, und es wird ein Ausblick auf die künftig zu erwartenden Ergebnisse der Forschung unternommen.

Teil I
Chemische Faktoren des Brustkrebses:
Ein Überblick

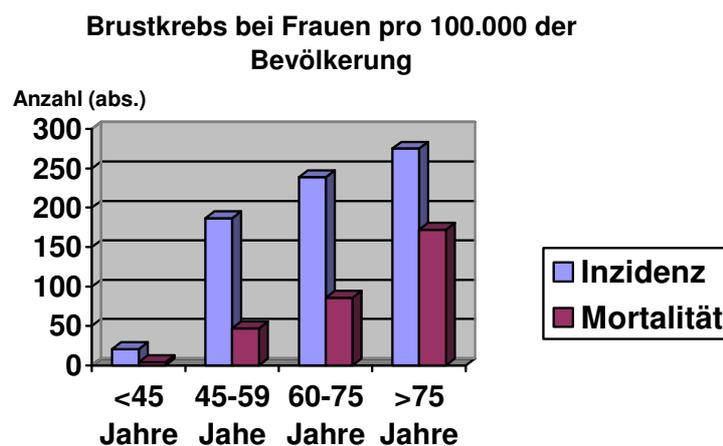
1. Über den Brustkrebs

In Deutschland ist der Brustkrebs nach Schätzungen des Robert Koch Institutes mit 47.500 Neuerkrankungen im Jahr die häufigste Krebserkrankung bei der Frau. Dies entspricht etwa 24,4 Prozent aller Krebserkrankungen der Frau (Schätzungen des Robert Koch Institutes, „Die Weibliche Brustdrüse“, www.rki.de/GBE/KREBS/). Ein Drittel aller Frauen mit Brustkrebs ist bei der Diagnosestellung jünger als 60 Jahre alt. Das mittlere Erkrankungsalter liegt um 63 Jahre. Dabei nimmt die Häufigkeit an Brustkrebserkrankungen bis zum 40. Lebensjahr zu, flacht zunächst zwischen 40 und 50 Jahren etwas ab, um nach der Menopause bis zum Erkrankungsgipfel um 70 bis 75 Jahren wieder zuzunehmen. Nach dem 75. Lebensjahr nimmt die Inzidenz für Brustkrebs wieder ab. Somit ist das Alter der wichtigste Risikofaktor für den Brustkrebs.

Der Brustkrebs ist bei den Frauen in einem Alter zwischen 35 und 55 Jahren die häufigste Todesursache (Kaufmann, 2006, www.brust-bewusst.de/basis.html).

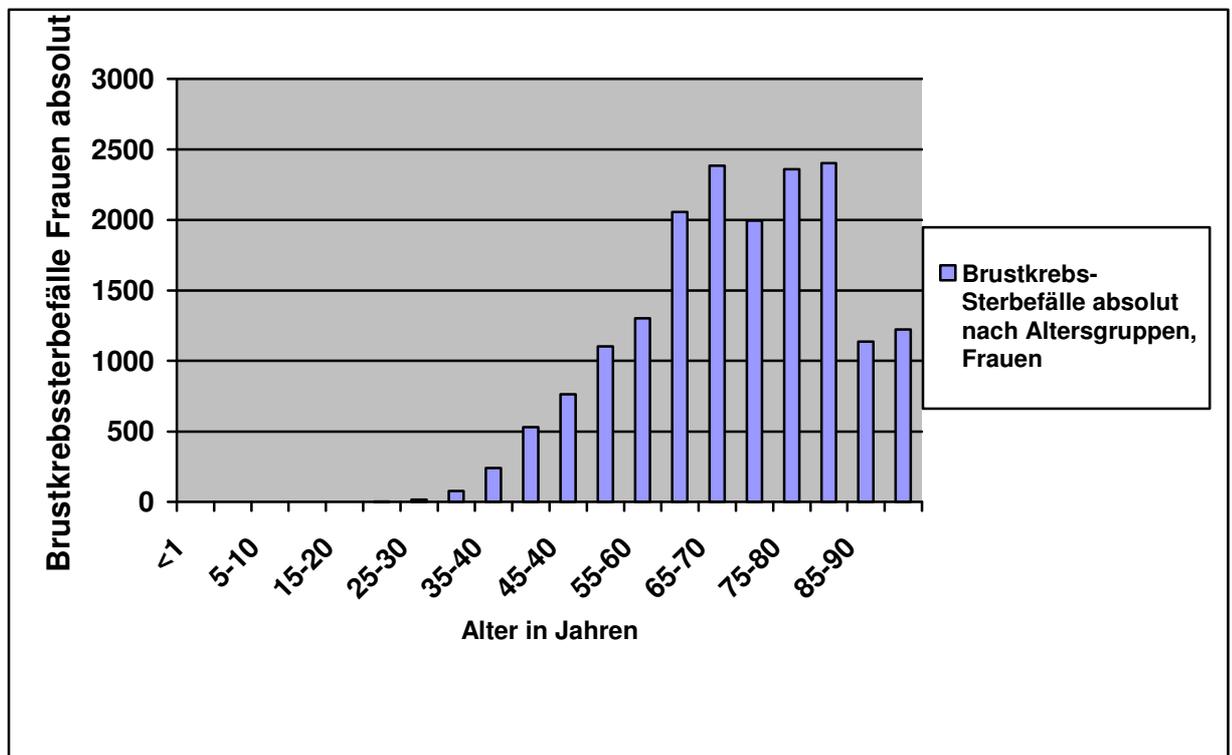
Die Tabelle I zeigt die Schätzung des Robert Koch Institutes für die Inzidenz und Mortalität an Brustkrebs pro 100.000 für das Jahr 2000 nach Altersgruppen (www.rki.de/servlet/Altersverteilung2005).

Tabelle I: Inzidenz und Mortalität für Brustkrebs bei Frauen in Deutschland für das Jahr 2000, nach Altersgruppen. Quelle: Robert Koch Institut, 2005



Im europäischen Vergleich liegt die Brustkrebssterblichkeitsrate in Deutschland im mittleren Drittel. In den nordeuropäischen Ländern wie Dänemark und Schweden ist die Erkrankungswahrscheinlichkeit deutlich höher, in südeuropäischen Ländern wie Griechenland, Portugal und Spanien deutlich niedriger als in Deutschland. Im Bundesland Saarland und in der ehemaligen DDR, wo ein Melderegister über längere Zeiträume existiert, nahm von den siebziger bis Ende der achtziger Jahre die Brustkrebsinzidenz stetig zu. In den neunziger Jahren gab es die Tendenz zum erneuten Sinken der Brustkrebsinzidenz, es ist jedoch noch unklar, ob die Ergebnisse zur Brustkrebsinzidenz von der Umstellung der ICD-Kodierung beeinflusst wurden. Die Mortalität an Brustkrebs ist in Deutschland im Gegensatz zu anderen Ländern wie den USA oder Großbritannien nicht rückläufig (Kaufmann et al. 2000). Die Tabelle II zeigt die Verteilung der Brustkrebssterbefälle in Deutschland im Jahr 2004, aufgeschlüsselt nach Alterskategorien von fünf Jahren.

Tabelle II: Brustkrebs-Sterbefälle bei Frauen nach Altersgruppen in Deutschland im Jahr 2004, Quelle Statistisches Bundesamt 2005



In der Diagnostik und Therapie des Brustkrebses wurden in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte erzielt. Es wird intensiv nach prädiktiven Faktoren für eine histologische Komplettremission gesucht. Der Steroidhormonrezeptorstatus scheint sich als solcher prädiktiver Faktor herauszukristallisieren (Kaufmann et al. 2003). Der Nodalstatus ist der wichtigste prognostische Faktor (Kaufmann und Scharl 1999). Die Biopsie des „Sentinel Node“ nimmt eine immer wichtigere Rolle für das Ausmaß der Operation an. Eine zunehmende Rolle im Sinne eines prädiktiven Faktors spielen in letzter Zeit auch Daten über das Ansprechen auf endokrine Therapien oder Chemotherapien sowie die Dauer bis zur Tumorverkleinerung nach solch einer Therapie. Die primär systemische Therapie (PST) ist eine Standardtherapie beim inoperablen Mammakarzinom Stadium IIIA/IIIB oder T3/T4 geworden, sie ist eine Alternative zur adjuvanten postoperativen Chemotherapie (von Minckwitz et al. 2002). Die PST hat den Vorteil eines „in vivo“-Chemosensitivitätstestes: Nach nur zwei Zyklen kann bei manchen Therapieschemata ein Erfolg anhand der Abnahme der Tumorfläche abgeschätzt werden (von Minckwitz 2003). Eine histologische Komplettremission wird im Falle eines schnellen Ansprechens auf die Chemotherapie deutlich häufiger beobachtet, als wenn das schnelle Ansprechen auf eine Chemotherapie fehlt (17 Prozent vs. drei Prozent histologische Komplettremissionen). Auf diese Weise kann das Ansprechen nachfolgender Therapien abgeschätzt werden, nachfolgende Therapieschemata können besser geplant werden. Die Tumorgroße wurde als statistisch signifikanter Prognosefaktor für das Gesamtüberleben sowohl bei nodal positiven wie nodal negativen Frauen nachgewiesen.

Eine erhöhte Exposition an endogenen Hormonen soll das Brustkrebsrisiko erhöhen. Umweltgifte wie Biozide, die zum Teil wie exogene Hormone wirken können, aber auch Lösemittel und Haarfärbemittel, stehen in dem Verdacht, für einen Teil der Brustkrebsfälle verantwortlich zu sein. Im Folgenden sollen endogene und exogene hormonelle Risikofaktoren eines Brustkrebses besprochen werden.

Risikofaktoren für den Brustkrebs

Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung des Brustkrebses ist das Alter. 70 Prozent aller Frauen mit einer Brustkrebserkrankung sind älter als 50 Jahre bei der Diagnosestellung.

Das Geschlecht ist ein zweiter wichtiger Faktor: Der prozentuale Anteil der Männer an allen Brustkrebspatienten beträgt lediglich 0,6 Prozent. Daher wird der Brustkrebs beim Mann in dieser Arbeit nicht mit berücksichtigt.

Eine genetische Prädisposition wird für drei bis fünf Prozent der Mammakarzinome verantwortlich gemacht (Kaufmann et al. 2002). Frauen mit einer nahen leiblichen Verwandten mit Brustkrebs haben ein bis zu zweifach erhöhtes Risiko gegenüber Frauen ohne diese Erkrankung in der Familie, Brustkrebs zu entwickeln. Frauen mit einer prämenopausalen beidseitigen Mammakarzinomerkran-
kung der Mutter haben sogar das neunfache Risiko, selber Brustkrebs zu entwickeln. Zu bemerken ist hierbei auch, dass Frauen mit nahen leiblichen Verwandten mit Brustkrebs in der Familie durch bekannte Faktoren aus dem Fortpflanzungsverhalten, wie zum Beispiel der Anzahl an Geburten oder von vollendeten Schwangerschaften, in gleichem Maße geschützt zu sein scheinen wie die Frauen ohne eine Brustkrebserkrankung in der Familiengeschichte (Olson und Bladstrom 2002). Von allen erblichen Karzinomen sind 30 bis 40 Prozent mit den Genen Breast-Cancer-1 (BRCA-1) und Breast-Cancer-2 (BRCA-2) assoziiert. Bei diesen Frauen kann eine prophylaktische Ovariectomie und Mastektomie das Risiko, Brustkrebs zu entwickeln, um 90 Prozent reduzieren (Kaufmann und Jonat 1995).

Dem Wandel im Fortpflanzungs- und Konsumverhalten wird auch eine hohe Bedeutung bei der Entstehung des Brustkrebses zugeschrieben: Mit dem zivilisatorischen Fortschritt haben immer mehr Frauen in immer jüngerem Alter ihre Menarche, und immer mehr Frauen erreichen immer später die Menopause. Je jünger eine Frau beim Eintritt der Menarche ist, desto höher ist ihr Risiko, Brustkrebs zu entwickeln. Das Risiko für das Mammakarzinom fällt bei jeweils zwei Jahre späterem Eintritt der Menarche um je zehn Prozent (Brinton et al. 1998). Man vermutet, dass durch den frühen Eintritt einer regelmäßigen Periode mit Eisprüngen, also der Exposition des jungen Körpers an hormonellen Einflüssen, die Gesamtle-

benszeitöstrogeneinwirkung erhöht ist. Darüber hinaus wurde in mehreren Studien gezeigt, dass bei Frauen mit einer frühen Menarche die Östrogenwerte für mehrere Jahre erhöht sind (MacMahon et al. 1982, Apter et al. 1989). Für die Menopause hingegen gilt, je später der Eintritt, desto kleiner ist das Risiko, ein Mammakarzinom zu entwickeln: Pro fünf Jahre späteren Eintritt sinkt das Risiko um 17 Prozent (Kelsey et al. 1993).

Das Stillen von Kindern scheint dagegen das Risiko, in der Prämenopause einen Brustkrebs zu entwickeln, zu verringern (United Kingdom National Case-Control Study Group 1993, Enger et al. 1997, Newcomb et al. 1999, Chang-Claude et al. 2000, Zheng et al. 2000, Lee et al. 2003, Tessaro et al. 2003 und Oran et al. 2004). Doch gibt es auch einige Publikationen, die keinen Zusammenhang zwischen dem Stillen und Brustkrebs sehen (Michels et al. 1996, Newcomb et al. 1997). Die Zahl der Kinder, die gestillt wurden, scheint keinen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko zu nehmen (Enger et al. 1994). MacMahon et al. (1970) fanden nach der Analyse von internationalen Studien, dass das Stillen kein unabhängiger Faktor sei, sondern dass das Alter bei der ersten Geburt und die Anzahl Schwangerschaften das Brustkrebsrisiko mindern würden.

Die abnehmende Zahl an Schwangerschaften, insbesondere Kinderlosigkeit, und ein hohes Alter bei der ersten Entbindung erhöhen das Risiko, Brustkrebs zu entwickeln. Eine mögliche Erklärung hierfür sei die erhöhte Vaskularisation der Brust bei kinderlosen Frauen: Simpson et al. (2002) haben herausgefunden, dass nach jeder Geburt die Brustvaskularisation auf ein Maß wie vor der Schwangerschaft zurückgesetzt wurde, bei kinderlosen Frauen hingegen die Vaskularisation der Brust im Laufe des Lebens stetig zunimmt.

Die Wirkung der Hormonersatztherapie (HRT) wird zum Teil noch kontrovers diskutiert, insbesondere seit den Publikationen der Ergebnisse der „Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)“, der Publikation der Ergebnisse der „Million Women Study“ (Beral et al. 2003) und der „Women`s Health Initiative“ (WHI) Studie (Rossouw et al. 2002, Rowan et al. 2003, Anderson et al. 2004, Stefanick et al. 2006). In der HERS Studie wurden 2.763 Frauen in der Postmenopause mit einer koronaren Herzkrankheit untersucht. In der Anfangsphase einer HRT wurde ein Anstieg des kardio-vasculären Risikos beobachtet, das

Risiko fiel aber im Verlauf der Studie mit der Dauer der Einnahme wieder ab. Zur Klärung dieses Trends wurden in einer „follow-up-Studie“, der Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II), 2.321 der Frauen aus der HERS Studie weiter beobachtet. Ein protektiver Effekt einer HRT bezüglich des kardio-vaskulären Risikos konnte in der HERS II Studie nach einer Beobachtungszeit von 6,8 Jahren nicht gesehen werden (Grady et al. 2002). Beral et al. (2003) fanden in der Million Women Study (MWS) ein erhöhtes Relativen Risiko (RR) von 1,66 (95% CI 1,58-1,75) für Frauen, die aktuell unter einer Hormonersatztherapie standen, gegenüber Frauen, die nie eine Hormonersatztherapie durchgeführt hatten, jedoch kein signifikant erhöhtes Risiko für Brustkrebs bei Frauen, die jemals eine Hormonersatztherapie gehabt haben. Das Risiko für Brustkrebs war bei den Frauen, die nur mit Östrogen behandelt wurden, mit einem RR von 1,30 (95% CI 1,21-1,40) gegenüber Frauen, die mit einer Östrogen/Gestagen-Kombinationstherapie behandelt wurden, mit einem RR von 2,00 (95% CI 1,88-2,12) deutlich niedriger.

In der prospektiven Studie der WHI, deren Studiendesign 1998 publiziert wurde, erhielten 8.506 US amerikanische Frauen ein Kombinationspräparat mit Östrogen/Gestagen (0,625 mg konjugierte equine Östrogene [CEE] + 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat [MPA]) und 8.102 US amerikanische Frauen ein Placebo. Die Studie war für eine Dauer von achteinhalb Jahren Beobachtungszeitraum geplant, wurde jedoch wegen des Überwiegens der negativen Wirkungen mit einer erhöhten Hazard Ratio (HR) für Brustkrebs von 1,26 (95% CI 1,00-1,59), für Myokardinfarkte, für den Herztod, für Lungenembolien, für die tiefe Beinvenenthrombose und für Schlaganfälle im Vergleich zu den positiven Effekten mit erniedrigten Raten für das kolorektale Karzinom, für das Endometriumkarzinom und für osteoporotische Knochenbrüche vorzeitig nach fünf Jahren im Februar 2002 abgebrochen. Die Ergebnisse der Erstpublikation lösten eine intensive Diskussion zur Hormonersatztherapie aus: Da die Frauen im Durchschnitt 70 Jahre alt, 45 Prozent adipös, zur Hälfte Raucherinnen waren und 22 Prozent in der Vorgeschichte kardiale oder metabolische Risikofaktoren hatten, ist dieses Ergebnis auf ein jüngeres, „gesundes Kollektiv“ nicht ohne Einschränkung übertragbar.

In einer zweiten WHI Publikation (Anderson et al. 2004) wird für einen Unterarm der Studie, bei dem reines Östrogen (CEE) gegeben wurde, ein erniedrigtes Risiko für das kardio-vaskuläre Risiko und für Brustkrebs bei Frauen in der Postmenopause berichtet. Dennoch wurde dieser Arm der Studie nach einer Dauer von 6,8 Jahren ebenfalls vorzeitig beendet, da die Hazard Ratio für einen Hirninsult mit 1,39 deutlich erhöht war. Doch wird auch diese Entscheidung von vielen Forschern kritisiert da - wie Mueck et al. (2004) beschreiben - das eigentlich relevante Abbruchkriterium „absolute excess risk“ nicht erfüllt war, das Brustkrebsrisiko um 23 Prozent erniedrigt war und das Herzinfarktrisiko zu keinem Zeitpunkt erhöht war.

Im April 2006 wurden schließlich die endgültigen Daten der Berechnungen aus der WHI Studie von Stefanick et al. (2006) publiziert: An dem reinen Östrogen-Arm der Studie waren 10.739 Frauen mit einer Hysterektomie, die zwischen 50 und 79 Jahre alt waren, beteiligt. 5.310 Frauen erhielten ein CEE, 5.429 Frauen ein Placebo. Von den Frauen, die CEE alleine erhalten haben, entwickelten 104 Frauen Brustkrebs, von den Frauen, die Placebo erhalten haben, 133 Frauen. Die Frauen, die CEE alleine eingenommen hatten, haben demnach ein statistisch nicht signifikant erniedrigtes Risiko von 23 Prozent, Brustkrebs zu entwickeln. Im Gegensatz hierzu haben Frauen, die nicht hysterektomiert waren und ein Östrogen plus ein Gestagen erhalten haben, nach vier Jahren Einnahmezeit ein erhöhtes Risiko, Brustkrebs zu entwickeln. Die IARC hat im Juni 2005 die kombinierte Hormontherapie in der Menopause als karzinogen eingestuft. Beim Beginn einer Hormonersatztherapie müssen also mehrere Faktoren berücksichtigt werden (Kuhl und Loch 2004): Die Indikation (klimakterische Beschwerden, Zyklusstörungen in der Perimenopause, zur Behandlung unregelmäßiger Blutungen auch in der Postmenopause) muss gegeben sein. Die Kontraindikationen (z.B. östrogenabhängige maligne Tumoren, unklare vaginale Blutungen, eine unbehandelte Endometriumhyperplasie, aktuelle oder frühere Beinvenenthrombosen, Herzinfarkte, Angina pectoris und die Porphyria cutanea tarda [absolute Kontraindikation]) müssen berücksichtigt werden. Das Therapieregime und die Behandlungsdauer richten sich aber auch nach dem Status der Menopause (Prä-, Peri, Post-Menopause), nach dem Gewicht und nach den aktuellen Erkrankungen (z. B. eine

unbehandelte arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus oder Lebererkrankungen mit abnormalen Leberwerten). Die Applikationsform (transdermale versus orale Hormontherapie) muss ebenso nach den o.g. Indikationen und Risiken gewählt werden (Modena et al. 2005). Die Odds Ratio (OR) für eine Thrombose zum Beispiel beträgt laut Scarabin et al. (2003) bei einer transdermalen Applikation 0,9 und bei einer oralen Gabe OR 3,5.

Die Wirkung der hormonellen Verhütung wird ebenfalls kontrovers diskutiert. In der Studie der „United Kingdom National Case-Control Study Group“ (1989) wurde von einem erhöhten Relativen Risiko von 1,43 bei einer Einnahmedauer von oralen Kontrazeptiva von 49-96 Monaten beziehungsweise von 1,74 bei einer Einnahmedauer von über 97 Monaten berichtet. Die „Collaborative Group on Hormonal Factors of Breast Cancer“ errechnete 1996 ein RR von 1,24, Brustkrebs zu entwickeln für Frauen, die aktuell die Antibabypille benutzten, jedoch keine erhöhten Brustkrebsraten bei einer zehn Jahre zurückliegenden chemischen Verhütung. Weiterhin wurden bei Frauen, die orale Kontrazeptiva jemals benutzt haben und Brustkrebs entwickelt haben, gegenüber Frauen, die niemals orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, deutlich weniger fortgeschrittene Stadien des Brustkrebses festgestellt. Newcomer et al. (2003) fanden für eine aktuelle Einnahme von oralen Kontrazeptiva eine OR von 2,6 (95% CI 1,0-7,1) für das lobuläre Mammakarzinom und eine nicht signifikante OR von 1,2 (95% CI 0,8-1,9) für das duktales Mammakarzinom. Claus et al. (2003) fanden kein erhöhtes Risiko für ein duktales Mammakarzinom bei Frauen, die jemals orale Verhütungsmittel benutzt haben. Die Autoren fanden auch kein erhöhtes Risiko für Frauen, bei denen die letzte Einnahme von oralen Verhütungsmitteln länger zurücklag, fürs Alter bei der ersten Benutzung oder für die Einnahmedauer.

Diätetische Faktoren, insbesondere ein hoher Fleischkonsum und eine hohe Fettaufnahme, sowie zu wenig Bewegung werden als risikoreich angesehen (Franceschi et al. 1996). Hier sind insbesondere Frauen mit einem hohen „Body Mass Index“ (BMI) betroffen (van den Brandt et al. 1996). Neuere Studien zeigen, dass der prozentuale Fettanteil noch besser als der weit verbreitete BMI mit dem Risiko für Brustkrebs korreliert (Lahmann et al. 2003).

Der Konsum von Olivenöl senkt hingegen signifikant das Risiko für ein Mammakarzinom (Trichopoulou et al. 1995). Ein erhöhter Alkoholkonsum soll den Brustkrebs fördern (van den Brandt et al. 1995, Bowlin et al. 1997), aber es gibt auch Studien zur protektiven Wirkung von Phytoöstrogenen in Wein und Trauben (Gehm et al. 1997). Der erhöhte Nikotinkonsum wird nur in wenigen Studien als brustkrebsfördernd angesehen (Morabia et al. 1996, Bennicke et al. 1995), in anderen Studien wird kein Zusammenhang zu Brustkrebs oder ein leicht protektiver Effekt gesehen (Hamajima et al. 2002).

Die Einnahme von Folsäure scheint das Risiko für den Östrogen-Rezeptor (ÖR)-negativen Brustkrebs, nicht aber für den Östrogen-Rezeptor-positiven Brustkrebs zu senken (Zhang et al. 2005).

Niederfrequente elektromagnetische Felder (EMF) sowie radioaktive Strahlung erhöhen das Mammakarzinomrisiko ebenfalls. Eine Studie in Schweden bei Frauen, die im Umkreis von 300m zu Hochspannungsleitungen lebten, zeigte unter der Berücksichtigung möglicher EMF-Exposition am Arbeitsplatz ein nicht signifikant erhöhtes Risiko, Brustkrebs zu entwickeln (Forssen et al. 2000). Das National Institute of Environmental Health Studies (NIEHS) hat 1998 niederfrequente elektromagnetische Felder bis 100 Hertz als möglicherweise humankarzinogen eingestuft (Erren et al. 1999). Bartsch et al. (2000) stellten tierexperimentelle Daten vor, wonach die chirurgische Entfernung der Epiphyse zu einer Stimulierung des Tumorwachstums führte. Die Gabe von Epiphysenextrakten hingegen hat das Krebszellwachstum gehemmt. So ist es denkbar, dass über die Störung des Melatoninhaushaltes durch EMF Brustkrebszellen zur Proliferation angeregt werden.

Diese Faktoren erklären jedoch nicht in ausreichendem Maße die starke Zunahme der Inzidenz für Brustkrebs in den westlichen Industrienationen. Für viele Frauen treffen die oben beschriebenen Faktoren nicht zu.

Daher sollen im Folgenden chemische Faktoren eines Brustkrebses erläutert und untersucht werden.

2. Chemische Ursachenfaktoren

Bis heute ist eine Vielzahl von chemischen Stoffen bekannt geworden, die Krebs verursachen. Schon seit längerer Zeit sind nun auch Hypothesen aufgestellt worden, dass chemische Stoffe für die starke Zunahme des Brustkrebses in den letzten 50 Jahren verantwortlich sind. Zu diesen Stoffen gehören unter anderen Lösemittel in reiner Form und als Bestandteil von Gemischen bzw. Farben, Biozide und Haarfärbemittel. Sie werden im weiteren Verlauf dieser Arbeit genauer genannt und näher beschrieben.

Diese Stoffe gelangen nach industrieller Produktion in die Umwelt, wo sie kumulieren können, und geraten über die Atmung, die Haut oder die Nahrungskette in den Körper von Menschen. Außerdem haben einzelne Berufsgruppen am Arbeitsplatz direkten Kontakt zu diesen Substanzen oder Gemischen. Diese Chemikalien sind meist lipophile Stoffe, die nach dem bekannten Kompartiment-Verteilungsmuster im Fettgewebe kumulieren und so eine höhere Konzentration als im Blut erreichen können. In hohen Konzentrationen und bei langer Einwirkdauer können diese Stoffe Brustkrebs verursachen, so eine Hypothese. Die spezifische Wirkung dieser chemischen Substanzen auf das Brustgewebe soll auf dem Aufbau der Brustdrüse selber beruhen. Da das Brustgewebe viel Fettgewebe enthält, können sich hier auch besonders hohe Konzentrationen der schädigenden lipophilen Chemikalien ansammeln. Eine Vielzahl dieser Stoffe hat elektrophile Eigenschaften, so dass die Möglichkeit besteht, dass sie an brustspezifische Proteine binden und so hauptsächlich in der Brustdrüse ihren schädigenden Einfluss ausüben. Zu bemerken ist auch, dass etwa 70 Prozent der Brustkrebse vom Gangsystem aus entstehen (Berg und Hutter 1995).

Eine Hypothese (Labrèche und Goldberg 1997) besagt, dass die Chemikalien, insbesondere Lösemittel, aus dem Fettgewebe in die von den apokrinen Drüsen abgesonderten Flüssigkeiten bzw. in Zeiten der Laktation in die Muttermilch gelangen. Es konnte gezeigt werden, dass kolostrumähnliche Flüssigkeiten ständig, also auch in der nicht laktierenden Brust, produziert und wieder resorbiert werden (Petrakis 1977). Sie unterliegen also einem physiologischen Recyclingkreislauf, so dass die in ihnen enthaltenen chemischen Stoffe genügend Zeit haben, schädi-

gende Einflüsse auf die Zellen ausüben zu können (Dunnick et al. 1995). Für diese Theorie spricht, dass diese Stoffe in tier- und zellexperimentellen Studien als schädigend nachgewiesen wurden (Kang et al. 1996) und in biochemischen Untersuchungen des Brustdrüsengewebes, des Blutes und der Muttermilch (Falck et al. 1992, Wolff et al. 1993) nachgewiesen werden konnten.

Eine weitere Theorie macht Stoffe mit östrogenähnlicher Wirkung, so genannte Xenoöstrogene (griechisch xenos = fremd), für einen Teil der Brustkrebse verantwortlich. Eine frühe Menarche und ein später Eintritt in die Menopause bedeuten einen längeren Gesamtlebenszeitöstrogeneinfluss. Die in der Anamnese der Mammakarzinom-Patientinnen häufig auftretende Zykluslabilität bzw. der häufige monophasische Zyklusablauf sollen einen ungünstigen kontinuierlichen Östrogeneinfluss ermöglichen. Es wird postuliert, dass Xenoöstrogene den Östrogeneinfluss verstärken können und den Lebenszeitöstrogeneinfluss erhöhen (Davis et al. 1993).

In den folgenden Kapiteln sollen die Stoffe/Stoffklassen im Einzelnen betrachtet, ihre Wirkungsmechanismen dargestellt werden, und anschließend soll eine theoretische Einordnung dieser Stoffe/Stoffklassen erfolgen.

2.1 Lösemittel und Farben

Lösemittel werden in der Regel, wie der Name schon sagt, als selbstständige Stoffe zum Lösen anderer verwendet, können aber auch in anderen Verbindungen, zum Beispiel in Farben, vorkommen. Die meisten Lösemittel sind stark flüchtig, lipophil und haben daher die Eigenschaft, eine große Anzahl von Substanzen zu lösen. Der Hauptaufnahmeweg ist die Atmung, aber sie können auch aus der Nahrung oder durch die Haut aufgenommen werden. Ihre Aufnahme in den menschlichen Körper ist hauptsächlich durch den stoffspezifischen Lösemittelkoeffizienten für Blut/Luft und Fett/Blut bestimmt. Alkohole und Ketone haben einen Blut/Luft-Koeffizienten um 100 und einen Fett/Blut-Koeffizienten nahe eins, aromatische Lösemittel (z.B. Styrol, Toluol, Xylol, Benzol) und halogenierte Lösemittel (z.B. Trichlorethylen, Perchlorethylen, Methylenchlorid) haben einen um Größenordnungen höheren Fett/Blut-Koeffizienten als Blut/Luft-Koeffizienten.

Dies bedeutet, dass die ersten leicht aus der Umgebungsluft aufgenommen werden, aber schlecht kumulieren, die letzten schwer aufgenommen werden, jedoch einmal im Organismus, gut kumulieren und kaum eliminiert werden. Manche Lösemittel oder deren Metabolite gelangen teilweise unverändert ins Brustgewebe, das durch den hohen Fettgewebsanteil ein guter Speicher für diese Stoffe ist. Weiterhin wurden viele Lösemittel in deutlich höheren Konzentrationen in der Muttermilch als im Blut gefunden (Wolff et al. 1983).

Das Brustgewebe besitzt durch das Fehlen bestimmter Enzyme, z.B. von Hydroxylasen, nur begrenzte Möglichkeiten, einen Teil dieser Stoffe zu entgiften (Dao 1969), so dass die Lösemittel über einen Recyclingkreislauf ihre schädigenden Wirkungen lange Zeit ausüben können. Einer Hypothese von Labrèche und Goldberg (1997) nach können die Lösemittel so genotoxisch und zytotoxisch auf die Zellen und somit potentiell karzinogen wirken. Hierfür spreche auch die Beobachtung, dass viele der Lösemittel und deren Metabolite karzinogene Eigenschaften haben und dass der größere Anteil der Brustkrebse vom Gangsystem ausgeht.

Halogenierte Lösemittel werden durch das Cytochrom-P-450 System metabolisch aktiviert. Die hierdurch gebildeten Radikale können mit ungesättigten Fettsäuren reagieren und so Epoxide bilden. Epoxide und freie Radikale sind elektrophil und binden kovalent an unterschiedliche Proteine, so dass sie auf diese Art und Weise toxisch, mutagen und karzinogen wirken können. Eine weitere Hypothese (Davis et al. 1993) erklärt die karzinogene Wirkung von Lösemitteln über ihre östrogen-imitierende Fähigkeit.

Es gibt bisher noch keine Studie, die bestimmt hat, welcher Anteil an Lösemitteln in der Brust bioaktiviert bzw. nicht entgiftet wird. Es gibt auch keine Studie, die das Vorkommen von Epoxiden in der Brustdrüse bei der Frau gemessen hätte. Bisher basieren die o.g. Hypothesen auf tierexperimentellen und epidemiologischen Ergebnissen. Shannon et al. (1988) fanden bei Frauen, die länger als fünf Jahre in der Glühlampenproduktion gearbeitet haben, ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs. Cantor et al. (1995) fanden in einer Hypothesen generierenden Studie mittels einer Job-Exposure-Matrix (JEM) Hinweise für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die mit Lösemitteln wie Styrol und Methylenchlorid gearbeitet

haben. Wennborg et al. (2001) fanden eine erhöhte Standardisierte-Inzidenz-Rate (SIR) bei Laborarbeiterinnen in Schweden.

Trichlorethylen ist ein Lösemittel, das beim Menschen karzinogen wirkt. Blair et al. (1998) fanden bei Angestellten in der Flugzeugindustrie, die mit Trichlorethylen gearbeitet haben, ein erhöhtes RR von 1,8 für Brustkrebs. Raaschou-Nielsen et al. (2003) fanden hingegen keine erhöhten Risiken für Brustkrebs bei dänischen Arbeiterinnen, die mit Trichlorethylen gearbeitet haben. Tetrachlorethylen (Perchlorethylen, Per) ist ein Lösemittel, das sowohl in der Arbeitswelt als auch in der Umwelt vorkommt. Per gehört zu den chlorierten Kohlenwasserstoffen und wird in der Textilproduktion und in Reinigungen verwendet, kommt jedoch auch im Trinkwasser vor bzw. wird aus vinylhaltigen Wasserrohrleitungen freigesetzt. Aschengrau et al. (1998) berichten über eine nicht signifikant erhöhte Odds Ratio für Brustkrebs bei Perchlorethylen exponierten Frauen, insbesondere in der Gruppe der hoch exponierten Frauen. Da die Fallzahlen mit hoher Perchlorethylenexposition zu gering waren, führten die Autoren eine weitere Studie zu Per und Brustkrebs durch. Die zweite Studie bestätigt die in der ersten Studie gefundenen Ergebnisse: die Autoren fanden ein leicht bis moderat erhöhtes Risiko für Brustkrebs bei den mit Per exponierten Frauen (Aschengrau et al. 2003).

Die Inzidenz von Brustkrebs ist in China deutlich niedriger als in den westlichen Industrienationen. Dort fand eine Forschergruppe um Petralia et al. (1998) aber auch Hinweise auf ein erhöhtes Vorkommen von Brustkrebs bei Frauen, die in Berufen mit hoher Lösemittelexposition gearbeitet haben.

Die Latenzperiode nach der Exposition und die Expositionsdauer scheinen laut Hansen (1999) ebenfalls eine wichtige Rolle zu spielen. Die Autoren fanden bei Frauen, die in Berufen mit Lösemittelexposition über zehn Jahre lang gearbeitet haben, 15 Jahre nach Beendigung des Berufes eine erhöhte OR für Brustkrebs.

Andere Studien (Chang et al. 2003 und Chang et al. 2005) fanden keine erhöhte Standardisierte Mortalitäts Ratio (SMR) bei mit organischen Lösemitteln exponierten Frauen.

Die bisher durchgeführten Studien erlauben keine klare Aussage, in welchem Ausmaß und auf welche Weise Lösemittel einen Brustkrebs verursachen können. Im Rahmen dieser Studie soll daher die Hypothese überprüft werden, dass mit

Lösemitteln und Farben exponierte Frauen ein höheres Risiko haben, einen Brustkrebs zu entwickeln.

Die Tabelle III fasst Literaturhinweise zu Lösemitteln und Brustkrebs zusammen.

Tabelle III: Literaturhinweise zu Lösemitteln und dem Risiko für Brustkrebs

Autor	Studientyp	Exposition	Risiko (95% CI)
Shannon et al. 1988	Kohortenstudie mit 8 Fällen statt 2,67 erwarteten	Frauen in einer Glühlampenfabrik (Methylenchlorid)	SMbR 3,2 (1,1-7,5)
Cantor et al. 1995	Mortalitätsstudie mit 33.509 Exponierten und 117.794 Kontrollen	Styrol, Methylenchlorid	MOR 1,4(0,9-2,3)
Labrèche und Goldberg 1997	Übersichtsarbeit	Hypothese zu Lösemitteln und der Brustkrebsentstehung	-
Blair et al. 1998	Retrospektive Kohortenstudie	Trichlorethylen	RR 1,8 für Brustkrebs (nicht signifikant)
Aschengrau et al. 1998	Fall-Kontroll-Studie mit 258 Fällen und 686 Kontrollen	Perchlorethylen	nicht signifikant erhöhte OR
Hansen 1999	Fall-Kontroll-Studie mit 7.802 Fällen mit Brustkrebs (20-55 J.)	Berufe mit organischen Lösemitteln	OR 1,35-2,40 je nach Beruf
Petralia et al. 1999	Fall-Kontroll-Studie 301 Fälle und 316 Kontrollen	Berufe mit Exposition für Benzol JEM	Erhöhtes Risiko für Benzol
Wennborg et al. 2001	3.277 Laborarbeiterinnen und 2.011 Kontrollen	Organische Lösemittel bei Laborarbeiterinnen	Leicht erhöhte SIR für Brustkrebs
Aschengrau et al. 2003	Fall-Kontroll-Studie mit 672 Fällen und 616 Kontrollen	Perchlorethylen	OR 1,5-1,9 für Frauen mit Exposition >75% Perzentile, OR 1,3-1,9 für Frauen mit Exposition >90% Perzentile
Chang et al. 2003	Mortalitätsuntersuchung bei 86.868 Arbeitern und Arbeiterinnen	Chlorierte organische Lösemittel	Keine erhöhte SMR
Chang et al. 2005	Nachuntersuchung zu Chang 2003	Trichlorethylen und Perchlorethylen	Grenzwertig signifikante SMR 1,2 (1,0-4,4), aber kein Zusammenhang zu Dauer und Dosis der Exposition

RR=Relatives Risiko; OR=Odds Ratio;MOR=Mortalitäts Odds Ratio; SMR=Standardisierte Mortalitätsrate; SMbR=Standardisierte Morbiditätsrate; SIR= Standardisierte-Inzidenz-Rate; CI=Confidenzintervall; JEM= Job Exposure Matrix

2.2 Pestizide und Holzschutzmittel

Pestizide (vom Lateinischen „pestis“ - die Seuche) sind chemische Stoffe, die zur Bekämpfung von Schädlingen und Unkraut verwendet werden. Zu den Pestiziden gehören die Insektizide und die Herbizide. Holzschutzmittel sind chemische Substanzen zum Schutz von Holz vor Schädlingen und vor Verwitterung. Unter diesen Stoffgruppen befinden sich Stoffe, die im Verdacht stehen, Brustkrebs auslösen zu können.

2.21 Insektizide

Insektizide sind Stoffe zur Bekämpfung von Schädlingen. Sie verhindern Schäden an Pflanzen, Tieren oder Menschen, an Nahrungsmitteln, Vorräten und anderen Materialien. Gleichzeitig sind jedoch viele dieser Stoffe toxisch und krebs-erregend für den Menschen. Die Insektizide kann man nach der Art der Anwendung in Atemgifte, Fraßgifte und Kontaktgifte klassifizieren. Für diese Studie interessanter ist jedoch die Klassifizierung nach Stoffklassen. Die Insektizide werden eingeteilt in natürliche und synthetische Insektizide, die synthetischen ihrerseits in anorganische und organische Insektizide.

Organische Insektizide, zu denen Chlorkohlenwasserstoffe wie Dichlor-diphenyl-trichlor-ethan (DDT) und sein Hauptmetabolit Dichlor-diphenyl-dichlor-ethen (DDE), Aldrin, Dieldrin und Lindan gehören und Phosphorsäureester, sind durch Verwendung in der Landwirtschaft in die Umwelt gelangt.

Die Chlororganika, die im Verdacht stehen, Brustkrebs auszulösen, sind billig in der Produktion. Sie wurden früher in Europa und den USA in der Landwirtschaft eingesetzt und sind in manchen Ländern heute noch im Einsatz.

Die chlorierten Kohlenwasserstoffe lagern sich in die Phospholipidschicht der Nervenmembran ein und blockieren die Öffnung von Na⁺ Kanälen, so dass es zu einer Dauerdepolarisation ohne Wiederherstellung des Ruhepotentials kommt. Dabei sind die Neuronen der Schädlinge 100.000mal empfindlicher als die von Säugetieren und die des Menschen. Chronisch schädigen können sie aber durch ihre Bindung an Rezeptoren. Sie können durch intrazelluläre Bindung an Östro-

gen- und Androgenrezeptoren in den Hormonhaushalt eingreifen und als „endocrine disrupters“ wirken.

Durch die jahrelange Bekämpfung von Schädlingen in der Landwirtschaft sind viele Stoffe der Stoffklasse der Chlororganika wie DDT, Lindan (γ -Hexachlorcyclohexan), Dieldrin, Chlordan, Methoxychlor in die Umwelt gelangt.

γ -Hexachlorcyclohexan (γ -HCH) wurde vorwiegend als Insektizid genutzt und war wegen der insektiziden Wirkung auch Holzschutzmitteln beigemischt. Die früher ebenfalls ausgebrachten Alpha- und Beta-Isomere (α -HCH und β -HCH) hatten fast keine insektizide Wirkung und erwiesen sich als viel schwerer abbaubar: während γ -HCH eine Halbwertszeit von acht bis zehn Tagen hat, hat β -HCH eine Halbwertszeit von dreizehn Jahren. γ -HCH wird über β -HCH metabolisiert und ist so noch viele Jahre im Fettgewebe nachweisbar. In vielen Studien wurden daher, um auf die γ -HCH Belastung Rückschlüsse ziehen zu können, die β -HCH-Konzentrationen im Körper der Frauen untersucht.

In einer Studie untersuchten Mussalo-Rauhamaa et al. (1990) die Konzentrationen von Chlororganika im Fettgewebe von 44 Brustkrebs-Patientinnen und 33 Kontrollen. Sie fanden nach dem Adjustieren der Daten für Alter und Parität eine signifikant erhöhte OR für γ -HCH bei Brustkrebs-Patientinnen von 10,51 (95% CI 2,00-55,26). Für die meisten anderen chlororganischen Stoffe fanden sie keine signifikanten Unterschiede der Konzentrationen. Steinmetz et al. (1996) vermuten eine östrogen-ähnliche Wirkung von γ -HCH auf Brustkrebszellen. In einer hessischen Studie aus Giessen untersuchten Guttes et al. (1998) mittels Gaschromatographie die Konzentrationen an Chlororganika im Gewebe von 45 Brustkrebs-Patientinnen und 20 Kontrollen. Sie fanden niedrigere β -HCH-Konzentrationen, aber höhere DDE-Konzentrationen in Proben von Brustgewebe von Brustkrebs-Patientinnen. γ -HCH und DDD konnten nur vereinzelt nachgewiesen werden. Zou und Matsumura (2003) konnten neben dem tumorproliferierenden Effekt von γ -HCH auch nachweisen, dass γ -HCH zur Transformation der Brustkrebszellen zu maligneren Stadien anregt. Kalantzi et al. (2004) fanden eine ausgeprägte tumorfördernde Wirkung von γ -HCH auch in niedrigen Dosierungen, in denen eine Zytotoxizität nicht gegeben ist, und bestätigten frühere Arbeiten, die eine deutlich

höhere schädigende Wirkung von γ -HCH als von α -HCH oder β -HCH gezeigt haben.

DDT wurde seit 1943 kommerziell produziert und in der Landwirtschaft als Pflanzenschutzmittel eingesetzt, bis es in den frühen siebziger Jahren in den meisten westlichen Industrienationen (in Deutschland seit 1972) wegen der krebsauslösenden, immunsupprimierenden und die Fortpflanzung beeinträchtigenden Wirkung verboten wurde. In vielen Entwicklungsländern wird DDT jedoch heute noch eingesetzt, da es ein wirkungsvoller und billig zu produzierender Stoff ist. Als lipophiler Stoff kumuliert DDT bzw. sein Metabolit DDE im Fettgewebe, so auch in der Brustdrüse, und wird bei einer langen Halbwertszeit nur langsam aus dem Körper eliminiert. Tierexperimentell wurde DDT als karzinogen bei Nagern nachgewiesen. Allerdings konnte in Langzeitstudien mit einer Dauer von 25 Jahren und länger bei Primaten bis heute kein erhöhtes Risiko für Brustkrebs nachgewiesen werden, obwohl diese sehr hohen Dosen an DDT exponiert wurden.

Dennoch gibt es viele Anhaltspunkte, die darauf hinweisen, dass einige Chlororganika Brustkrebs auslösen können. Zum einen wurden viele zu den Chlororganika gehörenden Stoffe wie DDT und sein Hauptmetabolit DDE in der Muttermilch in wesentlich höheren Konzentrationen als im Blut festgestellt, zum anderen konnten Autoren in mehreren Studien (Wassermann et al. 1976, Falck et al. 1992, Wolff et al. 1993) erhöhte Werte für diese Stoffe im Blut von Mammakarzinom-Patientinnen nachweisen. DDT und dessen Metabolit DDE werden eine östrogene Wirkung zugeschrieben, die für das Auslösen von Mammakarzinom verantwortlich gemacht wird (Wolff und Toniolo 1995).

Seit der Mitte der siebziger Jahre wurde eine Vielzahl an epidemiologischen Studien zwecks Klärung des Zusammenhanges zwischen Chlororganika und Brustkrebs durchgeführt. Mehrere Autoren fanden einen positiven Zusammenhang: Wassermann et al. (1976) fanden erhöhte DDT-Werte im Brustfettgewebe. In ihrer Studie haben Falck et al. (1992) die Konzentrationen verschiedener Pestiziden im Brustgewebe von 20 Mammakarzinom- und 20 Kontroll-Frauen verglichen, die sich jeweils bezüglich des Alters entsprachen. Weiterhin wurden Daten bezüglich Größe, Gewicht und Rauchen erhoben und mit berücksichtigt. Weitere Parameter, wie zum Beispiel die Ernährungsgewohnheiten, Reproduktionsfaktoren

und Berufe, wurden nicht erhoben. Die Autoren fanden heraus, dass die durchschnittlichen Konzentrationen an DDE im Brustfettgewebe der Mammakarzinom-Patientinnen um 50-60 Prozent höher waren als die der Kontrollen mit nichtproliferativen fibrozystischen Veränderungen der Brust. Die Ergebnisse für DDE waren signifikant, wenn das Rauchen nicht mit einbezogen wurde. Da das Rauchen für den Brustkrebs nicht als Risikofaktor gilt, sind die Autoren der Meinung, dass DDE als risikoerhöhend für den Brustkrebs angesehen werden kann. In der Studie von Wolff et al. (1993) wurden die Venenblutseren von 58 Brustkrebs-Patientinnen mit denen von 171 Kontrollen bezüglich der Konzentrationen an Chlororganika verglichen. Die Blutseren stammen aus der Women`s Health Study, einer prospektiven Studie zu umweltbedingten und hormonellen Faktoren eines Brustkrebses mit 14.290 Frauen, gesammelt zwischen den Jahren 1985-1991. Erhoben wurden hier auch Confounder wie das Menarchenalter, das Alter bei der ersten Geburt, nahe leibliche Verwandte mit Brustkrebs, der Body Mass Index (BMI) in kg/m², die Stillzeit, der Alkohol- und Zigarettenkonsum und die ethnische Herkunft. Die Autoren fanden ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für DDE. Auch in einer kleinen Studie mit nur fünf Fällen und fünf Kontrollen, die eine neue Nachweismethode für die Chlororganika propagierte, wurde ein positiver Zusammenhang für Chlororganika und Brustkrebs gefunden (Djordjevic et al. 1994).

Dewailly et al. (1994 und 1997) fanden heraus, dass die DDE-Konzentration signifikant höher ist in ÖR-positiven Brustkrebskarzinomen als in ÖR-negativen Tumoren und erwarten aufgrund des DDT-Verbotes 1972 in den USA und Kanada, sowie der langen Latenzzeit von zehn bis 20 Jahren für den Brustkrebs, einen Rückgang der Mammakarzinominzidenz in den nächsten Jahren. Hoyer et al. (1998) fanden für Dieldrin signifikant erhöhte Werte im Serum bei Frauen mit Brustkrebs (OR 2,05; 95% CI 1,17-3,57), jedoch nur nicht signifikant erhöhte Werte für β -HCH und keine erhöhten Werte für DDT und dessen Metabolite. In einer weiteren Studie fanden Hoyer et al. (2000) aufgrund einer zweizeitigen Blutentnahme und Untersuchung auf Chlororganika signifikant erhöhte DDE- und Dieldrinwerte im Serum von an Brustkrebs erkrankten Frauen und empfehlen mehrmalige Untersuchungen (Blutentnahmen) bei der gleichen Studienpopulation

im Verlauf der Zeit. Romieu et al. (2000) fanden insbesondere bei Frauen in der Postmenopause ein erhöhtes Risiko für DDE. Woolcott et al. (2001) fanden ein erhöhtes Risiko für eine Exposition mit Dieldrin und DDE bei Östrogen-Rezeptor-negativen Tumoren und vermuten daher einen anderen brustkrebsauslösenden Wirkungsweg als den östrogenabhängigen. Payne et al. (2001) wiesen eine proliferierende Wirkung von DDT, DDE und γ -HCH auf MCF-7-Brustkrebszellen nach. Bei einer Kombination dieser Stoffe konnte ein additiver Effekt nachgewiesen werden: In der Kombination trat der proliferierende Effekt auf die MCF-7-Brustkrebszellen bereits bei deutlich niedrigeren Konzentrationen der Einzelstoffe im Gemisch auf als bei alleiniger Applikation der Einzelstoffe. Mathur et al. (2002) haben erhöhte Werte für DDE, (α , β und γ)-HCH und Dieldrin im Blut von Brustkrebs-Patientinnen festgestellt. Autoren aus Ägypten (Ahmed et al. 2002) fanden im Serum von Brustkrebs-Patientinnen und von Patientinnen mit benignen Brusterkrankungen gegenüber gesunden Frauen erhöhte DDE-Konzentrationen im Serum vor. Weiterhin fanden sie insgesamt fünfzehnfach höhere Konzentrationen an Chlororganika in den Blutseren der Frauen aus Ägypten als im Serum von Frauen aus Kanada oder den Niederlanden. Charlier et al. (2003) fanden erhöhte DDT-Konzentrationen bei den untersuchten Blutseren von 159 Brustkrebs-Patientinnen im Vergleich zu 250 Kontrollen. Sie fanden jedoch keine Unterschiede in der DDT-Konzentration im Blutserum der Brustkrebs-Patientinnen im Vergleich zwischen östrogenpositiven und östrogennegativen Tumoren. Eine spanische Forschergruppe um Ibarluzea et al. (2004) fand im Fettgewebe von 198 Frauen mit neu diagnostiziertem Brustkrebs und 260 Kontrollen signifikant erhöhte Risiken für eine Exposition mit DDE und einem Gemisch aus Xenööstrogenen (sowie Aldrin und Lindan), insbesondere bei Frauen mit einem BMI kleiner als der Median von 28,6 kg/m². Isoda et al. (2005) konnten ebenfalls eine zellproliferierende Wirkung von fünf Chlororganika auf MCF-7 Zellen in vitro nachweisen und finden, dass genügend Hinweise darauf bestehen, dass diese Stoffe auch in vivo bei der Frau ein brustkrebserzeugendes Potential besitzen. Andere Autoren finden hingegen keinen positiven Zusammenhang zwischen Chlororganika und Brustkrebs: Unger et al. (1984) untersuchten Fettgewebeproben von 14 Brustkrebs-Patientinnen und von 18 verstorbenen Frauen mit Mam-

makarzinom und verglichen die Ergebnisse mit den Proben aus dem Fettgewebe von 21 Frauen ohne einen nachgewiesenen Krebs sowie mit Proben von 35 Autopsien ohne Brustkrebs. Hier wurden keine signifikant erhöhten Konzentrationen an DDE festgestellt. Die Autoren kommen daher zur Schlussfolgerung, dass Chlororganika mit der Induktion von Brustkrebs nicht ursächlich in Zusammenhang stehen. Krieger et al. (1994) untersuchten die Konzentrationen an DDT und DDE im Serum von 150 Brustkrebs-Patientinnen und 150 Kontrollen, ausgewählt aus einer multiphasischen Untersuchung zur Gesundheitsvorsorge mit 57.040 Frauen von 1960-1991. Die Autoren fanden eine OR von 1,02 (95% CI 1,00-1,04) bei farbigen Frauen, kein erhöhtes Risiko für asiatische oder weiße Frauen und kommen so zu dem Ergebnis, dass Chlororganika nicht ursächlich mit dem Brustkrebs verbunden sind. Hunter et al. (1997) haben die Konzentrationen an DDE im Blut-Plasma von 236 Frauen mit Brustkrebs und von 240 Kontrollen gemessen. Die Probandengruppe stammt aus der Nurses`s Health Study, von 121.700 verheirateten, registrierten Krankenschwestern aus elf Staaten in den USA, die seit 1976 in der Studie alle zwei Jahre mittels Fragebögen beobachtet wurden. Die Autoren fanden in dieser Studie bei den Mammakarzinom-Patientinnen erniedrigte DDE-Werte und sehen keinen Zusammenhang zwischen Chlororganika und Brustkrebs. In einer europäischen, multizentrischen Studie kommen van`t Veer et al. (1997) zu der Schlussfolgerung, dass DDT bzw. DDE das Brustkrebsrisiko nicht erhöhen. In dieser Studie wurden die Konzentrationen an DDE in Fettproben aus der Gesäßregion von 265 Brustkrebs-Frauen in der Postmenopause und 341 Kontrollen gemessen. Die Kontrollen stammten aus den Melderegistern im Einzugsgebiet der jeweiligen Klinik, wo die Fälle behandelt worden sind. Die Confounder wurden mittels Fragebögen abgefragt. Die Responseraten bei den Fällen lagen bei 75-92 Prozent, bei den Kontrollen bei 22-91 Prozent. Schechter et al. (1997) fanden bei 21 vietnamesischen Frauen mit Brustkrebs keine erhöhte DDT- bzw. DDE-Werte im Vergleich zu den Kontrollen. Helzlsouer et al. (1999) fanden keine erhöhten DDT- oder DDE-Konzentrationen bei den Brustkrebs-Frauen. Demers et al. (2000) fanden zwar keinen Zusammenhang zwischen DDE und Brustkrebs, beobachteten aber eine höhere Aggressivität der Tumoren bei DDE-exponierten Frauen. Zheng et al. (2000) fanden auch nach der Untersuchung der

Daten auf Untergruppen nach Parität, Stillen, dem Menopausenalter und dem Östrogen-Rezeptor-Status keine erhöhten DDE-Werte im Serum von Brustkrebs-Patientinnen. In einer weiteren, an Krankenhauspatientinnen in New York durchgeführten Fall-Kontroll-Studie, fanden Wolff et al. (2000) bei den 175 Fällen und 355 Kontrollen auch nach Aufschlüsselung nach der ethnischen Abstammung keine Risikoerhöhung für Brustkrebs bei Chlororganikaexposition. Eine norwegische Studie von Ward et al. (2000), die die Blutseren von 150 Brustkrebs-Patientinnen und 150 Kontrollen verglich, sieht ebenfalls keine Zusammenhänge zwischen den untersuchten Stoffen (DDE, β -HCH, Heptachlorcyclohexan und Oxychlordan) und Brustkrebs. Pavuk et al. (2003) fanden in einer kleinen Studie, mit daher weniger Aussagekraft, beim Vergleich der Serumspiegel von 24 Brustkrebs-Frauen und 88 Kontroll-Frauen höhere DDE-Serumspiegel bei den Brustkrebs-Frauen. Für DDT bestand kein positiver Zusammenhang zum Brustkrebsstatus. Charlier et al. (2004) aus Belgien fanden zwar erhöhte DDE-Spiegel im Serum von 231 Brustkrebs-Frauen und 290 Kontroll-Frauen, doch verschwindet dieser Effekt, wenn Untergruppen von Frauen mit mindestens einer Geburt oder positiver Familiengeschichte für Brustkrebs mit in die Berechnung einbezogen wurden. Sie fanden auch keinen Unterschied im Serumspiegel in Abhängigkeit vom Östrogen-Rezeptor-Status. Raaschou-Nielsen et al. (2005) identifizierten in einer großen dänischen Studie 409 Frauen mit Brustkrebs und verglichen die Konzentrationen an 14 Pestiziden (u.a. DDE, DDT, Aldrin, Dieldrin, Oxychlordan) im Fettgewebe mit den Konzentrationen dieser Stoffe im Fettgewebe von 409 Kontroll-Frauen. Sie fanden keinen signifikanten Unterschied. Siddiqui et al. (2005) fanden in einer Pilot-Studie in Indien keinen Zusammenhang zwischen der Exposition an DDT bzw. HCH und Brustkrebs, wobei hier Blutseren, Tumorgewebe und tumorumgebendes Fettgewebe auf den Gehalt an Insektiziden untersucht wurden. Die Autoren selbst limitieren jedoch die Aussage ihrer Studie mit dem Hinweis auf die geringe Power dieser Studie, in die lediglich 25 Brustkrebs-Frauen und 25 Kontroll-Frauen einbezogen wurden. Bemerkenswert ist die Auswahl der Kontroll-Frauen in dieser Studie: Es wurden gesunde Frauen gewählt, die die Frauen mit der Brustkrebs-Diagnose in der Klinik besucht haben.

Cassidy et al. (2005) fanden bei der Untersuchung vom Brustfettgewebe von 34 Frauen keinen Zusammenhang für DDE und dem Insektizid Oxychloridan mit Brustkrebs. Khajani et al. (2006) untersuchten den Zusammenhang zwischen der Kontamination der Muttermilch mit Chlororganika und dem Auftreten von Brustkrebs in Australien und fanden zwar in einzelnen Regionen diskret erhöhte SIR zwischen 1,10 und 1,15, jedoch insgesamt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Exposition an Chlororganika und Brustkrebs. Wissenschaftler um Rubin et al. (2006) fanden zwar erhöhte Chlororganikakonzentrationen im Serum von Brustkrebs-Patientinnen im Vergleich zu Kontrollen in Alaska, fanden jedoch kein erhöhtes Risiko, Brustkrebs zu entwickeln, bei den kontaminierten Frauen. Wolff et al. (2005) fanden weiterhin heraus, dass die DDE-Konzentrationen im Blut gut mit dem Body Mass Index (BMI) korrelieren.

Hexachlorbenzol (HCB) wurde als Fungizid und als Insektizid verwendet, und weil es kaum entflammbar ist, in der pyrotechnischen Industrie und zu Militärzwecken eingesetzt (<http://www.xfaweb.baden-wuerttemberg.de/alfaweb/berichte/tba18-95/hcb0005.html>). HCB ist kanzerogen im Tierversuch.

Das krebserzeugende Potential bei der Frau wird noch kontrovers diskutiert:

Liljgren et al. (1998) untersuchten Brustgewebe von 43 Brustkrebs-Patientinnen und 35 Kontrollen mit benignen Brusterkrankungen und fanden eine deutlich erhöhte OR von 7,1 (95% CI 1,1-45) für HCB. Charlier et al. (2003) fanden höhere Konzentrationen HCB zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Blut von Brustkrebs-Patientinnen im Vergleich zu Kontrollen.

Doch es gibt auch Studien, die keinen Zusammenhang zwischen Brustkrebs und HCB finden: Moysich et al. (1998) fanden für die Serumkonzentrationen an HCB eine OR von 0,81 (95% CI 0,43-1,53). Zheng et al. (1999) fanden keinen Unterschied an HCB-Konzentrationen im Brustgewebe von Brustkrebs-Patientinnen und Kontrollen. Lopez-Carillo et al. (2002) fanden keine Unterschiede in der Serumkonzentration an HCB bei 95 Brustkrebs-Patientinnen und 95 Krankenhauskontrollen aus Mexiko.

Autoren aus der Slowakei (Pavuk et al. 2003) fanden in einem Gebiet mit höherer Exposition an Pestiziden sogar erniedrigte ORs für HCB im Serum von Brustkrebs-Patientinnen.

In einer Nachberechnung der Daten der ersten Publikation fanden Charlier et al. (2004) auch nach Einbeziehung des Menopausenstatus, der bekannten Risikofaktoren für Brustkrebs, einen positiven Zusammenhang zwischen den Konzentrationen an HCB im Serum und dem Risiko, Brustkrebs zu entwickeln. Ein Zusammenhang zum Östrogen-Rezeptor-Status und zu Lymphknoten- oder Fernmetastasen wird nicht gesehen.

In einer tierexperimentellen Studie an weiblichen Ratten konnte keine tumorinduzierende Wirkung von HCB nachgewiesen werden. Randi et al. (2006) konnten jedoch eine co-karzinogene Wirkung bei Brustkrebstumoren der Ratte nachweisen.

Barlow (2005) untersuchte die bisher publizierten Daten und kommt zu dem Schluss, dass keine Evidenz für einen Zusammenhang zwischen chlororganischen Pestiziden und Brustkrebs vorhanden sei.

Die Tabelle IV zeigt eine Übersicht über die wichtigsten Studien zu den Chlororganika und einem Brustkrebs.

Tabelle IV: Studien zum Brustkrebsrisiko betreffend Chlororganika und Brustkrebs

Autor	Studientyp	Exposition	Risiko
Wassermann et al. 1976	Biopsien von neun Fällen und fünf Kontrollen	DDT, DDE	Positiver Zusammenhang
Unger et al. 1984	18 Fälle (post mortem) 35 Kontrollen (post mortem); 14 Fälle, 33 Kontrollen	DDE	Kein Zusammenhang
Mussalo-Rauhamaa 1990	44 Fälle (Biopsien) 33 Kontrollen (Sektionen)	β-HCH	OR 10,5 (95% CI 2,0-55,3)
Falck et al. 1992	20 Fälle (Biopsien) 20 Kontrollen (Biopsien)	DDE, DDT	Positiver Zusammenhang
Wolff et al. 1993	58 Fälle (Serum) 171 Kontrollen (Serum)	DDE	Positiver Zusammenhang
Dewailly et al. 1994	18 Fälle und 17 Kontrollen (benigne Biopsien)	DDE, HCB, HCH	Positiver Effekt bei HCH bei positivem Östrogen-Rezeptor-Status
Djordjevic et al. 1994	fünf Fälle und fünf Kontrollen	DDE / andere Chlororganika	neue Nachweismethode, positiver Zusammenhang
Krieger et al. 1994	150 Fälle (Serum) 150 Kontrollen (Serum)	DDE, DDT	erhöhte OR, nicht signifikant

Tab.IV, Fortsetzung			
Autor	Studientyp	Exposition	Risiko
Hunter et al. 1997	240 Fälle (Plasma) 240 Kontrollen (Plasma)	DDT	Kein Zusammenhang
Schechter et al. 1997	21 Fälle (Plasma) 21 Kontrollen (Plasma)	DDT, DDE	Kein Zusammenhang
Guttes et al. 1998	45 Fälle und 20 Kontrollen Gaschromatographie	DDE, HCH	Höhere DDE Konzentrationen bei den Fällen Niedrigere HCH Konzentrationen bei den Fällen
Hoyer et al. 1998	Fall-Kontroll-Studie	DDT, Dieldrin, HCH	Erhöhte Werte von Dieldrin im Serum von Brustkrebs-Patientinnen Keine erhöhten Werte für DDT, HCH
Liljegren et al. 1998	Brustgewebe von 43 Brustkrebs-Patientinnen und 35 Kontrollen	HCB	Positiver Zusammenhang
Moysich et al. 1998	Serumkonzentrationen	HCB	Kein signifikanter Zusammenhang
Helzlsouer et al. 1999	Serumproben von 346 Brustkrebs-Patientinnen und 346 Kontrollen	DDT, DDE	keine erhöhten DDT-, DDE-Konzentrationen bei den Brustkrebs-Frauen
Zheng et al. 1999	Brustgewebe	HCB	Kein Unterschied in den HCB-Konzentrationen bei Brustkrebs-Fällen und Kontrollen
Demers et al. 2000	Plasma von 315 Fällen und 219 Krankenhauskontrollen, 307 Kontrollen aus einer Bevölkerungsstichprobe	DDE	Kein erhöhtes Risiko, aber Hinweise auf höhere Aggressivität der Tumoren bei DDE-exponierten Frauen
Zheng et al. 2000	Serum von 475 Fällen und 502 Kontrollen	DDE	Kein Zusammenhang, auch nicht nach Stratifikation nach Parität, Stillen, Menopause und ÖR-Status
Hoyer et al. 2000	Zweifache Messung von Serumproben von 155 Fälle und 274 Kontrollen	DDT	erhöhtes Risiko für DDT, signifikant erhöhtes Risiko für Dieldrin
Romieu et al. 2000	Serum von 120 Fällen und 126 Kontrollen	DDT, DDE	Erhöhtes Risiko für DDE, insbesondere bei Frauen in der Postmenopause

Tab.IV, Fortsetzung			
Autor	Studientyp	Exposition	Risiko
Wolff et al. 2000	Fall-Kontroll.-Studie zur Exposition an OC im Serum mit 175 Fällen und 355 Kontrollen	DDE, DDT	Kein Zusammenhang
Ward et al. 2000	Blutseren von 150 Brustkrebs-Patientinnen und 150 Kontrollen	DDE, HCH	Kein Zusammenhang
Woolcott et al. 2001	Brustbiopsien von 217 Fälle und 213 Kontrollen	zehn Pestizide	Höheres Risiko für DDE bei ÖR-negativen Tumoren
Payne et al. 2001	MCF-7-Brustkrebszellkultur-Studie	HCH, DDT und DDE	Nachweis der tumorproliferierenden Wirkung auch in Gemischen
Ahmed et al. 2002	Serum von 43 Fällen, 21 Frauen mit gutartigen Brusterkrankungen, elf gesunde Frauen	DDE	Keine höheren DDE-Konzentrationen bei den Fällen als bei benignen Brusterkrankung, aber als bei gesunden Frauen
Lopez-Carillo et al. 2002	Serumkonzentrationen bei 95 Brustkrebs-Patientinnen und 95 Kontrollen	HCB	Keine Unterschiede in den HCB-Serumkonzentrationen zwischen Brustkrebs-Patientinnen und Kontrollen
Charlier et al. 2003	Serum von 159 Brustkrebs-Patientinnen und 250 Kontrollen	DDE, HCB	Erhöhte DDE- und HCB-Konzentrationen im Serum von Brustkrebs-Patientinnen
Zou und Matsumura 2003	MCF-7-Brustkrebszellkultur-Studie	HCH	HCH fördert Transformation der Brustkrebszellen zu maligneren Stadien
Pavuk et al. 2003	Serumspiegel von 24 Brustkrebs-Frauen und 88 Kontroll-Frauen	DDT, DDE, HCB	Höhere DDE-Serumspiegel bei den Brustkrebs-Frauen; für DDT kein erhöhtes Risiko, für HCB eine negative Korrelation zum Brustkrebs
Ibarluzea et al. 2004	Fettgewebe von 198 Brustkrebs-Patientinnen und 260 Kontrollen	DDE und andere Pestizide	Erhöhtes Risiko, insbesondere bei dünnen Frauen in der Postmenopause
Charlier et al. 2004	Serum von 231 Brustkrebs-Frauen und 290 Kontroll-Frauen	DDT, DDE, HCB	erhöhte DDE und HCB-Spiegel

Autor	Studientyp	Exposition	Risiko
Tab.IV, Fortsetzung			
Kalatzi et al. 2004	MCF-7-Brustkrebs-zellkultur-Studie	HCH	Tumorinduzierende Wirkung
Cassidy et al. 2005	Brustfettgewebe 34 Frauen	DDE, Oxy-chlordan	kein Zusammenhang mit DDE und Oxychlordan
Raaschou-Nielsen et al. 2005	14 Chlororganika im Fettgewebe von 409 Frauen mit Brustkrebs und 409 Kontroll-Frauen	u.a. DDT, DDE, Chlordan, Aldrin, Dieldrin	Kein Zusammenhang zu Brustkrebs
Siddiqui et al. 2005	Blutserum, Tumorgewebe und tumorumgebendes Fettgewebe bei 25 Brustkrebsfälle und 25 Kontrollen	DDT, HCH	Kein Zusammenhang zu Brustkrebs
Khajani et al. 2006	Chlororganika in der Milch	Chlororganika	Kein Zusammenhang zwischen der Kontamination an Chlororganika und Brustkrebs
Rubin et al. 2006	DDE, DDT, dreizehn andere Chlororganika im Serum	DDE	Kein erhöhtes Risiko für Brustkrebs bei Frauen, die mit Chlororganika kontaminiert waren

Die Phosphorsäureester-Insektizide (Alkylphosphate) sind organische Phosphorsäureverbindungen mit einer Vielzahl an Wirkstoffen. Sie hemmen die Acetylcholinesterase über eine Phosphorylierung und behindern dadurch den Abbau von Acetylcholin, das sich an Cholinrezeptoren anreichert. Die akute Vergiftung führt zu Lähmungen vor allem des zentralen Nervensystems und des Parasympathikus.

Parathion (E605) und Malathion sind typische Vertreter, werden in der Landwirtschaft als Kontakt, Fraß- und Atemgift eingesetzt, im Wein- und Obstbau als Kombination von Parathion-Ethyl und Demeton-S-Methylsulfoxid verwendet. Sie sind auch für den Menschen giftig, bisher sind jedoch keine Nachweise erbracht worden, dass ein Zusammenhang zwischen Brustkrebs und Phosphorsäureester bestünde. Es gibt aber Hinweise auf tumorinduzierende Eigenschaften von Parathion und Malathion in der MCF-7-Brustkrebs-Zellkultur, so dass hier die

Hypothese eines Zusammenhanges zwischen Brustkrebs und Insektiziden ebenfalls weiter geklärt werden muss (Cabello et al. 2003).

Zu den **Pyrethroiden** gehören Stoffe wie das Cypermethrin und das Deltamethrin. Sie haben eine um zwei Zehnerpotenzen höhere Wirkung auf Insekten als DDT und Lindan. Daher werden sie für die Insektenvernichtung sehr häufig eingesetzt und erreichen einen Anteil von etwa einem Drittel aller verwendeten Pflanzenschutzmittel, sind sogar die am häufigsten verwendeten Insektizide im Innenraumbereich. Die erhöhte Wirksamkeit gegen die Insekten wird aber mit einer ebenfalls erhöhten akuten Toxizität gegen den Menschen erkauft. Die Wirkung der Pyrethroide beruht auf dem Hauptwirkstoff, dem Pyrethrin, der die Natriumkanäle der Nervenmembranen zu beeinflussen vermag. Einige Pyrethroide führen zu einer verlängerten Öffnung der Natriumkanäle, andere verändern die intrazelluläre Kommunikation der Zellen an den so genannten „gap junctions“. „Gap junctions“ spielen eine wichtige Rolle bei der Zellproliferation. Viele kanzerogene Stoffe stehen im Verdacht, die normale Proliferation der Zellen durch Störung der „gap junctions“ zu stören und so die Tumorphiliferation zu fördern. Für Sumithrin und Fenvalerat wurde solch eine zellproliferative Wirkung in der Zellkultur auf MCF-7-Brustkrebs-Zellen nachgewiesen. Ein östrogener tumorauslösender Effekt wird ebenfalls diskutiert (Go et al. 1999).

Weiterhin gehören zu den Insektiziden, die ebenfalls die Acetylcholinesterase hemmen, die **Carbamate**. Sie hemmen die Acetylcholinesterase reversibel, können inhalativ, oral oder perkutan in den Körper gelangen. Bei der akuten Intoxikation können sie eine Atemlähmung und Bewusstlosigkeit hervorrufen. Als Antidot kann Atropin verwendet werden. Die Carbamate wirken deutlich kürzer als Alkylphosphate (nur Stunden), in der Regel sind sie nach 72h aus dem Körper ausgeschieden. Sie können jedoch im Fettgewebe auch gespeichert werden. Den Carbamaten wird eine immunsuppressive Wirkung zugeschrieben. Über eine brustkrebsauslösende Wirkung wird nicht berichtet, es gibt jedoch Hinweise, dass Carbamate in Zellkulturen genotoxisch und mutagen wirken können (Hour et al. 1998). Für Carbamate wie Propoxur (Baygon), Aldicarb, Carbaryl und Methomyl wurde eine modulierende Wirkung auf 17- β -Östradiol und auf die Progesteronaktivität in Brustkrebs-Zellreihen nachgewiesen. Daher kann zumindest auch für

diese Stoffgruppe nicht ausgeschlossen werden, dass eine brustkrebsfördernde Wirkung bestehen könnte.

Tabelle V zeigt eine Zusammenfassung der unterschiedlichen Stoffklassen von Insektiziden, die im Verdacht stehen, mit Brustkrebs im Zusammenhang zu stehen.

Tabelle V: Insektizide und ihre Wirkmechanismen

Stoffklasse	z.B. vorkommend in/als	Wirkungsmechanismus
Chlororganische Substanzen	Pestizide: Dichlordiphenyltrichlorethan (DDT), Aldrin, Dieldrin, Lindan	Halogenierung der aromatischen Ringe, Abbau über Cytochrom-P 450 nicht möglich; Abbau in der Natur sehr lang
Phosphorsäureester (Organo-, Alkylphosphate)	Pestizide: Dichlorvos (Blattanex), Parathion (Ecombi, E605forte, Eftiol) und Malathion (Carbophos, Maldison)	blockieren irreversibel die Acetylcholinesterase (werden jedoch in der Natur schnell abgebaut)
Pyrethroide	Insektizide: Cypermethrin (Parastox), Deltamethrin, Sumithrin (Anvil), Fenvalerat (Belmark, Pydrin, Sumicidin)	Blockierung der Na- Ionenkanäle, Abbau über Hydroxylasen
Carbamate	Insektizide: Bendiocarb, Carbaryl (Sevin), Carbofuran (C.Racro, C. G5), Propoxur (Baygon)	reversible Inhibition der Acetylcholinesterase; immun-supprimierende Wirkung; hormonelle Wirkung wird diskutiert

2.22 Herbizide

Herbizide sind Unkrautvernichtungsmittel. Sie werden hauptsächlich in der Landwirtschaft insbesondere beim Anbau von Raps, Kartoffeln, Mais, Rüben und Getreide eingesetzt. Hierbei wird zwischen mehreren großen Hauptwirkstoffgruppen unterschieden: Clorphenoxy-Verbindungen, Triazine, Harnstoffderivate, aromatische Nitroverbindungen, Bipyridium-Salze. In multiplen Studien wird weltweit die brustkrebsauslösende Wirkung von Herbiziden kontrovers diskutiert.

Die wichtigsten Vertreter der Chlorphenoxysäuren sind 2,4,5-Trichlorphenoxy-säure (T-Säure; 2,4,5-T) und 2,4-Dichlorphenoxy-säure (D-Säure; 2,4-D). Die heute verbotene **T-Säure** ist eine chemische Verbindung, die von der Struktur her einem pflanzlichen Wachstumshormon sehr ähnelt und so zu einem ungehemmten Wachstum der Pflanzen führt, bis die Pflanze stirbt. Die Pflanzen „wachsen sich zu Tode“. Berühmt wurden die Ester der T-Säure und der D-Säure durch den weiten Einsatz in Vietnam als Entlaubungsmittel. Im Vietnamkrieg wurden über 40 Millionen Liter Herbizide, in Diesel-Öl gelöst, versprüht. Als Gemische von 50 Prozent T-Säure und 50 Prozent D-Säure und deren Ester sind sie unter den Namen „agent orange“ und „agent pink“ berühmt geworden. Dies hatte und hat bis heute noch katastrophale Folgen für die Flora und Fauna in Vietnam (<http://www.agentorange.reflection.org/aktuell.php>). Doch der Mensch blieb auch nicht unversehrt, denn die Aufnahme von T-Säure und D-Säure führt akut zu Lähmungen, Krämpfen, Bewusstlosigkeit und zu Tode, durch die Dioxin-Beimengungen langfristig zu Hautveränderungen, Krebserkrankungen und Missbildungen bei Neugeborenen (<http://www.greenpeace-magazin.de/magazin/reportage.php>). Ob Chlorphenoxyessigsäuren Brustkrebs verursachen können, wird kontrovers diskutiert:

Lin und Garry (2000) berichten über erhöhte Zellproliferationen in der Zellkultur bei Behandlung von MCF-7-Brustkrebszellen mit D-Säure-Herbiziden, können jedoch nicht ausschließen, dass andere in den kommerziell erhältlichen Herbiziden enthaltenen Stoffe für diese Wirkung ursächlich sein können.

Kongevinas et al. (1993) fanden in einer Studie mit 701 Frauen, die mit Chlorphenoxy-Herbiziden gearbeitet haben, keine erhöhten Brustkrebsraten. Mills und Yang (2005) untersuchten 128 Frauen mit Brustkrebs und 640 Kontrollen, die in der Landwirtschaft tätig waren, und fanden ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs bei Frauen, die an 2,4-D exponiert waren.

Obwohl es also wenig Hinweise für den Zusammenhang von Chlorphenoxy-Herbiziden und Brustkrebs gibt, kann dieser Zusammenhang aber bei dem heutigen Stand der Forschungsergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

Eine weitere Gruppe der Herbizide sind die **Triazine**, z.B. Atrazin (Azit, Prima-fit), Cynazin (Urlac), Simazin (Linocin, Tevox) und Terbutylazin (Gardotop,

Runner). Triazine sind heterozyklische Verbindungen mit drei Stickstoffatomen. Der Abbau im menschlichen Organismus erfolgt über Hydrolyse, Desalkylierung, Desaminierung, die Abspaltung von Chlor und letztlich durch Öffnung des Triazinrings.

Über den Zusammenhang von Triazin-Herbiziden mit Brustkrebs wird ebenfalls widersprüchlich diskutiert:

Eine genotoxische oder mutagene Wirkung konnte für die Triazine bisher nicht festgestellt werden. Connor et al. (1996) fanden bei in vitro-Untersuchungen an MCF-7-Brustkrebszellen unter einer Exposition an Triazinen keinen östrogenen oder anti-östrogenen Effekt, so dass hier ein anderer Wirkmechanismus vermutet wird.

Stevens et al. (1994) haben Sprague-Dawley-Ratten für 24 Monate mit hohen Dosen Simazin gefüttert und fanden deutlich mehr Mammatumoren bei diesen Ratten als bei Kontroll-Ratten. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass die Triazine das neuroendokrine System beeinflussen, das wiederum Einflüsse auf die Bildung von Mammatumoren hat. Eldridge et al. (1999) fanden bei Sprague-Dawley-Ratten einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Atrazinexposition und Zyklusunregelmäßigkeiten, die ihrerseits mit gehäuftem Auftreten von Brusttumoren in Zusammenhang stehen. Dabei sollen die Triazin-Herbizide aber zentral die Gonadotropinsekretion hemmen und so in den Hormonhaushalt eingreifen. O'Connor et al. (2000) haben bei Ratten nachgewiesen, dass Chloro-S-Triazine wie Cyanazin, Atrazin und Simazin über eine prolaktinstimulierende Wirkung Brustkrebs verursachen können.

Kettles et al. (1997) fanden signifikant erhöhte ORs für Brustkrebs bei Frauen, die mit mittleren oder hohen Dosen Triazinen exponiert waren (OR 1,14, $p < 0,0001$ für mittlere Exposition und 1,2, $p < 0,0001$ für hohe Exposition). Safi (2002) untersuchte den Zusammenhang zwischen der chronischen Exposition an Pestiziden im Gaza-Streifen und Brustkrebs. Der Brustkrebs war der am häufigsten aufgetretene Krebs bei der Frau. In dieser Arbeit gab es Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Brustkrebs und Herbiziden. Eine Differenzierung zwischen arbeitsbedingten und allgemeinen Expositionen war in dieser Studie nicht möglich. Muir et al. (2004) untersuchten, ob es einen Zusammenhang zwischen der Menge an be-

nutzten Pestiziden und der Brustkrebsinzidenz in England besteht. Sie fanden für das Herbizid Atrazin einen räumlichen Zusammenhang mit einer erhöhten Brustkrebsinzidenz im Gebiet von Leicestershire, nicht aber im Gebiet von Lincolnshire.

Sanderson et al. (2001) konnten keinen östrogenen Effekt von drei Triazin-Herbiziden (Atrazin, Simazin und Propazin) und zwei ihrer Metabolite feststellen, können aber den brustkrebsinduzierenden Effekt von diesen Stoffen über eine erhöhte Aromataseaktivität erklären. Hopenhayn-Rich et al. (2002) fanden in einer Studie in Kentucky, USA, keinen Zusammenhang zwischen einer Atrazinexposition und Brustkrebs bei Frauen. Sie bemerken jedoch, dass eine Verschleierung des Zusammenhangs auch durch die angewendete Expositionsbestimmung möglich ist. Mitra et al. (2004) fanden in einer Übersichtsarbeit zu Umweltfaktoren und Brustkrebs keinen Zusammenhang zwischen Atrazin und Brustkrebs.

Mills und Yang (2006) fanden bei der Untersuchung des Zusammenhanges zwischen den Mengen an applizierten Herbiziden Methoxychlor und Toxaphen und dem Auftreten an Brustkrebs bei Latino-Frauen, die in Californien/USA in der Landwirtschaft gearbeitet haben, keinen signifikanten Zusammenhang.

Die Tabelle VI fasst Studien zu Herbiziden und Brustkrebs zusammen.

Tabelle VI: Studien zu Herbiziden und Brustkrebs

Autor	Herbizid	Ergebnis
Kogevinas et al. 1993	Chlorphenoxy-Herbizide	Kein Zusammenhang zum Brustkrebs
Stevens et al. 1994	Simazin	Mehr Mammatumoren bei Sprague-Dawley-Ratten im Vergleich zu Kontrollen
Connor et al. 1996	Atrazin, Simazin	Kein ÖR-vermittelter Effekt
Kettles et al. 1997	Triazin-Herbizide	Positiver Zusammenhang zum Brustkrebs
Eldridge 1999	Triazin-Herbizide	Positiver Zusammenhang zu Brusttumoren bei Ratten
Lin und Garry 2000	Chlorphenoxy-Herbizide	Keine tumorproliferierende Wirkung

Tab. VI, Fortsetzung		
Autor	Herbizid	Ergebnis
O'Connor 2000	Triazin-Herbizide	Wirkung von Triazin-Herbiziden bei Ratten prolaktininduziert; dies wird bei der Frau nicht als relevant angesehen
Sanderson et al. 2001	Triazin-Herbizide	Kein ÖR-vermittelter Effekt
Hopenhayn-Rich et al. 2002	Atrazin	Kein Zusammenhang zum Brustkrebs
Safi 2002	Herbizide	Gehäuftes Auftreten von Brustkrebs in Regionen mit Herbizid-Exposition
Mitra et al. 2004	Atrazin	Kein Zusammenhang zum Brustkrebs
Muir et al. 2004	Atrazin	Positiver räumlicher Zusammenhang zwischen der Brustkrebsinzidenz und der Applikation von Atrazin
Mills und Yang 2005	2,4-D	Positiver Zusammenhang zwischen Exposition an 2,4-D und Brustkrebs
Mills und Yang 2006	Atrazin, Simazin	Kein signifikant positiver Zusammenhang zum Brustkrebs

2.23 Holzschutzmittel

Unter chemischen Holzschutzmitteln versteht man Stoffe, die Holz vor Schäden durch Insekten (Holzwürmern), Pilzen oder Mikroorganismen schützen. Mikroorganismen können zu einer Zersetzung von Faseranteilen durch den Zelluloseabbau (Rotfäule) und zu Veränderungen der Farbe des Holzes (Blaufäule) führen. Algen, Flechten, Schwämme können die Oberflächeneigenschaften des Holzes verändern. Holzwürmer, Borkenkäfer, Holzwespen und andere Insekten können das Holz zerstören. Daher kommen in Holzschutzmitteln Fungizide, Insektizide, Herbizide und Algizide unter anderem vor.

In Deutschland werden über 1.000 Holzschutzmittel von 250 Herstellern verwendet, einige wurden wegen ihrer gesundheitsschädigenden Wirkung bereits verboten: Xylamon, Xyladecor und Consolan (alte Rezepturen) waren Produkte, die sowohl Pentachlorphenol (PCP) als auch γ -Hexachlorcyclohexan (γ -HCH) ent-

hielten. Seit 1977 sind Mittel, die Lindan als Insektizid und PCP als Fungizid in Holzschutzmitteln verwenden, verboten. In der Bundesrepublik Deutschland wurde der Einsatz von Pentachlorphenol Ende 1989 verboten, ein EU-weites Verbot konnte jedoch erst 1999 erreicht werden. In vielen anderen Ländern ist PCP aber heute noch zugelassen. PCP wird durch Chlorierung von Phenol aus Hexachlorbenzol gewonnen. Für PCP konnten toxische, krebserregende, teratogene und hormonell wirksame Eigenschaften nachgewiesen werden (Lin et al. 2005). PCP hat bakterizide und fungizide Eigenschaften und wird außer als Wirkstoff in Holzschutzmitteln auch in der Papier-, Leder- und Textilproduktion eingesetzt. Eine Kontamination von Lebensmitteln kann auch durch die Verwendung von Obst- und Gemüsekisten, die mit Holzschutzmitteln behandelt wurden, erfolgen. Beim Innenausbau von Häusern wurden in den 60er und 70er Jahren auch Hölzer verwendet, die mit PCP-haltigen Holzschutzmitteln behandelt worden waren.

PCP verdampft aus dem behandelten Holz und kann so zu einer Belastung der Innenraumluft führen. PCP kann oral, dermal und inhalativ in den Körper aufgenommen werden und sowohl im Blut als auch im Urin nachgewiesen werden. Die Halbwertszeit beträgt bei chronischer Exposition für PCP ca. zehn bis 20 Tage (Bayerisches Landesamt für Umweltschutz 2005).

Modernere Substanzen wie Chlortalonil, Dichlofluanid, Tebuconazol und Permethrin werden ebenfalls als Wirkstoffe in Holzschutzmitteln verwendet. Neuere Holzschutzmittel enthalten Stoffe wie Arsen, Borsalze, Chrom und Fluor, die zu einer Verbesserung der Dauerhaftigkeit von Holz eingesetzt werden.

Flammschutzmittel wie PCB, PBB und PBDE wurden ebenfalls in Holzschutzmitteln, insbesondere zur Behandlung von tragenden Holzbauteilen verwendet.

Zur Imprägnierung des Holzes wird klassischerweise Steinkohleteeröl verwendet (Carbolineum), das polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) beinhaltet.

Eine Vielzahl von Lösemitteln kommt in Holzschutzmitteln ebenfalls vor.

Holzschutzmittel stehen in dem Verdacht, Krebs und andere Krankheiten verursachen zu können:

Vinggaard et al. (1999) und Suzuki et al. (2001) fanden *in vitro* bei MCF-7-Brustkrebszellen keine östrogenen Effekte von PCP auf die Zellproliferation.

Jung et al. (2004) haben gezeigt, dass PCP die östrogene Aktivität durch kompetitive Bindung an den Östrogen-Rezeptor in MCF-7-Brustkrebszellen hemmen.

Sala-Serra et al. (1996) berichten über erhöhte SMR für Brustkrebs bei Frauen, die in der Papier- und Zellstoffindustrie gearbeitet haben. Dahlgren et al. (2003) konnten bei Anwohnern in der Nähe einer Holzschutzmittelfabrik auch ein erhöhtes Vorkommen an Krebs nachweisen. Lin et al. (2005) haben nachgewiesen, dass Abbauprodukte von PCP zu Defiziten in den DNA-Reparaturmechanismen in Brustkrebszellen führen können.

Doch es gibt auch Studien, die keinen Zusammenhang zwischen Brustkrebs und Holzschutzmittel finden: Gilbert et al. (1990) fanden keine erhöhten Krebsraten bei Arbeiterinnen auf Hawaii, die mit Holzschutzmittel exponiert waren. Wong und Harris (2005) untersuchten die Arbeiterinnen von elf Betrieben, die mit Holzschutzmitteln arbeiten, und fanden kein erhöhtes Risiko, an Brustkrebs zu erkranken.

2.3 Haarfärbemittel

Seit ihrer Einführung 1935 hat die Benutzung von Haarfärbemitteln stark zugenommen. 1946 benutzten fünf Prozent der amerikanischen Frauen Haarfärbemittel, 1956 waren es bereits acht bis zehn Prozent, die Haarfärbemittel benutzten (Menkart und Lanman 1977). Im Jahre 1975 wurde durch Ames et al. (1975) eine Studie zur Mutagenität von Haarfärbemittel bei einem speziellen Salmonella typhimurium - Stamm publiziert, durch die weltweit die Frage aufgestellt wurde, ob Haarfärbemittel auch bei Frauen schädigend wirken können. Da man zu dieser Zeit in den Sterberegistern mehrerer Länder erhöhte Sterberaten an Brustkrebs für Friseurinnen festgestellt hat, lag in Anbetracht der steigenden Inzidenz für Brustkrebs die Vermutung nahe, dass die Zunahme an Brustkrebsfällen durch Haarfärbemittel mit verursacht worden ist. Viele Stoffe, die in Haarfärbemitteln enthalten sind, wurden tierexperimentell als karzinogen eingestuft (Shafer und Shafer 1976): Aromatische Diamine, Aminophenole, Phenole allgemein, Anilin-Haarfärbemittel. Unter Anilin-Haarfärbemitteln versteht man Stoffgemische, die einen

Benzolring mit einer Aminogruppe enthalten. Zum Beispiel ist das eine Isomer, 2-Acetylaminofluoren, stark krebserregend, 4-Acetylaminofluoren jedoch nicht (Menkart und Lanman 1977). In einer Studie zu p-Phenylendiamin konnten Toghil und Willcox (1976) die karzinogene und mutagene Wirkung dieses Stoffes nachweisen. Ito et al. (1976) berichteten über die krebserregende Wirkung von n-Toluoldiamin bei Ratten, andere Autoren über die tumorinduzierende Wirkung von Nitrophenylendiamin bei Mäusen. Für diese Stoffe wurde bewiesen, dass sie über die Haut aufgenommen werden und im Urin wieder ausgeschieden werden. Für einige dieser Stoffe wurde eine blasen- und lungenkrebsverursachende Wirkung nachgewiesen.

Kato et al. (1990) und Pollan und Gustavsson (1999) haben bei der Untersuchung zum Zusammenhang Berufe und Brustkrebs den Beruf der Friseurin als Risikofaktor für den Brustkrebs identifiziert. Koenig et al. (1991) fanden eine signifikant erhöhte OR von 3,0 (95% CI 1,1-7,8) für Brustkrebs bei Friseurinnen, die länger als fünf Jahre diesen Beruf ausgeübt haben. Sie fanden jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Exposition an Haarfärbemitteln und Brustkrebs, wenn alle Frauen unabhängig vom Beruf untersucht wurden.

In den siebziger und achtziger Jahren wurden viele Studien publiziert, die über einen positiven Zusammenhang zwischen Haarfärbemitteln und Brustkrebs berichteten (Shafer und Shafer 1976, Shore et al. 1979, Nasca et al. 1980).

Es wurden jedoch auch Studien publiziert, die keinen Zusammenhang zwischen Haarfärbemitteln und Brustkrebs gefunden haben (Stavraky et al. 1979, Wynder 1983). Die Ergebnisse dieser Studien wurden jedoch oft in Frage gestellt, da sie auf nur wenigen Fallzahlen beruhten und weil oft keine Confounder mit erhoben wurden. Später durchgeführte, bezüglich dieser Mängel korrigierte Studien fanden meist keinen Zusammenhang zwischen Haarfärbemitteln und dem Mammakarzinom (Green et al. 1987, Koenig et al. 1991, Nasca et al. 1999, Thun et al. 1994, Zheng et al. 2002).

Colditz (1994) kam nach der Untersuchung der bis dahin publizierten Literatur zu Haarfärbemitteln zu der Schlussfolgerung, dass genügend Evidenz besteht, dass kein Zusammenhang zwischen Haarfärbemitteln und Brustkrebs besteht. Nienhaus und Elsner (2002) untersuchten die Qualität der Studien zu Brustkrebs und

Haarfärbemitteln und fanden heraus, dass von 20 Studien nur sechs Studien Hypothesen überprüften und qualitativ als gut oder sehr gut zu bezeichnen waren. Nur eine Studie, von Nasca et al. (1980), zeigte in einer Untergruppe von Frauen mit Mastopathie in der Vorgeschichte einen positiven Effekt mit einer OR von 3,0 (95% CI 1,1-7,8). Die weiteren fünf qualitativ als gut oder sehr gut einzustufenen Studien fanden keinen Zusammenhang zwischen Haarfärbemitteln und Brustkrebs.

Die Tabelle VII zeigt die nach Nienhaus und Elsner (2002) als qualitativ gut oder sehr gut zu bewertenden Studien zusammengefasst.

Tabelle VII: Qualitativ hochwertige Studien zu Brustkrebs und Haarfärbemittel

Autor/Jahr	Studiendesign	Ergebnis
Nasca et al. 1980	Fall-Kontroll-Studie	OR 3,0 (95% CI 1,1-7,8) bei Frauen mit Mastopathie in der Vorgeschichte
Green et al. 1987	Kohortenstudie, prospektiv	Kein Zusammenhang
Nasca et al. 1990	Fall-Kontroll-Studie	Kein Zusammenhang
Koenig et al. 1991	Fall-Kontroll-Studie	Kein Zusammenhang
Thun et al. 1994	Kohortenstudie, prospektiv	Kein Zusammenhang
Zhang et al. 2002	Kohortenstudie, prospektiv	Kein Zusammenhang

Quelle: Nienhaus und Elsner (2002)

2.4 Diverse

Außer Lösemitteln, Pflanzenschutzmitteln und Haarfärbemitteln gibt es noch weitere Stoffe, die in dem Verdacht stehen, Brustkrebs zu verursachen. Chlorphenol enthaltende Fungizide, Insektizide und Herbizide können mit Dioxinen verunreinigt sein (Heacock et al. 1998). Dioxine stehen im Verdacht, Brustkrebs auszulösen. Dioxine sind stark giftige Substanzen, die als Verunreinigungen bei der Produktion von Pflanzenschutzmitteln oder bei Verbrennungsprozessen, zum Beispiel auf Mülldeponien, entstehen. Sie verursachen Übelkeit, Schwindel, Hautschäden, Leberschäden und vor allem Krebs. Die als "Seveso-Gift" bekannt gewordene

Substanz 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin (TCDD) zählt zur Gruppe der Dioxine.

Brown et al. (1998) und Lamartiniere (2002) berichten über einen prädisponierenden Effekt, Brustkrebs im Laufe des Lebens zu entwickeln, wenn Ratten pränatal oder während der Schwangerschaft TCDD exponiert wurden.

Bertazzi et al. (1993) fanden bei der Untersuchung der Frauen aus der Umgebung von Seveso ein erniedrigtes Aufkommen an Brustkrebs. Pesatori et al. (1993) fanden ebenfalls kein erhöhtes Risiko bei den Frauen um Seveso, was sie jedoch darauf zurückführen, dass die Zeitspanne seit dem Unfall (1976) zu kurz sei für die Entwicklung von Krebsen. Manz et al. (1991) fanden bei Arbeiterinnen einer chemischen Fabrik bei Hamburg, die Herbizide produzierte, nach dem Ausbruch von Chlorakne im Jahre 1954 und nach einer Nachbeobachtung bis 1989 eine erhöhte Standardisierte Mortalitäts-Rate von 2,15 (95% CI 1,07-3,85) für Brustkrebs. Ob dieses Risiko γ -HCH alleine oder einer synergistischen Wirkung von γ -HCH und TCDD zusammen zuzuschreiben ist, kann nicht sicher festgestellt werden. Kogevinas et al. (1993) untersuchten 701 mit Dioxinen, Herbiziden und Chlorphenolen exponierte Frauen. Sie beobachteten keine erhöhte Inzidenz für Brustkrebs unter den untersuchten Frauen. Körner et al. (1994) aus Tübingen fanden in den Fettgewebsproben aus der Brust von acht Mammakarzinompatientinnen gleich hohe Konzentrationen an Polychlorierten Dibenzo-p-Dioxinen (PCDD) und Polychlorierten Dibenzofuranen (PCDF) wie in den Proben aus dem Brustgewebe von zwei gesunden Kontroll-Autopsien. Hardell et al. (1996) untersuchten Brustgewebe von 22 Brustkrebs-Patientinnen und 19 Kontrollen und berichten über erhöhte Werte für Octachlorierte Dibenzo-p-Dioxin bei Brustkrebs-Patientinnen, nicht jedoch für PCDD und PCDF. Reynolds et al. (2005) fanden in einer Fall-Kontroll-Studie mit 79 Brustkrebs-Patientinnen und 52 Kontrollen mit einer gutartigen Erkrankung der Brust im Brustfettgewebe der Fälle keine erhöhten Werte für Polychlorierte Dibenzo-p-Dioxine (PCDD) und Polychlorierte Dibenzofurane (PCDF) und sehen daher keinen Zusammenhang zwischen einer Exposition mit Dioxinen und Brustkrebs.

In der Tabelle VIII werden die Studien zusammengefasst dargestellt, in denen ein erhöhtes Risiko durch unterschiedliche Stoffe festgestellt worden ist.

Tabelle VIII: Weitere Stoffe, die im Verdacht stehen, Brustkrebs zu verursachen

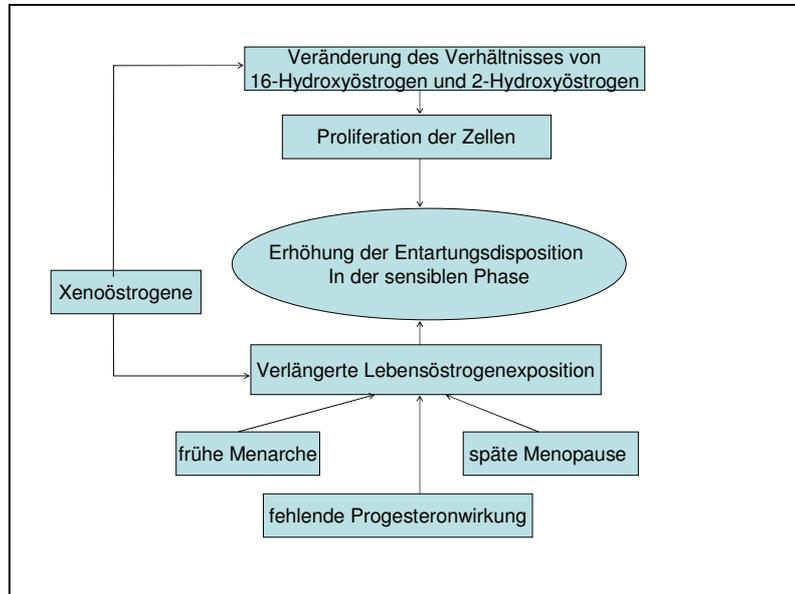
Autor	Studientyp	Exposition	Risiko
Manz et al. 1991	Mortalitätsstudie	μ -HCH, Dioxine, TCDD	Erhöhte SMR für Brustkrebs in exponierten Kohorte
Bertazzi et al. 1993	Kohortenstudie (Seveso)	TCDD	Leicht erniedrigtes Risiko für Brustkrebs
Kogevinas 1993	Mortalitätsstudie mit 701 Frauen	TCDD	Keine erhöhte Mortalität
Körner et al. 1994	Untersuchung von Konzentrationen in Fettgewebssproben	PCDD, PCDF	Gleich hohe Konzentrationen bei Kontrollen und Mammakarzinom-Patientinnen
Hardell et al. 1996	Untersuchung von Konzentrationen in Brustgewebssproben	PCDD, PCDF, Octachlorierte Dibenzop-Dioxin	Gleich hohe Konzentrationen an PCDD, PCDF, erhöhte Konzentrationen von Octachloriertem Dibenzop-Dioxin bei Brustkrebs-Frauen
Brown et al. 1998	Tierexperimentelle Studie an Ratten	TCDD	Verursachen tierexperimentell Brustkrebs bei Ratten
Lamartiniere 2002	Tierexperimentelle Studie an Ratten	TCDD	Verursachen tierexperimentell Brustkrebs bei Ratten
Warner et al. 2002	Analyse der Daten der Seveso Women's Health Study	TCDD	Individuell erhöhte Serumkonzentration von TCDD mit der Brustkrebsinzidenz korreliert
Reynolds et al. 2005	Untersuchung von Brustfettgewebssproben	PCDD, PCDF	Keine Unterschiede in den Konzentrationen bei Brustkrebs-Frauen und Kontrollen

3. Hormonaktivität vs. Fettlöslichkeit

Erhöhte Lebenszeitöstrogenwerte können, wie bereits besprochen, das Mammakarzinomrisiko vergrößern. Chlororganische Stoffe, die eine östrogenähnliche Wirkung haben, können tumorinduzierend wirken: Obwohl sie einzeln nur eine geringere Affinität zum Östrogen-Rezeptor als das endogene Östrogen haben, kann ihre Wirkung die des endogenen Östrogens deutlich verstärken. Chlororganika werden durch den hohen Fettanteil in hoher Konzentration in die Muttermilch abgegeben (Wolff 1983) und können so Schäden verursachen. So wird heute vermutet, dass durch die Laktation die Konzentration der Chlororganika in der Muttermilch abnimmt. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, warum Frauen, die ihre Kinder gestillt haben, ein niedrigeres Risiko für Brustkrebs haben als Frauen, die nie gestillt haben (Dewailly et al. 1994, Enger et al. 1997).

Eine frühe Menarche und eine späte Menopause bzw. das Fehlen einer gestagenen Gegenregulation während der Periode verlängern die Lebenszeitwirkung des Östrogens. Autoren vermuten, dass in der sensiblen Phase der vorgeburtlichen Entwicklung, während der Adoleszenz und im letzten Jahrzehnt vor der Menopause die Brustgewebszellen durch diese erhöhten Östrogenwirkungen sensibler werden für Entartungen (Ardies und Dees 1998), so dass die Intensität des Ansprechens auf das Östrogen verändert wird. Die Xenoöstrogene verstärken zusätzlich die natürliche Östrogenwirkung. In Zellkulturen konnte weiterhin gezeigt werden, dass in Brusttumorgewebe das Verhältnis von 16-alpha-Hydroxyöstrogen (16 α -OHE1) zu 2-Hydroxyöstrogen (2-OHE1), zwei Östrogen-Abbauprodukten, stark zugunsten von 16 α -OHE1 verändert wird, das proliferierend auf das Gewebe wirkt. 2-OHE1 hingegen, das in vielen Gemüsesorten zu finden ist, wirkt antiproliferativ (Fahey et al. 1997, Ingram et al. 1997, Franceschi et al. 1998). Davis et al. (1993) vermuten, dass manche Xenoöstrogene dieses Verhältnis von „gutem“ und „schlechtem“ Hydroxyöstrogen in Richtung 16 α -OHE1 verändern. Das 16 α -OHE1 kann dann auf einem noch nicht bekannten Weg die Proliferation von Zellen anregen. Die Wirkung von Xenoöstrogenen nach Davis (1993) wird in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Wirkung von Xenoöstrogenen auf das Brustkrebs-Entartungsrisiko, nach Davids 1993



Als einen weiteren Hinweis, dass Xenoöstrogene Brustkrebs verursachen können, fanden Bradlow et al. (1995) erhöhte 16- α -OHE1/2-OHE1-Quotienten bei mit Pestiziden exponierten MCF-7-Zellen. Matthews et al. (2004) fanden niedrigere 2-OHE1/16- α -OHE1-Quotienten bei Frauen mit hohem BMI und wenig physischer Aktivität als bei Frauen mit hoher physischer Aktivität. Sie folgern hieraus, dass physische Aktivität das Verhältnis der Östrogenabbauprodukte und somit das Brustkrebsrisiko verändern kann. In der letzten Zeit wurden auch Modelle vorgeschlagen, wie es zu den unterschiedlichen Quotienten an Östrogenabbauprodukten kommen kann: Der Abbau von 17-beta-Östradiol erfolgt über das Cytochrom p450, dessen Aktivität über die Gene Cytochrom p450 1A1 und 1B1 (CYP 1A1 und CYP 1B1) reguliert wird (Dawling et al. 2004). Ein verlangsamter Abbau der Östrogene durch einen Gen-Polymorphismus dieser beiden Gene CYP 1A1 und CYP 1B1 führt zu den unterschiedlichen Quotienten für die Konzentrationen von 16- α -OHE1 und 2-OHE1. So fanden Zhang et al. (2004), dass Frauen, die den Genotyp CYP 1A1 m2 exprimieren, im Gegensatz zu Frauen, die den Genotyp CYP 1A1 m1 und m4 exprimieren, ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs haben.

Die zweite Hypothese besagt, dass Lösemittel im Fettgewebe kumulieren (Engström und Bjurström 1977) und mit den kolostrumähnlichen Flüssigkeiten in der Brustdrüse durch Sekretion und Resorption einen Recyclingkreislauf bilden. Durch diesen Recyclingkreislauf erhalten die Lösemittel genügend Zeit, auch unabhängig von einer östrogenen Wirkung karzinogen zu wirken. Verstärkt wird dies durch die Besonderheit der Brustdrüse, dass hier wichtige Enzyme zur Entgiftung der Kohlenwasserstoffe fehlen und diese auch in unveränderter, toxischer Form kumulieren. Sie sind in der Lage, als Initiatoren zu agieren und eine DNA-Basen-Veränderung hervorzurufen oder als Promoter für bereits induzierte Zellen zu wirken (Malins et al. 1993).

4. Die berufliche Exposition

Stoffe, die Brustkrebs auslösen können, kommen in der Umwelt und in der Arbeitswelt vor. Da der Anteil der Frauen in der Arbeitswelt seit Mitte des 20. Jahrhunderts stetig zugenommen hat und gleichzeitig die Inzidenz für das Mammakarzinom seitdem ebenfalls angestiegen ist, sollte in der Arbeitswelt nach Faktoren gesucht werden, die den Brustkrebs begünstigen könnten. Es gibt viele Studien, die berufsbedingte Risiken untersucht haben, aber nur wenige, die speziell berufsbedingte Risiken von Brustkrebs bei Frauen erforscht haben.

Da Frauen, die in der Landwirtschaft beschäftigt sind, häufig mit Chemikalien arbeiten und Pestizide in dem Verdacht stehen, das Brustkrebsrisiko zu erhöhen, wurde in vielen Studien auf Berufe aus diesem Wirtschaftszweig ein besonderes Augenmerk gelegt.

Blair und Dosemeci (1993) publizierten eine Studie, in der sie die Mortalitätst Statistik von 2.400 weißen Frauen und 2.066 nicht weißen Frauen, die in der Landwirtschaft gearbeitet haben, mit den Sterbedaten von Frauen aus den gleichen 23 US. Bundesstaaten verglichen. Sie konnten keine erhöhte Mortalität für Brustkrebs bei Frauen in der Landwirtschaft feststellen. Im gleichen Jahr fanden Franceschi et al. (1993) bei einer Studie mit 26 Fällen und 106 Kontrollen, beschäftigt in der Landwirtschaft im Nord-Westen Italiens, eine OR von 0,8 für Brustkrebs.

Hogfoss et al. (1993) fanden bei Frauen in der Landwirtschaft keine erhöhten Mortalitätsraten. Wiklund und Dich (1994) beobachteten im Rahmen der Volksbefragung in Schweden alle Arbeiterinnen in der Landwirtschaft von 1970 bis 1989 und fanden eine signifikant erniedrigte Standardisierte SIR von 0,83 (95% CI 0,78-0,88) für Brustkrebs. Settimi et al. (1999) fanden in einer Fall-Kontroll-Studie mit 945 Krebs-Patientinnen, rekrutiert aus Krankenhäusern dreier italienischer Provinzen, ein erniedrigtes Risiko (OR 0,4; 95% CI 0,3-0,7) für Brustkrebs bei Frauen in der Postmenopause, die in der Landwirtschaft beschäftigt waren. In einer speziell auf die Untersuchung von Brustkrebs bei Frauen in der Landwirtschaft angelegten Fall-Kontroll Studie fanden Duell et al. (2000) aus North Carolina/USA bei 862 Fällen und 790 Kontrollen, die kurz nach der Pestizidapplikation auf den Feldern gearbeitet haben, eine OR von 1,8 (95% CI 1,1-2,8). Für Frauen, die keine Schutzkleidung gegen Schädlingsbekämpfungsmittel getragen haben, berechneten die Autoren eine OR von 2,0 (95% CI 1,0-4,3). Die Länge der Zeit, die die Frauen in der Landwirtschaft gearbeitet haben, war negativ mit dem Risiko, einen Brustkrebs zu entwickeln, korreliert: RR von 1,2 (95% CI 0,8-1,7) bei eins bis zehn Jahren, RR von 0,8 (95% CI 0,5-1,2) bei elf bis 17 Jahren, RR von 0,7 (95% CI 0,5-1,1) bei 18 bis 23 Jahren und ein RR von 0,6 (95% CI 0,4-0,9) bei über 23 Jahren Arbeit in der Landwirtschaft. Brophy et al. (2002) verglichen die Berufe von 299 kanadischen Frauen, im Alter von 55 Jahren oder jünger, mit den Berufen von 237 Frauen mit anderen Krebserkrankungen und fanden eine OR von 9,05 (95% CI 1,06-77,43) für Frauen, die Brustkrebs hatten und in der Landwirtschaft gearbeitet haben. Gardner et al. (2002) fanden bei Frauen in der Postmenopause in der Landwirtschaft, bei Labortechnikerinnen, Telefonistinnen, Glas-, Leder- und Gerbereiarbeiterinnen, Produktkontrolleurinnen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko. Mills und Yang (2005) fanden keine erhöhten Brustkrebsraten bei Frauen, die in der Landwirtschaft allgemein gearbeitet haben, aber erhöhte OR von 6,0 (95% CI 2,01-18,0) bei Frauen, die in der Pilzzucht beschäftigt waren.

In anderen Berufszweigen sind ebenfalls erhöhte Brustkrebsraten aufgefallen, so insbesondere bei Lehrerinnen, Reinemacherinnen sowie Frauen, die in administrativen Berufen als Angestellte oder Sachbearbeiterinnen gearbeitet haben. Costantini et al. (1994) untersuchten die Brustkrebsmortalität in Italien und fanden eine

erhöhte Brustkrebsmortalität bei Lehrerinnen, Managerinnen und Beamtinnen. In einer großen Studie von 1984-1989 in 24 Staaten der USA mit 33.509 Fällen und 117.794 Kontrollen fanden Cantor et al. (1995) unter Einsatz einer JEM ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs bei Lehrerinnen, Managerinnen, Angestellte bei der Regierung und bei Reinemacherinnen. Katz und Jowett (1981) und Duh und Asal (1984) hingegen fanden keine erhöhten Brustkrebsrisiken bei Reinemacherinnen und Angestellten in Wäschereien. Hogfoss et al. (1993) untersuchten die Mortalitätsstatistik von 2,9 Millionen Beschäftigten aus 23 Staaten der USA der Jahre 1979-1987 und fanden erhöhte Mortalitätsraten bei Lehrerinnen, Managerinnen und Reinemacherinnen. Morton et al. (1995) haben bei der Auswertung der Sterbedaten einer großen US-Metropole mit 7.368 Fällen und 2.357 Kontrollen erhöhte Inzidenzraten und Mortalitätsdaten für Brustkrebs bei Lehrerinnen, Sekretärinnen und Schreibkräften, Bankkassiererinnen, Sozialarbeiterinnen, Hausfrauen, Krankenschwestern, chemischen Laborantinnen und bei Metallarbeiterinnen gefunden. Besonders hohe Inzidenz- und Mortalitätsraten fanden sie bei Journalistinnen und Schriftstellerinnen, Kassiererinnen und Bankangestellten, Kirchenbediensteten, Telefonistinnen, Elektrotechnikerinnen, Arbeiterinnen in der Glasproduktion und in der Papierproduktion sowie bei Zahntechnikerinnen. Von den 26 untersuchten Berufen fanden Coogan et al. (1996) bei 6.835 untersuchten Fällen und 9.453 Kontrollen nur bei den administrativen Berufen eine statistisch signifikant erhöhte OR von 1,15 (95% CI 1,06-1,24). Ein leicht erhöhtes signifikantes Risiko mit einer RR von 1,14 (95% CI 1,01-1,31) fanden Calle et al. (1998) nach der Beobachtung von 563.395 Frauen (1.780 Frauen entwickelten einen Brustkrebs) bei Sekretärinnen, Schreib- und Büroangestellten und ein RR von 1,93 (95% CI 1,03-3,62) bei leitenden Angestellten und Geschäftsführerinnen. Die Daten basieren jedoch auf nur zehn Brustkrebsfällen in diesen Berufen. Petralia et al. (1999) fanden in einer weiteren Fall-Kontroll-Studie keine erhöhten Risiken für Brustkrebs bei Lehrerinnen und Krankenschwestern, bemerken aber, dass die Aussagekraft ihrer Studie aufgrund niedriger Antwortquoten und einer geringen statistischen Power der Daten nur eingeschränkt verwertbar sei. Zheng et al. (2002) fanden in einer Fall-Kontroll-Studie in Connecticut, USA, mit 608 Fällen und 609 Kontrollen, erhoben mittels Interviews und basierend auf einem standar-

disierten Fragebogen, eine signifikant erhöhte OR von 1,9 (95% CI 1,3-2,7) bei Lehrerinnen und Bibliotheksangestellten. Sie fanden weiterhin eine erniedrigte OR von 0,5 (95% CI 0,3-0,9) für Technikerinnen und Frauen in verwandten Berufen. Bernstein et al. (2002) haben ein erhöhtes Brustkrebsrisiko für einen invasiven Brustkrebs bei Lehrerinnen von 51 Prozent und ein erhöhtes Brustkrebsrisiko von 67 Prozent für das Carcinoma in situ der Brust berechnet. Teitelbaum et al. (2003) untersuchten den Zusammenhang zwischen dem ausgeübten Beruf und Brustkrebs bei 20-44 Jahre alten Frauen und fanden ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs bei Lehrerinnen, Bibliothekarinnen und Anwältinnen, aber bei Nichtgebärenden einen negativen Zusammenhang für Naturwissenschaftlerinnen und Mathematikerinnen und Brustkrebs.

Ob Flugbegleiterinnen ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs haben, wurde mehrfach untersucht: Ballard et al. (2000) fanden eine RR von 1,35 (95% CI 1,00-1,83) für Brustkrebs bei Flugbegleiterinnen. Rafnsson et al. (2001) fanden bei Flugbegleiterinnen nach einem Untersuchungs-Abstand von 15 Jahren eine SIR von 1,6 (95% CI 1,0-2,4). Frauen, die nach 1971 eingestellt wurden, hatten die stärkste Exposition an kosmischer Strahlung im jüngeren Alter und haben eine höhere SIR von 4,1, (95% CI 1,7-8,5) für Brustkrebs. Haldorsen et al. (2001) untersuchten 3.693 Flugbegleiterinnen und fanden eine nicht signifikante SIR von 1,1, (95% CI: 0,8-1,5) und somit kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Flugbegleiterinnen. Kojo et al. (2005) untersuchten mittels Fragebogen 1.041 finnische Flugbegleiterinnen und fanden 27 Frauen mit Brustkrebs darunter. Das Risiko für Brustkrebs war am ehesten mit den bekannten Reproduktionsfaktoren und dem Lebensstil der Flugbegleiterinnen positiv korreliert. Die Autoren sehen keine klare Evidenz für einen positiven Zusammenhang zwischen beruflichen Ursachen und Brustkrebs bei Flugbegleiterinnen: Für die untersuchten arbeitsbedingten Faktoren wie kosmische und ultraviolette Strahlung, arbeitsbedingte Unterbrechungen der circadianen Rhythmik und des Schlafes durch „jet lag“ fanden sie kein signifikant erhöhtes Risiko für Brustkrebs. Tokumaru et al. (2006) fanden in einer Metaanalyse zu beruflichen Ursachen eines Brustkrebses bei Flugbegleiterinnen ein RR von 1,41 (95%CI 1,22-1,62), Brustkrebs zu entwickeln. Ob das erhöhte Brustkrebsrisiko aber an beruflich bedingten Faktoren wie der erhöhten kosmischen oder ultravio-

letten Strahlung oder an „Lifestyle“ bedingten Faktoren bedingt ist, wird noch kontrovers diskutiert.

In diversen anderen Berufszweigen fielen ebenfalls erhöhte Brustkrebsraten auf: Die Brustkrebsraten in der pharmazeutischen Industrie scheinen laut einer Übersichtsarbeit von Teichman et al. (1988) mit einer OR von 1,26 erhöht zu sein.

Aronson et al. (1999) untersuchten 242.196 Frauen in Kanada, ein Zehntel aller werktätigen Frauen in dem Erfassungszeitraum (1965-1971), und fanden ein erhöhtes Brustkrebsaufkommen bei Frauen in der metallverarbeitenden Industrie. Frauen vor der Menopause haben laut einer Untersuchung von Petralia et al. (1998) ein nicht signifikant dreifach erhöhtes Risiko für Brustkrebs, wenn ihr Beruf mit der längsten Dauer im Bereich der Feinmechanik oder dem Kunsthandwerk lag (OR 3,0; 95% CI 0,90-20,35).

Kato et al. (1990) fanden ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die als Friseurinnen, Geschäftsfrauen oder Büroangestellte gearbeitet haben. Koenig et al. (1991) fanden ein erhöhte Brustkrebsrisiko bei Frauen, die länger als fünf Jahre als Friseurin gearbeitet haben. Pollan und Gustavsson (1999) fanden erhöhte Brustkrebsrisiken für Friseurinnen und Kosmetikerinnen und für Telefonistinnen in Schweden.

Sala-Serra (1996) fanden ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die in der Papierproduktion tätig waren. Band et al. (2000) erhoben Daten zu der beruflichen Exposition von 1.018 Frauen mit Brustkrebs und 1.020 Kontrollen mittels eines Fragebogens. Sie analysierten die Daten auch nach dem Menopausenstatus. Sie fanden sowohl für Frauen vor der Menopause als auch bei den Frauen nach Beginn der Menopause signifikant erhöhte Risiken für Arbeiterinnen in der Druckindustrie, im Auto-Reparatur-Gewerbe und in der Landwirtschaft. In der Untergruppe der Frauen vor der Menopause fanden sie erhöhte Risiken für Brustkrebs bei EDV-Arbeiterinnen, Friseurinnen, Verkäuferinnen und Arbeiterinnen in der Nahrungsmittel-, Textil-, chemischen- und Transportmittelindustrie, für Frauen in der Postmenopause bei Lehrerinnen, Medizinerinnen, Krankenschwestern, Reinemacherinnen und in der Automobilindustrie sowie dem Tankstellengewerbe. Kuzmickiene et al. (2004) fanden bei Arbeiterinnen in der Weberei/Spinnerei einer Textilfabrik eine erhöhte SIR von 1,49. Delzell et al. (1994) fanden bei

Frauen, die in der Automobilproduktion beschäftigt waren, eine erniedrigte SMR von 0,60 (95% CI 0,37-0,91).

Dosemeci et al. (1992) haben die Mortalitätsdaten von 36 zwischen 1970 und 1979 verstorbenen Frauen, die als Laborarbeiterinnen im US. Landwirtschaftsbereich beschäftigt waren, untersucht. Sie fanden eine erhöhte OR von 5,3 (95% CI 2,8-10,1) für Frauen mit Mammakarzinom. Die Fallzahl war jedoch zu gering, um fundierte Aussagen zu berufsbedingten Risiken eines Brustkrebses zu machen. In einer Übersichtsarbeit zu 92 Fall-Kontroll-Studien über arbeitsbedingte Faktoren eines Brustkrebses berichten Goldberg und Labrèche (1996) über leichte Assoziationen von Brustkrebs mit einer Beschäftigung in der pharmazeutischen Industrie, in chemischen Berufen und in Berufen mit Exposition an niedrigfrequenten elektromagnetischen Feldern oder als Friseurinnen. Hansen (1999) fand bei 743 Frauen mit Brustkrebs, die in mit Lösemitteln exponierten Berufen gearbeitet haben, erhöhte Risiken bei: Frauen in der Papierproduktion und im Druckereigewerbe eine OR von 1,51 (95% CI 1,10-2,04), in der Textil- und Kleidungsindustrie bei einer Beschäftigung länger als 15 Jahren eine OR von 1,40 (95% CI 1,12-1,76), in der chemischen Industrie eine OR von 1,84 (95% CI 1,15-2,95), in der Metallproduktion eine OR von 1,35 (95% CI 1,01-1,83), in der Holzverarbeitung und Möbelindustrie eine OR von 2,40 (95% CI 0,97-5,99). Frauen, die in diesen Berufen insgesamt länger als zehn Jahren beschäftigt waren, haben ein erhöhtes Brustkrebsrisiko mit einer OR von 1,97 (95% CI 1,39-2,79) im Vergleich zu Frauen aus anderen Berufen. Rennix et al. (2005) haben Frauen, die bei der „US-Army“ beschäftigt und mit flüchtigen organischen Chemikalien exponiert waren, untersucht und fanden eine höhere Brustkrebsinzidenz als in der Bevölkerung. Unter den exponierten Frauen wiederum hatten die Frauen mit einer mittleren und höheren Exposition gegenüber Frauen mit einer geringen Exposition ein um 48 Prozent erhöhtes Risiko für Brustkrebs.

Werden in den Studien Berufsgruppen gefunden, die eine erhöhte Brustkrebsrate aufweisen, so können hier bei der genaueren Analyse der beruflichen Belastung ebenfalls chemische Stoffe am Arbeitsplatz als risikoe erhöhende Faktoren ermittelt werden.

Die Tabelle IX zeigt eine Zusammenfassung der Studien zu arbeitsbedingten Risiken eines Brustkrebses, geordnet nach dem Ergebnis, ob ein erhöhtes, kein oder ein erniedrigtes Brustkrebsrisiko festgestellt wurde.

Tabelle IX: Studien zu arbeitsbedingten Risiken des Brustkrebses

Autor	Berufe	Risiko
Chiazze et al. 1980	PVC Arbeiter	Kein Zusammenhang zu Brustkrebs
Blair et al. 1993	Landwirtschaft	
Franceschi et al. 1993	Landwirtschaft	
Petralia et al. 1999	Lehrerinnen und Krankenschwestern.	
Haldorsen et al. 2001	Flugbegleiterinnen	
Koyo et al. 2005	Flugbegleiterinnen	
Tokumaru et al. 2006	Flugbegleiterinnen	
Katz und Jowett 1981	Wäschereiarbeiterinnen	Protektiv bezüglich Brustkrebs
Duh und Asal 1984	Wäschereiarbeiterinnen	
Wiklund 1994	Landwirtschaft	
Delzell et al. 1994	Frauen in der Automobilproduktion	
Teitelbaum et al. 2003	Naturwissenschaftlerinnen, Mathematikerinnen	
Aronson et al. 1990	Frauen in der metallverarbeitenden Industrie	Erhöhtes Brustkrebsrisiko
Kato et al. 1990	Geschäftsfrauen, Büroangestellten, Friseurinnen	
Koenig et al. 1991	Friseurinnen	
Hogfoss et al. 1993	Lehrerinnen und Managerinnen	
Costantini et al. 1994	Lehrerinnen, Managerinnen, Beamtinnen	
Morton 1995	Krankenschwestern, chemische Laborantinnen, Lehrerinnen, Bankkassiererinnen, Sozialarbeiterinnen, Sekretärinnen, Metallarbeiterinnen	
Coogan et al. 1996	Erhöhtes Risiko nur für administrative Berufe/Verwaltungsangestellte	
Goldberg und Labrèche 1996	Arbeiterinnen in der pharmazeutisch-chemischen Industrie, Arbeiterinnen mit niedrigfrequenten elektromagnetischen Feldern, Kosmetikerinnen, Textilarbeiterinnen, Reinemacherinnen, Arbeiterinnen in der Nuklearindustrie	
Sala-Serra et al. 1996	Frauen in der Pappe- und Papierproduktion	
Calle et al. 1998	Sekretärinnen, Schreib- und Büroangestellte, leitende Angestellte, Geschäftsführerinnen	

Tab.IX, Fortsetzung		
Autor	Berufe	Risiko
Petralia et al. 1998	Wissenschaftlerinnen, Büroangestellten, Frauen in der Gummi- und Plastikproduktion, Feinmechanikerinnen	Erhöhtes Brustkrebsrisiko
Hansen 1999	Frauen in der Papierproduktion, Druckindustrie, Textil- und Kleidungsindustrie, chemischen Industrie, Metall- und Holzverarbeitung	
Pollan und Gustavsson 1999	Telefonistinnen, Friseurinnen und Kosmetikerinnen	
Ballard et al. 2000	Flugbegleiterinnen	
Band et al. 2000	Frauen vor der Menopause: EDV, Friseurinnen, Nahrungsmittel-, Textil-, Chemieindustrie; Frauen nach der Menopause: Lehrerinnen, Medizinerinnen, Schwestern, Reinemacherfrauen, Flugzeug- und Automobilindustrie; Frauen vor und nach der Menopause: Frauen in der Landwirtschaft, Druckindustrie, Automobil-Reparatur	
Duell et al. 2000	Frauen in der Landwirtschaft	
Rafnsson et al. 2001	Flugbegleiterinnen	
Zheng et al. 2002	Lehrerinnen und Bibliotheksangestellten, erniedrigte bei Technikerinnen	
Brophy et al. 2002	Arbeiterinnen in der Landwirtschaft	
Bernstein et al. 2002	Lehrerinnen	
Gardner et al. 2002	Frauen in der Landwirtschaft, Labortechnikerinnen, Telefonistinnen, Glas-, Leder- und Gerbereiarbeiterinnen	
Teitelbaum et al. 2003	Lehrerinnen, Anwältinnen, Bibliothekarinnen	
Kuzmickiene et al. 2004	Arbeiterinnen einer Textilfabrik	
Rennix et al. 2005	Frauen bei der US-Armee mit Exposition an Lösemitteln	
Mills et al. 2005	Brustkrebsrisiko erhöht für Frauen in der Landwirtschaft/Pilzzucht	
Doody et al. 2006	Radiologische MTA	
Tokumar et al. 2006	Flugbegleiterinnen	

Teil II
Durchführung einer Fall-Kontroll-Studie - Methode und
Ergebnisse

5. Methode

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Fall-Kontroll-Studie zur Untersuchung des Brustkrebses mit 693 Fällen und 666 Kontrollen. Die Arbeit wurde unter der Anleitung von Prof. Dr. med. G. Elsner, Dr. med. Albert Nienhaus, MPH, und Dr. med. Andreas Seidler durchgeführt. Die Erhebung und die anschließende elektronische Erfassung der Daten erfolgten in Zusammenarbeit mit Gudrun Roscher und Michaela Hubracht. Die hier vorliegende Arbeit behandelt die chemisch bedingten Ursachen eines Brustkrebses. Gudrun Roschers bereits publizierte Arbeit befasst sich mit den physikalischen Ursachen eines Brustkrebses. Im folgenden wird die Durchführung der Studie beschrieben mit Darstellung der Datenerhebung in den Kliniken, der Probandengruppen, der verwendeten Instrumente und der Auswertung.

5.1 Durchführung der Datenerhebung in den Kliniken

Die Daten wurden in dem Zeitraum vom 01.03.1996 bis zum 31.12.1997 von Gudrun Roscher und dem Autor an 11 Kliniken im Rhein-Main-Neckar-Gebiet sowie in Kliniken in Hamburg und Bremen erhoben. Eine Übersicht der von uns betreuten Kliniken mit dem Zeitraum der Datenerhebung zeigt die Tabelle X.

Alle Brustkrebs-Patientinnen und alle Kontroll-Patientinnen der gynäkologischen Abteilungen erhielten bei der Aufnahme auf die Station von den Stationsärzten einen eigens für diese Studie entwickelten Fragebogen mit der Bitte, diesen selbstständig auszufüllen. Dem Fragebogen war ein einleitendes Schreiben beigelegt, worin erklärt wurde, dass es sich um eine Studie über „Arbeit und Gesundheit“ handelt. Das genaue Ziel der Studie wurde den Frauen zwecks Vermeidung eines „recall bias“ nicht mitgeteilt. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig. Die ärztliche Schweigepflicht wurde eingehalten. Im Falle der Nicht-Teilnahme musste keine Begründung angegeben werden. Die Fragebögen wurden nach dem Ausfüllen auf der Station von den Stationsärzten gesammelt. Jedem ausgeteilten Fragebogen wurde ein Befundbogen mit der identischen eindeutigen Laufnummer zugeordnet. Auf dem Befundbogen wurden unabhängig vom Fall/Kontroll-Status die Diagnose, das Geburtsjahr und die Nationalität der Patientinnen sowie bei den

Fällen das Datum der histologischen Diagnosesicherung festgehalten. Personenbezogene Daten wie Name, Geburtstag und Adresse der Frauen wurden weder auf den Frage- noch auf den Befundbögen registriert. Für Patientinnen, die an der Studie, unabhängig aus welchen Gründen, nicht teilgenommen haben, wurde nur ein vereinfachter Befundbogen in anonymer Form ausgefüllt, auf dem lediglich der Fall/Kontroll-Status (keine Diagnosen), das Alter und die Nationalität der Patientin registriert wurden. Diese Parameter wurden erfasst, damit mögliche kulturelle oder sprachliche Einflüsse auf das Teilnahmeverhalten überprüft werden können. Die ausgefüllten und anonymisierten Frage- und Befundbögen wurden zur Auswertung an das Institut für Arbeitsmedizin in Frankfurt am Main weitergeleitet.

Tabelle X: Erfassungszeit und Probandenzahlen in der Studie, aufgeschlüsselt nach den Kliniken, Brustkrebsfällen und Kontrollen

Klinik	Betreut von	Fälle	Kontrollen	Frauen gesamt	Erfassung von - bis
Klinikum Aschaffenburg	Norbert Hensel	40	12	52	01.01.97 31.12.97
Städtische Kliniken Darmstadt	Norbert Hensel	23	52	75	01.02.97 31.12.97
Uniklinik Frankfurt	Gudrun Roscher	106	153	259	01.03.96 31.12.97
Klinik Finkenau Hamburg	Gudrun Roscher	18	37	55	01.08.97 31.12.97
St. Marienkrankenhaus Frankfurt	Gudrun Roscher Norbert Hensel	155	89	244	01.01.96 31.12.97
Städtisches Krankenhaus Frankenthal	Gudrun Roscher	35	17	52	01.09.97 31.12.97
Zentralkrankenhaus Sankt-Jürgen-Strasse Bremen	Gudrun Roscher	81	110	191	01.09.96 31.12.97
Universitätsklinik Heidelberg	Gudrun Roscher	70	77	147	01.09.97 31.12.97
Stadtkrankenhaus Hanau	Gudrun Roscher	35	19	54	01.09.97 31.12.97
Städtische Kliniken Offenbach	Norbert Hensel	46	39	85	01.01.97 31.12.97
Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden	Norbert Hensel	84	61	145	01.12.96 31.12.97
Gesamt:		693	666	1359	

5.2 Probanden: Fall- und Kontrollgruppe, Teilnahme Kriterien

Bei den Fällen handelt es sich um Frauen mit Brustkrebs, rekrutiert aus den elf oben erwähnten Kliniken aus dem Rhein-Main-Neckar-Gebiet, Bremen und Hamburg. Als Fälle galten alle Patientinnen mit einem histologisch gesicherten Mammakarzinom mit der Erstdiagnose während des aktuellen stationären Aufenthaltes oder der Erstdiagnose vor maximal zwei Jahren. Rezidivkrankungen wurden nicht mit einbezogen. Eine Altersbegrenzung war nicht vorgegeben.

Um ein vergleichbares Einzugsgebiet wie bei den Fällen zu erhalten, wurden als Kontrollen Frauen aus den selben gynäkologischen Abteilungen der Kliniken mit einer benignen Erkrankung gewählt. Bei den Kontroll-Frauen wurden Frauen mit einem bekannten Malignom von der Studie ausgeschlossen. Frauen, die in Zusammenhang mit einer Schwangerschaft stationär aufgenommen wurden, sind von der Studie ausgeschlossen worden, da sie wesentlich jünger waren und der Altersverteilung der Fälle nicht entsprachen.

Da der Brustkrebs im Alter unter 40 Jahren seltener vorkommt als benigne gynäkologische Krankheiten, wurden nur Kontroll-Frauen, die älter als 40 Jahre alt waren, in die Studie einbezogen. Um später mögliche Störfaktoren aufspüren zu können, wurden die Diagnosen der Kontrollen in anonymisierter Form ebenfalls mit erfasst. Die Tabelle XI gibt einen Überblick über die Verteilung der Diagnosen der Kontroll-Frauen in dieser Studie.

Tabelle XI: Verteilung der Diagnosen der Kontrollen

ICD	Abs	%	Diagnosegruppe
217	66	9,9	Gutartige Neubildungen der Brust
218	152	22,8	Uterusleiomyom
219	17	2,6	Sonstige gutartige Neubildungen der Gebärmutter
220	15	2,3	Gutartige Neubildungen des Ovariums
221	2	0,3	Gutartige Neubildungen sonst. weibl. Geschlechtsorgane
256	5	0,7	Funktionsstörungen der Ovarien
610	133	19,9	Gutartige Dysplasie der Brustdrüse
611	35	5,3	Sonstige Krankheiten der Brustdrüse
614	15	2,3	Entzündliche Krankheiten der Ovarien, Eileiter, des Beckenzellgewebes und Bauchfells
616	7	1,0	Entzünd. Krankheiten der Cervix Uteri, Vagina und Vulva
617	14	2,1	Endometriose
618	26	3,9	Prolaps weiblicher Geschlechtsorgane
620	54	8,1	Nicht entzündl. Affektionen der Ovarien, Eileiter u. Lig. latum uteri
621	10	1,5	Uterusaffektion anderweitig nicht klassifiziert
625	20	3,0	Schmerzen und sonst. Symptome in Verbindung mit weibl. Geschlechtsorganen
626	24	3,6	Störungen der Menstruation und abnorme Blutungen
627	15	2,3	Klimakterische und postklimaterische Störungen
	56	8,4	Sonstiges
Ges:	666	100	

Den Hauptanteil der Kontrollen bildeten Frauen mit einer gutartigen Neubildung oder Dysplasie der Brustdrüse sowie Frauen mit einem Leiomyom. Die restlichen Diagnosen verteilen sich recht gleichmäßig auf andere gynäkologische Erkrankungen.

5.3 Der Fragebogen und der Befundbogen

Der Fragebogen

Es wurde ein vierseitiger, von den Frauen selbst auszufüllender Fragebogen entwickelt, der im Anhang dieser Arbeit abgebildet ist (Anlage I).

Um eventuelle Unterschiede im Einzugsgebiet der Fälle und der Kontrollen feststellen zu können, wurde nach der Postleitzahl des Wohnortes gefragt. Ebenso wurde das Geburtsjahr zur Erfassung von Altersunterschieden abgefragt. Als nächstes wurden die Frauen in einem kurzen erklärenden Text gebeten, die Berufe oder Tätigkeiten, die sie im Laufe des Lebens länger als ein Jahr lang ausgeübt haben, aufzuzählen. Die Berufe sollten in chronologischer Reihenfolge, beginnend mit dem zuletzt ausgeübten Beruf, aufgeführt werden. Zu den Berufen waren folgende Daten anzugeben: Die Dauer der Tätigkeit von-bis (Jahreszahl), die Berufsbezeichnung, eine genaue Tätigkeitsbezeichnung, der Wirtschaftszweig und die wöchentliche Arbeitszeit in Stunden. Dabei sollten Zeiten von Ausbildung, Arbeitsdienst, ausschließlicher Hausfrauentätigkeit oder ähnliches ebenfalls angegeben werden. Für die Berufe standen im Fragebogen acht Felder bereit, bei mehr als acht Berufen sollten die Daten auf ein gesondertes weißes Blatt aufgeschrieben werden.

Zur Erfassung der beruflichen oder privaten Exposition an Chemikalien wurde der Kontakt zu sechs Schadstoffgruppen abgefragt: Lösemittel, Haarfärbemittel, Schädlingsbekämpfungsmittel/Mottenkugeln/Insektenspray, Pflanzenschutzmittel/Unkrautvernichtungsmittel, Holzschutzmittel und Farben. Die Frauen sollten die Dauer der Exposition in Jahren und die Häufigkeit, kategorisiert in vier Kategorien: „eigentlich nie“, „selten (monatlich)“, „manchmal (wöchentlich)“ oder „häufig (täglich)“ für jede Schadstoffklasse gesondert angeben. Zur Berechnung der Exposition wurden die Dosisjahre bestimmt, wobei die Expositionsdauer in Jahren mit der gewichteten Expositionshäufigkeit multipliziert wurde. Die Expositionshäufigkeit wurde wie folgt gewichtet: tägliche Exposition = 1, wöchentliche Exposition = 1/5 und monatliche Exposition = 1/20. Schließlich wurde die Exposition in die Kategorien keine Exposition, ≤ 1 Dosisjahr, $>1-3$ Dosisjahre und >3 Dosisjahre kategorisiert. Für alle sechs Schadstoffklassen wurden die entspre-

chenden Odds Ratios für die kategorisierten Dosisjahre (DJ) berechnet, als Referenzgruppe diente die Kategorie „Keine Exposition“. Frauen, die diese Frage nicht beantwortet haben („missings“), wurden der Kategorie „Keine Exposition“ zugeordnet.

Weiterhin wurde nach den selben Kategorien und Zeitangaben für den Umgang mit radioaktiven Substanzen oder Strahlen (als Beispiele wurden Röntgenstrahlen genannt) und der Arbeit in der Nähe oder mit einem elektrischen Gerät (hier wurden als Beispiel Bildschirme und elektronische Kassen genannt) gefragt. Die Anzahl von Röntgenaufnahmen zu medizinischen Zwecken mit Ausnahmen von Mammographien und die Anzahl der Stunden Fernsehen pro Tag wurden in je einer gesonderten Frage eruiert.

Des weiteren wurden Fragen zu den bekannten Einflussgrößen für den Brustkrebs gestellt: Es wurde dichotomisiert die Frage nach leiblichen Kindern gestellt und im positiven Falle die Anzahl der Kinder, die Geburtsjahre dieser sowie die Stilldauer für das jeweilige Kind (in Monaten) abgefragt. Es wurde ebenfalls nach Schwangerschaftsabbrüchen oder Fehlgeburten in den Kategorien „nein“, „ja, einmal“ sowie „ja, mehrmals“, nach dem Alter der ersten Regelblutung und nach der Einnahme der „Antibabypille“ mit Angabe der Einnahme-Dauer in Jahren gefragt. Zur Erfassung des für den Brustkrebs wichtigen Status der Menopause wurde dichotomisiert nach dem Bestehen der Regelblutung gefragt. Im negativen Falle wurde weiterhin nach dem Grund des Ausbleibens der Regelblutung in den Kategorien „Wechseljahre“, „Operation“ und „sonstiger Grund“ sowie nach dem Alter, bei dem die Regelblutung ausgeblieben war, gefragt. Die Frauen, die noch in den Wechseljahren sind oder diese bereits hatten, wurden in einer „ja/nein“ Frage nach der Einnahme von Hormonpräparaten gefragt. Weiterhin wurde abgefragt, ob eine nahe leibliche Verwandte jemals an Brustkrebs erkrankt war. Hier wurden als Beispiele Mutter, Schwester und Tochter genannt.

Als nächstes wurden die Körpergröße in Zentimetern sowie das Körpergewicht in Kilogramm, die Konfektionsgröße des Büstenhalters (BH) anhand des Beispiels „85 C“, die BH-Tragedauer in Stunden pro Tag sowie die Farbe der Büstenhalter, kategorisiert in „überwiegend weiße/helle“ sowie „überwiegend farbige/dunkle“, abgefragt.

Zum Schluss wurden Lifestylefaktoren, bei denen ein Einfluss auf die Entstehung von Brustkrebs vermutet wird, abgefragt. Das Rauchen wurde in drei Kategorien: „ja, ich rauche“, „ja, ich habe früher geraucht“ und „nein, ich habe niemals regelmäßig geraucht“ erhoben. Der Konsum von Alkohol in den letzten drei Jahren wurde in den Klassen „weniger als 7 Gläser pro Woche“, „7 bis 13 Gläser pro Woche“, „14 bis 21 Gläser pro Woche“ und „mehr als 21 Gläser pro Woche“ eingeteilt. Dabei wurden als Beispiel „Gläser Bier, Wein oder Spirituosen“ genannt. Als letztes wurde in Form einer „ja/nein“ Frage nach Diabetes mellitus und nach dem Bestehen einer arteriellen Hypertonie gefragt.

Der Befundbogen

Für jede Frau wurde zusammen mit dem Fragebogen ein Befundbogen erstellt. Dieser beinhaltete, unter Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht, zusätzliche Daten. Für die Erhebung der Daten im Befundbogen war die Mitarbeit der Frauen nicht erforderlich. Der Befundbogen konnte vom jeweiligen Stationsarzt getrennt ausgefüllt werden. Hierdurch konnte der Umfang des Fragebogens verkleinert werden.

Unter Punkt eins wurde, um die erhobenen Daten der jeweiligen Frau in anonymer Form zuordnen zu können, die gleiche Zahlen- und Buchstabenkombination, die bereits als Laufnummer für den Fragebogen eingetragen wurde, notiert. Als nächstes wurde hier das Datum festgehalten, an dem die Patientin befragt wurde bzw. den Fragebogen erhalten hatte. Anschließend wurde die Hauptdiagnose der Patientin bzw. der entsprechende ICD-Kode erfasst, der Aufschluss über den Fall- oder Kontroll-Status der Frauen gab. Weiterhin wurde bei den Frauen, die eine Probeentnahme zur Diagnosefeststellung erhalten haben, hier das Datum der histologischen Sicherung der Diagnose registriert. Das Geburtsjahr der Frauen wurde zur anonymen Auswertung der auf dem Befundbogen festgehaltenen Daten hier noch einmal eingetragen. Auf die Erhebung des kompletten Geburtsdatums wurde aus Datenschutzgründen verzichtet. Schließlich wurde die Nationalität der Probandinnen erhoben, wobei hier die aktuelle Staatsangehörigkeit entscheidend war. Der Befundbogen ist im Anhang der Arbeit gesondert aufgeführt und einzusehen (Anlage II).

Im Befundbogen sollte nach dem Studiendesign der Östrogen-Rezeptor-Status des Tumors bei den Brustkrebs-Patientinnen mit dem histologischen Ergebnis mit erhoben werden. Die Bestimmung des Östrogen-Rezeptor-Status dauert erfahrungsgemäß jedoch deutlich länger als das histologische Ergebnis und wurde in vielen Kliniken erst nach dem histologischen Ergebnis von der Pathologie nachgeprüft. Aufgrund logistischer und organisatorischer Unterschiede in den einzelnen Kliniken war eine ausreichende lückenlose Erfassung des Rezeptorstatus nicht möglich. Der Einfluss des Östrogen-Rezeptor-Status auf die Ergebnisse kann in der vorliegenden Studie demnach nicht berechnet werden.

5.4 Die postalische Befragung

Zur Erhöhung der Genauigkeit der Daten, um auch Frauen mit einzubeziehen, die während des stationären Aufenthaltes aus unterschiedlichen Gründen nicht erreicht worden sind, wurde unter der Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht zusätzlich eine postalische Befragung durchgeführt. Die Patientinnen wurden anhand der Krankenakten aus den Archiven der Kliniken nach folgenden, gleichen Kriterien wie für die Frauen, die in den Kliniken befragt wurden, ausgewählt: Stationär wurde kein Fragebogen erhalten/ausgefüllt. Die Diagnosestellung bzw. der Krankenhausaufenthalt lagen nicht länger als zwei Jahre zurück. Die Kontroll-Frauen litten an keinem bekannten malignen Tumor. Die Kontroll-Frauen waren nicht in Zusammenhang mit einer Schwangerschaft stationär aufgenommen worden.

Von der Uniklinik Frankfurt aus wurden nach den o.g. Kriterien 98 Frauen (21 Fälle und 77 Kontrollen), vom St. Marienkrankenhaus Frankfurt aus 391 Frauen (195 Fälle und 196 Kontrollen) und vom Zentralkrankenhaus Sankt-Jürgen-Strasse in Bremen 107 Frauen (alles Kontrollen) postalisch mit der Bitte angeschrieben, den beigefügten Fragebogen ausgefüllt im beigelegten, frankierten Rückumschlag an die jeweilige Klinik zurückzuschicken. Dem Fragebogen war dasselbe einleitende, vom jeweiligen Klinikchefarzt verfasste Schreiben zur Erklärung der Studie beigelegt wie bei den stationären Patientinnen. Die Teilnahme

geschah ebenfalls auf freiwilliger Basis. Den Fragebögen wurden analog zur stationären Befragung Befundbögen mit einer eindeutigen Laufnummer zugeordnet. Nach der Komplettierung wurden Fragebogen und Befundbogen in anonymisierter Form an das Institut für Arbeitsmedizin weitergeleitet.

5.5 Responseraten Kliniken (gesamt, stationär und postalisch)

Ein unterschiedliches Antwortverhalten der Fälle und Kontrollen kann in epidemiologischen Studien zu systematischen Fehlern im Sinne einer Selektion führen. Daher wurden die Responseraten nach den jeweiligen Kliniken aufgeschlüsselt berechnet. Von den insgesamt 1.869 befragten Frauen gaben 1.359 den komplett ausgefüllten Bögen zurück. Dies entspricht einer Responserate von 72,7 Prozent insgesamt.

Aufgeschlüsselt nach dem Fall- und Kontroll-Status: Es wurden insgesamt 847 Brustkrebs-Patientinnen angesprochen, von denen 693 teilgenommen haben. Dies entspricht einer Responserate von 81,8 Prozent. Von den insgesamt 1.022 angesprochenen Kontrollen haben 666 Frauen den komplett ausgefüllten Bogen zurückgegeben. Dies entspricht einer gesamten Responserate von 65,8 Prozent. Eine Übersicht über die Fallzahlen und die Responseraten, aufgeschlüsselt nach den einzelnen Kliniken (stationär und postalisch zusammen), bietet die Tabelle XII.

Tab. XII: Fallzahlen und Responseraten der einzelnen Kliniken (stationär und postalisch)

Klinik	Fälle gesamt	Fälle Geantwortet	Response- Rate	Kontrollen Gesamt	Kontrollen geantwortet	Response- Rate
Klinikum Aschaffenburg	47	40	85,1%	22	12	54,5%
Städtische Kliniken Darmstadt	28	23	82,1%	98	52	53,1%
Uniklinik Frankfurt	152	106	69,7%	252	153	60,7%
St. Marienkrankenhaus Frankfurt am Main	182	155	85,2%	196	89	45,4%

Klinik	Fälle gesamt	Fälle Geantwortet	Response- Rate	Kontrollen Gesamt	Kontrollen geantwortet	Response- rote
Klinik Finkenau Hamburg	19	18	94,7%	37	37	100%
Städtisches Kran- kenhaus Franken- thal	37	35	94,6%	25	17	68,0%
Zentralkrankenhaus Bremen	103	81	78,6%	132	110	83,3%
Universitätsklinik Heidelberg	93	70	75,3%	127	77	60,6%
Stadtkrankenhaus Hanau	35	35	100%	21	19	90,5%
Städtische Kliniken Offenbach	49	46	93,9%	41	39	95,1%
HSK Wiesbaden	102	84	82,3%	71	61	85,9%
Gesamt	847	693	81,8%	1022	666	65,2%

Responseraten der postalischen Befragung

Die Responseraten einer stationären Befragung unterscheiden sich von Responseraten einer postalischen Befragung in der Regel aufgrund der unterschiedlichen Settings, zum Beispiel durch die persönliche Ansprache durch einen Stationsarzt bei der stationären Befragung, höhere Motivation, sich Krankheiten zuzuwenden während eines stationären Aufenthaltes. Um also eventuell stark von den stationären Responseraten abweichende Responseraten bei der postalischen Befragung ermitteln zu können, wurde an dieser Stelle gesondert die Responseraten der postalischen Befragungen berechnet.

Die gesamte Responserate nach dem ersten Anschreiben betrug für die Uniklinik Frankfurt 51,0 Prozent, für das St. Marienkrankenhaus 56,1 Prozent. Um die Responserate zu erhöhen, wurden Frauen aus der Uniklinik Frankfurt und die 160 Frauen aus dem St. Marienkrankenhaus Frankfurt, die auf das erste Anschreiben nicht geantwortet haben, zwei Monate später in einem weiteren Anschreiben ge-

beten, den Fragebogen auszufüllen und in dem beigelegten, frankierten Rückumschlag zurückzusenden.

Die Gesamt-Response rate betrug somit für die Uniklinik Frankfurt 57,1 Prozent, für das St. Marienkrankenhaus 60,9 Prozent und für das Zentralkrankenhaus in Bremen 71,0 Prozent. Tabelle XIII fasst die postalischen Gesamt-Antwortquoten der drei o.g. Kliniken zusammen.

Tabelle XIII: Postalische Befragung Uniklinik Frankfurt, St. Marienkrankenhaus Frankfurt und Zentralkrankenhaus Bremen

Klinik	Anzahl gesamt	ausgefüllt zurück	Response rate
Uniklinik Frankfurt	98	56	57,1%
St. Marienkrankenhaus Frankfurt	391	238	60,9%
Zentralkrankenhaus Bremen	107	76	71,0%
Gesamt	596	370	62,1%

Aufgeschlüsselt nach dem Fall-/Kontroll-Status wurden folgende Antwortquoten erreicht: Von der Uniklinik Frankfurt antworteten insgesamt 61,9 Prozent der postalisch befragten Fälle und 55,8 Prozent der Kontrollen. Von den Patientinnen aus dem St. Marienkrankenhaus Frankfurt antworteten 76,4 Prozent der Fälle und 45,4 Prozent der Kontrollen. Im Zentralkrankenhaus sind nur Kontrollen postalisch angeschrieben worden. Es antworteten, wie in den Tabellen XIV und XV angegeben, 71,0 Prozent der Frauen.

Tabelle XIV: Response rates Uninkl. Frankfurt aufgeschlüsselt nach Brustkrebs-Fällen und Kontrollen

	Gesamt	ausgefüllt zurück	nicht ausgefüllt	Response rate
Fälle	21	13	8	61,9%
Kontrollen	77	43	34	55,8%
Gesamt	98	56	42	57,1%

Tabelle XV: Responseraten St. Marienkrankenhaus Frankfurt aufgeschlüsselt nach Brustkrebs-Fällen und Kontrollen

	Gesamt	ausgefüllt zurück	Nicht ausgefüllt	Responserate
Fälle	195	149	46	76,4%
Kontrollen	196	89	107	45,4%
Gesamt	391	238	153	60,9%

5.6 Datenerfassung und Auswertung

Die ausgefüllten anonymisierten Fragebögen und Befundbögen wurden im Institut für Arbeitsmedizin gesammelt, die Daten von Michaela Hubracht und dem Autor gemeinsam elektronisch erfasst. Dazu wurde eine Eingabemaske in der Datenbank Microsoft Access erstellt, die dem Fragebogen entsprach. Um bei der großen Datenmenge Tippfehler so weit wie möglich zu vermeiden, wurde für die einzelnen Fragen im Fragebogen eine Plausibilitätsprüfung für die eingegebenen Werte durchgeführt, die z.B. beim Verrutschen in der Spalte eine Warnung erzeugte.

Die Berufe wurden in dem in Deutschland verwendeten „Statistischen Bundeschlüssel“ (Ausgabe 1992) für Kodierungen der Berufe vierstellig kodiert. Anhand des dazugehörigen „Branchen-Kodes“ wurde der von den Frauen angegebene Industriezweig dreistellig kodiert. Die ersten 1.000 Frage- und Befundbögen wurden von dem Autor, die restlichen von Michaela Hubracht kodiert.

Um den Einfluss des Kodierers auf die Kodierung zu überprüfen, wurden von Michaela Hubracht und dem Autor 50 Frage- und Befundbögen doppelkodiert und die Ergebnisse mittels des statistischen Auswertungsprogramms Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) für Windows Version 6.1.3 verglichen. Wesentliche Unterschiede ergaben sich nicht, die Übereinstimmung lag über 90 Prozent.

Die Auswertung der Daten erfolgte durch Dr. Albert Nienhaus, MPH, mittels des statistischen Auswertungsprogramms SPSS für Windows 6.1.3. Zunächst wurden die Daten auf Vollständigkeit und Verwertbarkeit untersucht. Die Daten von drei Frauen mit fehlenden Angaben zum Alter und die Daten von 23 Kontrollen, die zwischen 16 und 22 Jahre alt waren, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Ebenfalls ausgeschlossen wurden die Daten von sieben Kontroll-Frauen mit der Diagnose ICD 233, Carcinoma in situ, sechs mit der Diagnose ICD 239.3, Neubildung der Brust unbekanntes Charakters, und drei mit der Diagnose ICD 236, Neubildungen unsicheren Verhaltens der Harn- und Geschlechtsorgane, da diese weder der Fall- noch der Kontrollgruppe zugeordnet werden können bzw. eine Präkanzerose darstellen. Weiterhin wurden noch fünf Fragebögen aus der Auswertung herausgenommen, bei denen es sich um ein Rezidiv eines Brustkrebses handelte. Zur Auswertung verblieben demnach 693 Fälle und 666 Kontrollen.

Ziel dieser Auswertung ist, den Zusammenhang zwischen der Erkrankung Brustkrebs und der Exposition für chemische Stoffe zu erhellen. Hierfür wurden die Odds ratios (OR) und die 95 Prozent Confidenzintervalle (CI) für die Expositionen und die Confounder berechnet. Die OR zeigt die Stärke des Zusammenhangs zwischen der Exposition und der Erkrankung. Das Confidenzintervalle für 95 Prozent stellt die Signifikanz des Ergebnisses mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von fünf Prozent dar.

Der Brustkrebs ist eine Krankheit, die durch viele Faktoren beeinflusst wird. Um den Zusammenhang zwischen chemischen Faktoren und Brustkrebs bestimmen zu können, muss man den Einfluss dieser vielen Ko-Faktoren berechnen und beseitigen. Da das Alter aufgrund geringer Altersunterschiede bei den Kontrollen und Fällen einen Einfluss auf die Ergebnisse nehmen kann, wurden die Daten nach dieser Variablen adjustiert. Um eventuelle Einflüsse der unterschiedlichen Einzugsgebiete/Patientenkollektive ebenfalls auszuschließen, wurde auch nach dem Ort der Kliniken adjustiert. In der vorliegenden Studie wurde weiterhin ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko, Brustkrebs zu entwickeln, bei Frauen mit „Brustkrebs bei nahen leiblichen Verwandten“, errechnet. Daher wurden die weiteren Berechnungen auch bezüglich dieses Confounders adjustiert.

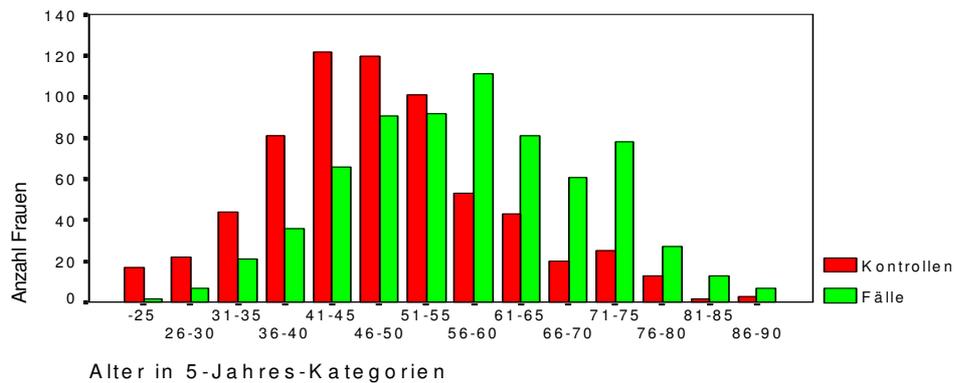
5.7 Die Altersverteilung und Nationalität

Das Alter ist eines der wichtigsten Faktoren, die den Brustkrebs beeinflussen. Bei drei Patientinnen lagen keine Angaben zum Alter vor. Diese wurden von der Studie ausgeschlossen. Weiterhin ist es wichtig, dass sich die Altersverteilung der

Brustkrebs-Patientinnen von der der Kontroll-Patientinnen nicht wesentlich unterscheidet. Daher wurde hier die Altersverteilung nach dem Fall-Kontroll-Status untersucht. Das Alter der Frauen wurde kategorisiert in Fünfjahresklassen.

Die Abbildung 2 zeigt die grafische Darstellung der Altersverteilung vor Ausschluss der jüngeren Kontroll-Patientinnen.

Abbildung 2: Die Altersverteilung der Brustkrebs-Fälle und der Kontrollen



Die jüngste Brustkrebspatientin in der vorliegenden Studie war 23 Jahre alt. 23 Kontroll-Patientinnen, die zwischen 16 und 22 Jahre alt waren, wurden daher von der Studie ausgeschlossen. Nach Ausschluss der 16-22 jährigen Kontrollen wurde eine statistische Berechnung der Altersverteilung bei den Fällen und den Kontrollen getrennt durchgeführt. Wie in der Tabelle XVI dargestellt, liegt der Altersdurchschnitt bei den Fällen bei 57,5 Jahren, der bei den Kontrollen nach Ausschluss der 23 Kontrollen zwischen 16 und 22 Jahren bei 49,1 Jahren. Somit sind die Fälle im Durchschnitt 8,4 Jahre älter als die Kontrollen, die Standardabweichung ist mit 12,7 bei den Fällen nur unwesentlich höher als die bei den Kontrollen mit 12,3. Die älteste Brustkrebspatientin war in dieser Studie 89 Jahre und die älteste Kontroll-Patientin 90 Jahre alt.

Tabelle XVI: Statistische Daten der Altersverteilung der Brustkrebs-Fälle und Kontrollen

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min.	25%tile	Median	75%tile	Max.
Fälle	693	57,5	12,7	23,1	48,4	57,4	67,4	89,1
Kontrollen	666	49,1	12,3	23,1	41,1	48,1	55,6	90,8
Gesamt	1359	53,4	13,2	23,1	43,6	52,5	62,2	90,8

Bei den Verweigerinnen wurde soweit möglich ein vereinfachter Befundbogen mit dem Fall-Kontroll-Status, dem Alter und der Nationalität erfasst. Insgesamt gelang es bei 216 von insgesamt 510 Verweigerinnen, Daten zum Alter zu erfassen.

Die Altersverteilung der erfassten Verweigerinnen entspricht im Wesentlichen der Altersverteilung der Frauen, die an der Studie teilgenommen haben: Die jüngste erfasste Verweigerin war 20 Jahre alt, die älteste 89 Jahre alt. Im Mittel lag das Alter der erfassten Verweigerinnen bei 54,2 Jahren, bei einer Standardabweichung von 14,1, im Vergleich zu einem Altersdurchschnitt von 53,7 Jahren und einer Standardabweichung von 13,2 bei den Frauen, die an der Studie teilgenommen haben. Die Tabelle XVII zeigt die Altersverteilung der erfassten Verweigerinnen.

Tabelle XVII: Altersverteilung der erfassten 216 Verweigerinnen

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min.	25%tile	Median	75%tile	Max.
Fälle	102	59,5	12,4	34	50,0	59,0	70,2	89,0
Kontrollen	114	49,3	13,8	20	40,0	46,0	58,0	80,0
Gesamt	216	54,2	14,1	20	43,0	53,0	64,7	89,0

Die Nationalität konnte bei 679 Studienteilnehmerinnen und bei 216 Verweigerinnen erhoben werden. 391 (58 %) der Teilnehmerinnen waren Brustkrebs-Patientinnen und 288 (42 %) Frauen waren Kontrollen. 651 (96 %) der befragten

Frauen hatten die deutsche Nationalität, hiervon waren 377 (58 %) Fälle und 274 (42 %) Kontrollen. 28 Studienteilnehmerinnen hatten einen ausländischen Pass, hiervon waren 14 (50 %) Fälle und 14 (50 %) Kontrollen. Tabelle XVIII zeigt die Verteilung der Nationalität nach dem Fall-Kontroll-Status.

Tabelle XVIII: Nationalität der Studienteilnehmerinnen

	Status		Gesamt
	Fälle	Kontrollen	
keine Angaben	302	378	680
belgisch	0	1	1
deutsch	377	274	651
französisch	1	0	1
griechisch	0	1	1
iranisch	0	1	1
italienisch	1	3	4
jugoslawisch	3	1	4
kroatisch	1	0	1
niederländisch	0	1	1
österreichisch	1	0	1
pakistanisch	1	0	1
philippinisch	1	1	2
polnisch	1	1	2
slowenisch	0	1	1
spanisch	1	1	2
russisch	1	1	2
türkisch	2	1	3
Gesamt	693	666	1359

Von den insgesamt 216 Verweigerinnen, für die ein Befundbogen komplett mit Angabe der Nationalität ausgefüllt werden konnte, waren 102 (47 %) Brustkrebs-Patientinnen und 114 Kontrollen (53 %). 196 (90 %) Frauen hatten einen deutschen Pass, hiervon waren 96 (49 %) Brustkrebs- und 100 (51 %) Kontrollpatientinnen. 20 „Verweigerinnen“ hatten einen fremden Pass, sechs (30 %) waren Fälle und 14 (70 %) Kontrollen.

Die Ergebnisse der Verteilung der Nationalitäten nach dem Fall-Kotroll-Status bei den Studienteilnehmerinnen und Verweigerinnen sind in der Tabelle XIX zusammengefasst.

Tabelle XIX: Vergleich der Verteilung Studienteilnehmerinnen und der Verweigerinnen nach Brustkrebs-Fällen und Kontrollen

Nationalität	Studienteilnehmerinnen		erfasste Verweigerinnen	
	Fälle	Kontrollen	Fälle	Kontrollen
deutsche	377 (96,4%)	274 (95,1%)	96 (94,1%)	100 (87,7%)
ausländische	14 (3,6%)	14 (4,9%)	6 (5,9%)	14 (12,3%)
gesamt	391 (100%)	288 (100%)	102 (100%)	114 (100%)

Wird nun das Antwortverhalten der Studienteilnehmerinnen mit dem Antwortverhalten der Verweigerinnen verglichen, kann festgestellt werden, dass bei den Studienteilnehmerinnen 3,6 Prozent der Fälle und bei den erfassten Verweigerinnen mit Brustkrebs 5,9 Prozent eine ausländische Nationalität hatten. Bei den Kontrollen hatten 4,9 Prozent der Frauen und bei den erfassten Verweigerinnen ohne Brustkrebs 12,3 Prozent eine ausländische Nationalität. Somit gibt es Hinweise, dass Frauen mit einer ausländischen Nationalität etwas unterrepräsentiert sind in der vorliegenden Studie, und die Vermutung wird bestätigt, dass aufgrund der Sprachprobleme weniger Frauen mit einer ausländischen Nationalität an der Studie teilgenommen haben als Frauen mit einer deutschen Nationalität. Einschränkend ist jedoch zu erwähnen, dass aus unterschiedlichen Gründen bei 680 Studienteilnehmerinnen und bei 294 Verweigerinnen keine Daten bezüglich der Nationalität erhoben wurden und damit andere Selektionsgründe hier vorliegen könnten. Weiterhin ist zu bemerken, dass die erfasste Nationalität, die in Form der Staatsangehörigkeit, die im Pass festgehalten wird, nicht unbedingt die sprachliche, kulturelle und ethnisch/genetische Zugehörigkeit zu einer Volksgruppe widerspiegelt. Dies kann ebenfalls die Ergebnisse verzerren. So zählt zum Beispiel eine im Ausland geborene, unter anderen Umweltbedingungen aufgewachsene Frau, die jetzt zum Beispiel durch Heirat die deutsche Staatsangehörigkeit angenommen hat, in dieser Studie zu den Frauen deutscher Nationalität. Bezüglich des Brustkrebses hat sie jedoch sicherlich aus den o.g. Gründen ein anderes Risiko als eine in Deutschland geborene und aufgewachsene Frau mit ausländischem Pass.

6. Ergebnisse

Zuerst werden die Ergebnisse zu den chemischen Ursachen des Brustkrebses besprochen, sodann folgen die Ergebnisse der beruflichen Aufschlüsselungen, und im Anschluss wird ein Überblick über die Ergebnisse der Confounder, die in dieser Studie mitgeführt worden sind, gegeben.

Die Ergebnisse der im Folgenden besprochenen Datenanalyse wurden zum Teil bereits auf Tagungen und Kongressen vorgestellt oder publiziert: Erste Daten der vorliegenden Studie wurden auf der International Conference on Women's Health, (Elsner et al. 1998, „Occupational Exposures and Breast Cancer Risk – a Case-control-Study“) vom 14.-16.05.1998 in Reykjavik, Island, vorgestellt; Ergebnisse zu „Chemical and physical exposure and risk of breast cancer“ wurden auf dem 15. internationalen wissenschaftlichen Meeting der International Epidemiological Association vom 31.08-04.09.1999 in Florenz, Italien, referiert (Nienhaus et al. 1999); die Ergebnisse der „Arbeits- und umweltbedingten Faktoren und Brustkrebs“ wurden im Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie publiziert (Elsner et al. 1999); auf dem 26th International Congress on Occupational Health (ICOH) 2000 in Singapur wurde über „Breast cancer and occupational history“ berichtet (Nienhaus et al. 2000[a]); über „Beruf und Brustkrebs“ wurde auf der 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umwelt (DGAUM) vom 15.-18.05.2000 in Berlin referiert (Nienhaus et al. 2000[b]); auf der DGAUM vom 26.-29.03.2003 in Dresden wurden die Ergebnisse der „Brustkrebs und berufliche Exposition gegenüber Lösemitteln und Pestiziden entsprechend der Finnischen Job-Expositionsmatrix“ referiert (Nienhaus et al. 2003).

6.1 Chemische Ursachen

In der vorliegenden Studie wurden die Fragen nach Lösemitteln und Farben, nach Pestiziden und Herbiziden, nach Holzschutzmitteln und nach Haarfärbemitteln differenziert abgefragt. Die Odds Ratios und die entsprechenden 95 Prozent Konfidenzintervalle wurden berechnet, um das Risikoausmaß und die statistische Signifikanz der Daten zu ermitteln. Eine statistische Signifikanz ist gegeben, wenn

die Eins im Confidenzintervall nicht mit enthalten ist. Eine OR < 1 gibt Hinweise auf einen negativen Zusammenhang, eine OR > 1 Hinweise auf einen positiven Zusammenhang zwischen der Exposition und Brustkrebs. Die Dosis-Häufigkeits-Beziehung wurde ebenfalls berechnet, da sie einen Hinweis darüber gibt, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen der Exposition und der untersuchten Krankheit, in dieser Studie der Brustkrebs, besteht. Eine Dosis-Häufigkeits-Beziehung ist dann gegeben, wenn mit steigender Exposition die berechneten ORs, für Brustkrebs ebenfalls steigen. Daher werden im Folgenden diese Daten für die einzelnen Fragen mit angegeben.

In der vorliegenden Studie werden keine Hinweise für einen Zusammenhang zwischen der Exposition an **Lösemitteln oder Farben** und Brustkrebs gefunden. Bei der Frage nach Lösemitteln haben 55 (7,9 %) Fälle und 77 (11,6 %) Kontrollen eine Exposition ≤ 1 DJ, 49 Fälle (7,1 %) und 49 (7,4 %) Kontrollen eine Exposition von $>1-3$ DJ sowie 83 Fälle (12,0 %) und 76 (11,4 %) Kontrollen angegeben. Für Lösemittel und Brustkrebs wurden folgende Odds Ratios berechnet: Bei einer Exposition von ≤ 1 DJ ergab sich gegenüber der Referenzgruppe „Keine Exposition“ eine adjustierte OR von 0,9 (95% CI 0,62-1,38), bei $>1-3$ DJ eine OR von 1,1 (95% CI 0,69-1,69) und bei >3 DJ eine OR von 1,2 (95% 0,80-1,65). Somit bestünde bei einer Exposition von ≤ 1 DJ ein gering protektiver und bei >1 DJ ein gering schädigender Einfluss der Lösemittel. Diese Ergebnisse sind statistisch nicht signifikant, da alle Confidenzintervalle die Eins mit einbeziehen. Bei der Frage nach Farben haben 102 (14,7 %) Fälle und 146 (21,9 %) Kontrollen eine Exposition ≤ 1 DJ, 29 (4,2 %) Fälle und 22 (3,3 %) Kontrollen eine Exposition von $>1-3$ DJ sowie 24 Fälle (3,5 %) und 21 (3,2 %) Kontrollen eine Exposition > 3 DJ angegeben. Die Frage nach dieser Exposition beantworteten die Fälle und die Kontrollen nicht signifikant unterschiedlich: Bei einer Exposition von ≤ 1 DJ beträgt die OR 0,8 (95% CI 0,57-1,06), bei $<1-3$ DJ beträgt die OR 1,2 (0,59-1,99), und bei <3 DJ errechnet sich eine OR von 1,0 (95% CI 0,61-2,24). Mit steigender Expositionsdosis steigt zunächst also auch die OR, um dann bei noch höheren Expositionen wieder niedriger zu werden. Dies widerspricht einer Dosis-Häufigkeits-Beziehung.

Bei der Frage nach **Haarfärbemitteln** wurden ebenfalls keine Unterschiede in der Exposition der Brustkrebs-Frauen und der Kontroll-Frauen gefunden. Es wurde kein Hinweis auf eine chemische Ursache für einen Brustkrebs bei der Benutzung von Haarfärbemitteln gefunden. Eine Exposition ≤ 1 DJ an Haarfärbemitteln haben 189 (27,3 %) Fälle und 206 (30,9 %) Kontrollen, eine Exposition von $>1-3$ DJ 82 (11,8 %) Fälle und 59 (8,9 %) Kontrollen und eine Exposition >3 DJ 25 (3,6 %) Fälle und 29 (4,4 %) Kontrollen angegeben. Für die Exposition an Haarfärbemitteln und Brustkrebs konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden: Bei einer Exposition von ≤ 1 DJ ergab sich gegenüber der Referenzgruppe „Keine Exposition“ eine adjustierte OR von 1,0 (95% CI 0,79-1,35), bei $>1-3$ DJ eine OR von 1,0 (95% CI 0,69-1,52) und bei >3 DJ eine OR von 0,8 (95% 0,42-1,43). Eine Dosis-Häufigkeits-Beziehung kann nicht festgestellt werden.

In dieser Studie zielte die Frage nach Schädlingsbekämpfungsmitteln/Mottenkugeln/Insektensprays auf die Verwendung von **Pestiziden**. Bei der Frage nach **Schädlingsbekämpfungsmitteln/Mottenkugeln/Insektensprays** wurden keine Unterschiede zwischen der Exposition der Brustkrebs-Frauen und der Kontroll-Frauen gefunden. Somit kann in der vorliegenden Studie kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für die Exposition mit Pestiziden und Brustkrebs gefunden werden. Bei der Frage nach Pestiziden haben 62 (8,9 %) Fälle und 95 (14,3 %) Kontrollen eine Exposition ≤ 1 DJ, 104 (15,0 %) Fälle und 70 (10,5 %) Kontrollen eine Exposition von $>1-3$ DJ sowie 28 (4,0 %) Fälle und 20 (3,0 %) Kontrollen eine Exposition >3 DJ angegeben. Für die unter diese Gruppe fallenden Stoffe konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden: Bei einer Exposition von ≤ 1 DJ ergab sich gegenüber der Referenzgruppe „Keine Exposition“ eine adjustierte OR von 0,9 (95% CI 0,62-1,38), bei $>1-3$ DJ eine OR von 1,1 (95% CI 0,69-1,52) und bei >3 DJ eine OR von 1,2 (95% 0,42-1,43). Eine Dosis-Häufigkeits-Beziehung kann nicht festgestellt werden.

Die Frage nach **Pflanzenschutzmitteln/Unkrautvernichtern** zielte in dieser Studie auf die Exposition an **Herbiziden**. Für die Exposition an Herbiziden (Pflanzenschutzmitteln/Unkrautvernichtern) wurde ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs berechnet. Die Frage nach Pflanzenschutzmitteln/Unkrautvernichtern haben

Brustkrebs-Frauen und Kontroll-Frauen unterschiedlich beantwortet: 58 (8,4%) Fälle und 58 (8,7 %) Kontrollen haben eine Exposition ≤ 1 DJ, 45 (6,5%) Fälle und 27 (4,1 %) Kontrollen eine Exposition von $>1-3$ DJ sowie 12 (1,7 %) Fälle und 5 (0,8%) Kontrollen eine Exposition > 3 DJ angegeben. Das berechnete Risiko steigt dabei mit zunehmender Exposition mit Pflanzenschutzmitteln/Unkrautvernichter an: Bei einer Exposition ≤ 1 DJ wurde eine OR von 0,8 (95% CI 0,56-1,27) berechnet, ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis. Bei einer erhöhten Expositionsdosis von $>1-3$ DJ wurde jedoch eine statistisch signifikante OR von 1,7 (95% CI 1,00-2,84) sowie bei einer steigenden Expositionsdosis von >3 DJ eine OR von 3,2 (95% CI 1,01-10,1) berechnet. Diese Ergebnisse deuten auch auf eine Dosis-Häufigkeits-Beziehung hin, bei allerdings sehr geringen Fallzahlen in den hohen Expositionskategorien. Die Risiken für die Exposition ab >1 DJ sind auch statistisch signifikant, so dass die vorliegende Studie Hinweise für erhöhte Risiken bei Exposition an Herbiziden liefert.

Die Frage nach **Holzschutzmitteln** beantworteten die Brustkrebs-Frauen und die Kontroll-Frauen ebenfalls unterschiedlich. Bei dieser Frage haben 50 (7,2 %) Fälle und 64 (9,6 %) Kontrollen eine Exposition ≤ 1 DJ, 29 (4,2 %) Fälle und 25 (3,8 %) Kontrollen eine Exposition von $>1-3$ DJ sowie 15 (2,2 %) Fälle und 12 (1,8 %) Kontrollen eine Exposition > 3 DJ angegeben. Die Ergebnisse für diese Exposition zeigen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang, eine Dosis-Häufigkeits-Beziehung ist nicht erkennbar: Die OR bei einer Expositionsdosis von ≤ 1 DJ beträgt 1,1 (95% CI 0,73-1,68), bei $<1-3$ DJ jedoch nur noch eine niedrigere OR von 0,8 (0,45-1,49) und bei >3 DJ eine erneut erhöhte OR von 1,5 (95% CI 0,66-3,42). Somit bestehen zwar laut der vorliegenden Studie Hinweise, dass Holzschutzmittel ein Risikofaktor für den Brustkrebs sein könnten, der Zusammenhang kann jedoch auch zufällig und nicht kausal sein.

Zusammenfassung: In der vorliegenden Studie wurden keine statistisch signifikant erhöhten Risiken für Brustkrebs bei der Exposition mit Lösemitteln, Haarfärbemitteln, Insektiziden, Holzschutzmitteln und Farben gefunden. Die vorliegende Studie liefert Hinweise auf ein erhöhtes Risiko, Brustkrebs zu entwickeln, bei einer Exposition mit Herbiziden. Eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse wurde

bereits publiziert (Elsner et al. 1999). Die Tabelle XX fasst die Ergebnisse dieser Studie zu den chemischen Ursachen eines Brustkrebses zusammen.

Tabelle XX: Odds Ratios für chemische Stoffgruppen bei 693 Fällen mit Brustkrebs und 666 Kontrollen

	Anzahl		Prozent		OR	
	Fall	Kontr.	Fall	Kontr.	adj.	95%-CI
Lösemittel						
Keine	506	464	73,0	69,7	1	
<= 1 DJ	55	77	7,9	11,6	0,9	0,62-1,38
>1-3 DJ	49	49	7,1	7,4	1,1	0,69-1,69
> 3 DJ	83	76	12,0	11,4	1,2	0,80-1,65
Haarfärbemittel						
Keine	397	372	57,3	55,9	1	
<= 1 DJ	189	206	27,3	30,9	1,0	0,79-1,35
>1-3 DJ	82	59	11,8	8,9	1,0	0,69-1,52
> 3 DJ	25	29	3,6	4,4	0,8	0,42-1,43
Schädlingsbekämpfungsmittel						
Keine	499	481	72,0	72,2	1	
<= 1 DJ	62	95	8,9	14,3	0,9	0,62-1,38
>1-3 DJ	104	70	15,0	10,5	1,1	0,69-1,52
> 3 DJ	28	20	4,0	3,0	1,2	0,42-1,43
Pflanzenschutz/Unkrautvernichter						
Keine	578	576	83,4	86,5	1	
<= 1 DJ	58	58	8,4	8,7	0,8	0,56-1,27
>1-3 DJ	45	27	6,5	4,1	1,7	1,00-2,84
> 3 DJ	12	5	1,7	0,8	3,2	1,01-10,1
Holzschutzmittel						
Keine	599	565	86,4	84,8	1	
<= 1 DJ	50	64	7,2	9,6	1,1	0,73-1,68
>1-3 DJ	29	25	4,2	3,8	0,8	0,45-1,49
> 3 DJ	15	12	2,2	1,8	1,5	0,66-3,42
Farben						
Keine	538	477	77,6	71,6	1	
<= 1 DJ	102	146	14,7	21,9	0,8	0,57-1,06
>1-3 DJ	29	22	4,2	3,3	1,2	0,59-1,99
> 3 DJ	24	21	3,5	3,2	1,0	0,61-2,24

adj. OR = adjustierte Odds Ratio, adjustiert für Klinik, Alter und Brustkrebs in der Familie

6.2 Berufliche Exposition

Ein weiterer Weg, Auswirkungen von chemischen Stoffen auf den Brustkrebs zu untersuchen, ist über die Erfassung der beruflichen Exposition. Besteht ein Zusammenhang zwischen einem Beruf und Brustkrebs, so kann man indirekt weitere Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Brustkrebs und den Stoffen, denen man in diesem Beruf exponiert ist, erhalten. In der vorliegenden Studie wurden daher die ausgeübten Berufe mit erfasst. Die erfassten Berufe wurden mittels des Branchen-Kodes und des Schlüssels für Berufe des Statistischen Bundesamtes – Ausgabe 1992 - kodiert und nach der Dauer der Ausübung kategorisiert. Dabei wurden die Kategorien „nie in diesem Beruf gearbeitet“, „1-5 Jahre“, „6-10 Jahre“ und „länger als 10 Jahre in diesem Beruf gearbeitet“, gewählt. Als Referenz wurde die Kategorie „nie in diesem Beruf gearbeitet“ gewählt. Wenn der selbe Beruf im Laufe des Berufslebens zu unterschiedlichen Zeitpunkten mehrfach ausgeübt worden ist, wurden die einzelnen Zeiten der Ausübung dieses Berufes addiert und die Gesamtsumme für die Berechnungen herangezogen. Wie lange die letzte Ausübung des Berufes in der Vergangenheit vor der Befragung der Diagnosesicherung Brustkrebs zurückliegt, wurde hierbei nicht berechnet.

In der vorliegenden Studie konnte für die Berufsgruppe Versicherungs- und Bankangestellte in Bezug auf Brustkrebs ein negativer Zusammenhang bei längerer Dauer der Beschäftigung berechnet werden: Für Frauen, die den Beruf eins bis fünf Jahre lang ausgeübt haben, eine OR von 1,1 (95% CI 0,6-2,0), für sechs bis zehn Jahre Arbeit eine OR von 0,9 (95% CI 0,4-0,9) und für eine Dienstzeit von länger als zehn Jahren eine signifikante OR von 0,5 (0,3-0,8). Dabei haben 22 Fälle und 25 Kontrollen eins bis fünf Jahre lang, 14 Fälle und 17 Kontrollen sechs bis zehn Jahre lang und 31 Fälle und 59 Kontrollen länger als zehn Jahre lang als Versicherungs- und Bankangestellte gearbeitet. Die Fallzahlen sind also gering. Hier scheint jedoch eine Dosis-Häufigkeits-Beziehung vorzuliegen, denn je länger die Frauen in dieser Berufskategorie gearbeitet haben, desto protektiver scheint der Effekt zu sein. Die Kontrolle der Daten für die reproduktiven Faktoren verändert diese Daten kaum.

Eine positive Assoziation zum Brustkrebs konnte bei Frauen, die in der Druckindustrie gearbeitet haben, berechnet werden, die Ergebnisse sind hier jedoch nicht

signifikant. Bei Frauen, die eins bis fünf Jahre in der Druckindustrie gearbeitet haben, liegt die OR bei 2,9 (95% CI 0,9-9,6), ein fast signifikantes Ergebnis. Für Frauen, die länger als 5 Jahre in der Druckindustrie beschäftigt waren, liegt die OR bei 1,7 (95% CI 0,3-4,91). Hier scheint es keine Assoziation zur Beschäftigungsdauer zu geben. Die Fallzahlen sind mit elf Fällen und vier Kontrollen bei Ausübung des Berufes für eins bis fünf Jahre und mit dreizehn Fällen und sechs Kontrollen bei Ausübung des Berufes länger als fünf Jahre sehr gering. Eine Beschäftigungsdauer von über zehn Jahren wurde von keiner Frau in der vorliegenden Studie angegeben.

In der vorliegenden Studie konnte bei Frauen, die in der Landwirtschaft gearbeitet haben, bei einer Dauer von eins bis fünf Jahren Beschäftigung eine OR von 0,6 (95% CI 0,2-1,6), bei einer Beschäftigung von sechs bis zehn Jahren eine OR von 0,6 (95% CI 0,2-2,8) und bei einer Arbeitsdauer von über zehn Jahren eine nicht signifikant erhöhte OR von 3,3 (95% CI 0,6-17,1) berechnet werden. Die Fallzahlen waren hier in den einzelnen Klassen ebenfalls sehr gering: neun Fälle und acht Kontrollen waren eins bis fünf Jahre lang, fünf Fälle und vier Kontrollen sechs bis zehn Jahre lang und zehn Fälle sowie zwei Kontrollen länger als zehn Jahre lang in der Landwirtschaft beschäftigt.

Für die Beschäftigung in der chemischen Industrie, der Nahrungsmittelindustrie, der Bekleidungsbranche, im Hotel- und Gastronomiegewerbe, bei der Gebäudereinigung, im Einzelhandel, im medizinischen Sektor, im öffentlichen Dienst oder für Lehrerinnen konnte weder ein positiver noch einen negativer Effekt beobachtet werden. Die Tabelle XXI zeigt Berufe, für die in der vorliegenden Studie ein Zusammenhang zum Brustkrebs berechnet wurde, adjustiert für Alter, der Klinik und Brustkrebs bei einer nahen leiblichen Verwandten. Diese Ergebnisse wurden bereits publiziert (Nienhaus et al. 2000).

Tabelle XXI: Berufe in der vorliegenden Studie mit einem positiven oder negativen Zusammenhang zum Brustkrebs

	Fall	Kontrolle	adj. OR	95% CI
Banken / Versicherungen				
Nie	623	564	1	
1-5 Jahre	22	25	1,1	0,6 - 2,0
6-10 Jahre	14	17	0,9	0,4 – 1,9
>10 Jahre	31	59	0,5	0,3 – 0,8
Landwirtschaft				
Nie	667	652	1	
1-5 Jahre	9	8	0,6	0,2 - 1,6
6-10 Jahre	5	4	0,6	0,2 – 2,8
>10 Jahre	10	2	3,3	0,6 – 17,1
Druckindustrie				
Nie	669	656	1	
1-5 Jahre	11	4	2,9	0,9 – 9,6
>5 Jahre	13	6	1,7	0,6 – 4,91

adjustiert für Klinik, Alter und Brustkrebs in der Familie

Berufliche Expositionen können bei großen Kohorten auch mittels „Job-Expositions-Matrix“ (JEM) geschätzt werden. Eine JEM ist eine tabellarische Zusammenstellung von durchschnittlichen Expositionsniveaus, die sich aus der Kombination von Tätigkeiten (Jobs) und von Risikofaktoren (Expositionen) ergeben. Die Ergebnisse der beruflichen Exposition wurden von Nienhaus et al. (2003) auch mittels einer JEM überprüft. Dabei wurde anhand der Daten zu Berufen die Exposition gegenüber Lösemittel und Pestizide mittels der Finnischen Job-Expositions-Matrix (Kaupinnen et al. 1998) ermittelt. Für Lösemittel haben Nienhaus und Elsner eine OR von 1,4 (95% CI 0,7-2,7) für die niedrigste und eine OR von 1,2 (95% CI 0,6-2,3) für die höchste Expositionskategorie, für Pestizide eine OR von 1,0 (95% CI 0,2-5,2) für die niedrigste Expositionskategorie und eine OR von 8,5 (95% CI 1,03-70,5) für die höchste Expositionskategorie, errechnet. Aufgrund der JEM ergibt sich somit kein Hinweis für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko für Lösemittel, jedoch ein dosisabhängiges erhöhtes Brustkrebsrisiko für Pestizide.

6.3 Störfaktoren - Confounder

Der Brustkrebs ist wie auch andere Krebsarten eine Krankheit, die durch sehr viele Faktoren beeinflusst wird. Die Assoziation zwischen der untersuchten Größe, in dieser Studie die chemische Exposition, und dem Brustkrebs kann durch die Verteilung dieser Faktoren, das sind Confounder, beeinflusst werden. Daher wurden diese Confounder in der Daten-Analyse mit berücksichtigt. Im Folgenden erfolgt die Darstellung der Ergebnisse der mitgeführten Confounder:

In der Weltliteratur wurde mehrfach eine genetische Komponente des Brustkrebses beschrieben (Hoskins et al. 1995). Dieser Faktor wurde in Form einer Frage nach einer „nahen leiblichen Verwandten (Mutter Schwester, Tochter) mit Brustkrebs in der Familie“ erhoben und berechnet. Diese Frage beantworteten Fälle und Kontrollen in der vorliegenden Studie signifikant unterschiedlich: 81,8 Prozent (567) der Fälle und 86,8 Prozent (578) der Kontrollen haben angegeben, keine leiblichen Verwandten mit Brustkrebs zu haben, 18,2 Prozent (126) der Fälle und 13,2 Prozent (88) der Kontrollen gaben an, eine „nahe leibliche Verwandte in der Familie mit Brustkrebs“ zu haben. Dies entspricht einer signifikanten OR von 1,5 (95% CI 1,12-2,13). Aufgrund dieses signifikanten Ergebnisses wurden alle anderen Berechnungen bezüglich dieses Faktors adjustiert. Eine Übersicht über die Ergebnisse zur Frage nach „leiblichen Verwandten mit Brustkrebs“ ist in der Tabelle XXII gegeben.

Tabelle XXII: Odds Ratios von Brustkrebs bei leiblichen Verwandten bei 693 Fällen und 666 Kontrollen

	Anzahl		Prozent		adj. OR	95%-CI
	Fall	Kontr.	Fall	Kontr.		
Brustkrebs						
kein CA in der Familie	567	578	81,8	86,8	1	
CA in der Familie	126	88	18,2	13,2	1,5	1,12-2,13

adj. OR = adjustierte Odds Ratio, adjustiert für Klinik, Alter und Brustkrebs in der Familie, CA = Carcinom

Für die Anzahl der Kinder wurden folgende Ergebnisse berechnet: 162 (23,4 %) Fälle und 183 (27,5 %) Kontrollen gaben an, keine Kinder zu haben. Bei einem Kind oder zwei Kindern zeigt sich ein leicht protektiver Effekt mit einer OR von je 0,8 (95% CI 0,1-1,17) bzw. 0,8 (95% CI 0,61-1,14). Bei drei Kindern wurde eine OR von 1,1 (95% CI 0,71-1,69), bei vier Kindern eine OR von 1,0 (95% CI 0,54-1,99) berechnet.

Die Anzahl der Fehlgeburten zeigt eine OR 0,8 (95% CI 0,60-1,05) bei einer Fehlgeburt und eine OR von 0,7 (95% CI 0,48-1,13) bei zwei oder mehr Fehlgeburten.

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss der Stillzeit auf das Brustkrebsrisiko berechnet, wobei hier folgende Klassen gewählt wurden: keine Kinder, kein Stillen, Stillen \leq zwölf Monate, $>$ zwölf bis 24 Monate, \geq 24-36 Monate und $>$ 36 Monate Stillzeit. Für Frauen, die Kinder haben, aber nicht gestillt haben (das waren 109 [15,7 %] Fälle und 126 [18,9 %] Kontrollen), wurde eine OR von 0,8 (95% CI 0,53-1,10) gefunden. 308 (44,4 %) Fälle und 279 (41,9 %) Kontrollen haben weniger als zwölf Monate lang gestillt, hier lag die OR bei 0,9 (95% CI 0,65-1,18). Für die 71 (10,7 %) Fälle und 40 (6,0 %) Kontrollen die $>$ zwölf bis 24 Monate gestillt haben, stieg die OR auf 1,5 (95% CI 0,92-2,40), bei Frauen die $>$ 24-36 Monate gestillt, haben fällt die OR aber auf 0,5 (95% CI 0,17-1,34). In dieser Klasse waren jedoch sehr geringe Fallzahlen von sieben (1,0 %) Fällen und elf Kontrollen (1,7 %) repräsentiert. Bei Frauen die länger als 36 Monate gestillt haben, lag die OR erneut höher bei 1,3 (95% CI 0,40-4,23) bei ebenfalls sehr geringen Fallzahlen von acht (1,2 %) Fällen und sechs (0,9 %) Kontrollen. 25 Fälle (3,6 %) und 21 Kontrollen (3,2 %) machten keine Angaben zu dieser Frage.

Die OR für das Alter bei der ersten Entbindung ist für Frauen jünger als 20 Jahre 1,0 (95% CI 0,31-1,51), für die Frauen zwischen 30 und 35 Jahren ebenfalls gleich 1,0 (95% CI 0,63-1,49). Für beide Altersklassen ist das Ergebnis nicht signifikant.

Für die Frauen mit der ersten Entbindung im späteren Lebensabschnitt mit 35-44 Jahren wurden eine nicht signifikante OR von 0,6 (95% CI 0,30-1,33) berechnet, was einen protektiven Effekt bedeuten würde. Als Referenz für diese Berechnungen galt die Altersklasse der 20-30 jährigen Frauen. Für Frauen ohne Kinder er-

gab sich bei dieser Frage ein geringes nicht signifikantes Risiko von 1,1 (95% CI 0,82-1,45). Vier Brustkrebs-Patientinnen und fünf Kontrollen haben diese Frage nach dem Alter bei der ersten Geburt nicht beantwortet.

Bei der Berechnungen ORs für die Anzahl von Schwangerschaften haben sich bei einer Schwangerschaft eine OR von 0,8 (95% CI 0,53-1,12), bei zwei Schwangerschaften eine OR von 0,9 (95% CI 0,60-1,21) und bei drei oder mehr Schwangerschaften eine OR von 0,9 (95% CI 0,63-1,30) ergeben. Zu dieser Frage machten 40 (5,8 %) Fälle und 33 (5,0 %) Kontrollen keine Angaben. Die Referenzkategorie war in diesem Falle die Gruppe der Frauen, die niemals schwanger gewesen sind.

Die Ergebnisse dieser Studie zu den „hormonellen, medizinischen und lebensstilbedingten Faktoren und Brustkrebs“ wurden von Nienhaus et al. (2002) publiziert. Die Tabelle XXIII fasst die Ergebnisse der vorliegenden Studie zu den Risikofaktoren „Reproduktionsfaktoren“ zusammen.

Tabelle XXIII: Odds Ratios von Reproduktionsfaktoren bei 693 Brustkrebsfällen und 666 Kontrollen

	Anzahl		Prozent		adj. OR	95%-CI
	Fall	Kontr.	Fall	Kontr.		
Kinder						
Keine	162	183	23,4	27,5	1	
1 Kind	173	179	25,0	26,9	0,8	0,61-1,17
2 Kinder	221	217	31,9	32,6	0,8	0,61-1,14
3 Kinder	84	58	12,1	8,7	1,1	0,71-1,69
4 Kinder	32	21	4,6	3,2	1,0	0,54-1,99
5-9 Kinder	18	5	2,6	0,8	2,2	0,73-6,34
k.A.	3	3	0,4	0,5		
Schwangerschaften						
Keine	117	130	16,9	19,5	1	
1 Schw.	138	152	19,9	22,8	0,8	0,53-1,12
2 Schw.	207	196	29,9	29,4	0,9	0,60-1,21
>= 3 Schw.	191	155	27,6	23,3	0,9	0,63-1,30
k.A.	40	33	5,8	5,0		
Fehlgeburt, Abort						
Keine	482	428	69,6	64,3	1	
Einmal	140	168	20,2	25,2	0,8	0,60-1,05
Mehrmals	47	57	6,8	8,6	0,7	0,48-1,13
k.A.	24	13	3,5	2,0		

Tab. XXIII, Fortsetzung						
	Anzahl		Prozent		adj. OR	95%-CI
	Fall	Kontr.	Fall	Kontr.		
Alter bei 1. Geburt						
< 20 J	57	55	8,2	8,3	1,0	0,63-1,51
20-<30 J	391	350	56,4	52,6	1	
30-<35 J	65	53	9,4	8,0	1,0	0,63-1,49
35-44 J	14	20	2,0	3,0	0,6	0,30-1,33
Kein Kind	162	183	23,4	27,5	1,1	0,82-1,45
k.A.	4	5	0,6	0,8		
Stillen						
Kein Kind	162	183	23,4	27,5	1	
nicht gestillt	109	126	15,7	18,9	0,8	0,53-1,10
<=12 Monate	308	279	44,4	41,9	0,9	0,65-1,18
>12-24 Monate	74	40	10,7	6,0	1,5	0,92-2,40
>24-36 Monate	7	11	1,0	1,7	0,5	0,17-1,34
>36 Monate	8	6	1,2	0,9	1,3	0,40-4,23
k.A.	25	21	3,6	3,2		

adj. OR = adjustierter Odds Ratio; adjustiert für Klinik, Alter und Brustkrebs in der Familie

Eine weitere Frage behandelte den Einfluss der hormonellen Kontrazeption auf den Brustkrebs. Hier wurde die Dauer der Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva in die Kategorien 0-5,0 J., 5,01-10,0 J., 10,01-15,0 J. und 15,01 J. bis länger eingeteilt. Gegenüber den Frauen die nie die „Pille“ genommen haben, das waren 284 (41 %) Fälle und 168 (25,2 %) Kontrollen, haben Frauen, die die „Pille“ <= fünf Jahre genommen haben, eine OR von 1,1 (95% CI 0,75-1,50), Frauen, die die Pille >fünf bis zehn J. genommen haben, eine OR von 1,1 (95% CI 0,74-1,58). Bei Frauen, die eine Einnahmedauer von >zehn bis 15 J. angegeben haben, dies waren 78 (11,3 %) Fälle und 75 (11,3 %) Kontrollen, wurde eine höhere OR von 1,5 (95% CI 0,97-2,32) gefunden. Die OR fällt jedoch bei den 61 (8,8 %) Fällen und 80 (12 %) Kontrollen, die die „Pille“ länger als 15 J. eingenommen haben, auf 1,1 (95% CI 0,68-1,63). Zu diesem Item machten zwölf (1,7 %) Fälle und elf (1,7 %) Kontrollen keine Angaben.

Das Eintrittsalter der Menarche wurde ebenfalls untersucht, wobei das Menarchealter in die Kategorien neun-elf, zwölf-dreizehn, 14-16,17-21 Jahre und keine Angaben kategorisiert wurden. Vor der Berechnung wurde anhand den Angaben zum Jahr der ersten Entbindung, dem Menarchealter und dem Geburtsjahr der Frauen

eine Plausibilitätsprüfung durchgeführt. Wegen Unplausibilität wurden vier Fragebögen aus der Berechnung genommen. Hier wurde zum Beispiel von einer Frau die Entbindung vom ersten Kind kalendarisch 19 Jahre vor der eigenen Geburt angegeben

Für Frauen mit einer Menarche zwischen dem neunten bis elften Lebensjahr wurde eine signifikante OR von 0,6 (95% CI 0,42-0,93) berechnet. In der Gruppe zwölf bis dreizehn J. wurde eine OR von 1,0, also weder ein protektiver noch ein schädigender Effekt. Für die Kategorien 14-16 J. und 17-21 J. wurde eine nicht signifikante OR von 0,88 (95% CI 0,68-1,13) bzw. eine nicht signifikante OR von 0,93 (95% CI 0,45-1,91) mit leicht protektiven Effekt in beiden Gruppen, berechnet.

Da für den Brustkrebs die Menopause eine wichtige Rolle spielt, wurden die Frauen in zwei Kategorien eingestuft: Frauen in der Prämenopause und in der Postmenopause. Dabei wurden Frauen, die hysterektomiert waren, ab einem Lebensalter von 55 Jahren der Gruppe der Frauen in der Postmenopause zugeordnet. Frauen, die unter 55 Jahre alt waren, wurden der Gruppe der Frauen in der Prämenopause zugeordnet. Das Alter bei der Menopause lag bei 57 Fällen (21,5 %) und 83 Kontrollen (29,4 %) über 55 Jahren, und somit ergibt sich eine OR von 0,7 (95% CI 0,40-1,16) für eine späte Menopause.

Eine Substitutionstherapie haben 176 (33,8 %) Fälle und 162 (44,1 %) Kontrollen erhalten. Diese scheint nach der Datenlage der vorliegenden Studie einen signifikant protektiven Effekt zu haben: OR 0,7 (95% CI 0,52-0,94).

Die Tabelle XXIV fasst die Ergebnisse zu den Risikofaktoren der endogenen und exogenen Hormonsubstitution zusammen.

Tabelle XXIV: Odds Ratios für das Brustkrebsrisiko für endogene und exogene hormonellen Faktoren bei 693 Brustkrebsfällen und 666 Kontrollen

	Anzahl		Prozent		Adj. OR	95%-CI
	Fall	Kontr.	Fall	Kontr.		
Pillenjahre						
Nie	284	168	41,0	25,2	1	
<= 5 Jahre	145	177	20,9	26,6	1,1	0,75-1,50
> 5-10 Jahre	113	155	16,3	23,3	1,1	0,74-1,58
>10-15 Jahre	78	75	11,3	11,3	1,5	0,97-2,32
> 15 Jahre	61	80	8,8	12,0	1,1	0,68-1,63
k.A.	12	11	1,7	1,7		
Substitution bei Frauen in Menopause						
Nein	316	177	60,7	48,2	1	
Ja	176	162	33,8	44,1	0,7	0,52-0,94
k.A.	29	28	5,6	7,6		
Alter bei Menarche						
9-11 J	58	86	8,4	12,9	0,6	0,42-0,93
12-13 J	309	298	44,6	44,7	1	
14-16 J	293	259	42,3	38,9	0,88	0,68-1,13
17-21 J	25	16	3,6	2,4	0,93	0,45-1,91
k.A.	8	7	1,2	1,1		
Späte Menopause						
Nein	207	83	78,1	69,7	1	
Ja	57	35	21,5	29,4	0,7	0,40-1,16
k.A.	1	1	0,4	0,8		

adj. OR = adjustierter Odds Ratio; adjustiert für Klinik, Alter und Brustkrebs in der Familie

Ein weiterer Faktor, der die Entstehung von Brustkrebs fördern soll, ist der Fettanteil des Körpers. Der Anteil an Fettgewebe korreliert sehr gut mit dem Body Mass Index (BMI). Der BMI berechnet sich nach der Formel $BMI = \text{Körpergewicht in kg} / (\text{Körpergröße} \times \text{Körpergröße}) \text{ in m}^2$. In der vorliegenden Studie wurden die erhobenen Daten Größe und Gewicht in den BMI umgerechnet, anschließend den BMI in die Klassen $<20 \text{ kg/m}^2$, $20-25 \text{ kg/m}^2$, $26-30 \text{ kg/m}^2$ und >30

kg/m² kategorisiert. Als Referenzkategorie wurde die Klasse der Frauen mit einem BMI von 20-25 kg/m² gewählt. Für Frauen mit einem BMI von <20 kg/m² ergab sich eine signifikant erniedrigte OR von 0,6 (95% CI 0,42-0,97). Diese steigt bei einem BMI von 26-30 kg/m² auf eine OR von 1,2 (95% CI 0,89-1,56). Bei einem BMI über 30 kg/m² fällt die OR jedoch erneut auf 0,9 (95% CI 0,58-1,27). In der Tabelle XXV sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie zum Risikofaktor Adipositas zusammengefasst.

Tabelle XXV: Odds Ratio bezüglich Adipositas bei 693 Brustkrebsfällen und 666 Kontrollen

	Anzahl		Prozent		Adj. OR	95%-CI
	Fall	Kontr.	Fall	Kontr.		
Body-Mass-Index						
< 20	44	87	6,3	13,1	0,6	0,42-0,97
20-25	358	356	51,7	53,5	1	
26-30	210	141	30,3	21,2	1,2	0,89-1,56
> 30	72	72	10,4	10,8	0,9	0,58-1,27
k.A.	9	10	1,3	1,5		

adj. OR = adjustierter Odds Ratio; adjustiert für Klinik, Alter und Brustkrebs in der Familie

Teil III
Diskussion der Ergebnisse und der Methodik

7. Diskussion der Ergebnisse

Nachdem in den vorangehenden Kapiteln die Ergebnisse und die Methodik dargestellt wurden, sollen hier die Ergebnisse und anschließend die Methodik hinsichtlich ihrer Aussagekraft und Fehlern untersucht werden. In Anbetracht der heute so wichtigen „Evidence Based Medicine“ ist es besonders wichtig, die Fehlerquellen und Schwächen, aber auch die Stärken von Studien zu analysieren.

Die Zusammenhänge zwischen Expositionen und Krankheiten, die in einer Studie gefunden werden, können zufällig auftreten, aufgrund von Fehlern im Studiendesign auftreten oder auch durch andere Confounder vorgetäuscht werden.

Sir Austin Bradford Hill (1987-1991), britischer Epidemiologe und Statistiker, hat 1965 und 1966 mehrere Kriterien zur Überprüfung der epidemiologischen Qualität und Kausalität von Zusammenhängen aufgestellt, anhand derer die Stärken und Schwächen dieser Studie überprüft werden sollen: Biologische Plausibilität (der Zusammenhang ergibt Sinn entsprechend dem Stand der Wissenschaft), Spezifität (die untersuchte Ursache kann isoliert werden und kann die Inzidenz der Krankheit verändern), zeitlicher Zusammenhang (die Ursache geht der Wirkung vor), Analogie (das Ergebnis macht Sinn durch Analogie), Experiment (was passiert, wenn man die Ursache im Experiment entfernt?), Kohärenz (der Ergebnisse mit dem bereits bekannten Wissensstand und der neuen Hypothese), biologischer Gradient (Dosis-Wirkungs-Kurve – größere Exposition geht mit höherer Erkrankungsrate einher), Konsistenz der Assoziation (die Assoziation wird wiederholt beobachtet in mehreren Studientypen und Populationen) und Stärke der Assoziation (großes relatives Risiko bzw. Odds Ratio).

Im folgenden Kapitel sollen die Ergebnisse anhand der Bradford Hill Kriterien untersucht werden. Die Kriterien der Konsistenz und Kohärenz der Ergebnisse sind besonders umfangreich und müssen nach den unterschiedlichen Stoffgruppen aufgeschlüsselt besprochen werden. Sie werden daher in gesonderten Kapiteln im Anschluss besprochen. Anschließend wird auf den Einfluss der Störgrößen eingegangen.

7. 1 Diskussion der Ergebnisse anhand der Kriterien nach Sir Austin Bradford Hill

In der vorliegenden Studie wurde die Hypothese überprüft, dass chemische Stoffe Brustkrebs verursachen können. Für eine **biologische Plausibilität** dieser Hypothese sprechen die Feststellungen vieler Forscher: Der Deutsche Chirurg Schinzinger stellte im 19. Jahrhundert bereits fest, dass ältere Frauen in der Postmenopause mit Brustkrebs länger lebten als jüngere und schlug eine Ovariectomie vor - eine erste hormonelle Hypothese für die Brustkrebsentstehung und ein erster Therapieansatz (Kaufmann et al. 2002). 1971 ist der Rezeptor für Östrogen entdeckt worden und später der Progesteronrezeptor. Östrogene und Gestagene wiederum sind als Initiatoren und Promotoren der Brustkrebsentstehung bekannt. Ein Fehlen der Steroidhomonrezeptoren geht mit einer schlechteren Prognose für die Ausbildung von Rezidiven und für das Überleben der Frau einher. Endogen, aber auch exogen zugeführte Hormone und Stoffe mit östrogenähnlicher Wirkung aus der Umwelt, Xenoöstrogene, können synergistisch auf die Zellteilung der Brustkrebszelle einwirken, die Rezeptorexprimierung beeinflussen. Xenoöstrogene verursachen bei Nagetieren nach einer langen Latenzperiode eine erhöhte Inzidenz an Brustkrebs. Davis et al. (1993) stellten eine Theorie für die Wirkung von Xenoöstrogenen auf und machen Xenoöstrogene für einen Teil der Brustkrebsfälle verantwortlich. Labrèche und Goldberg (1997) haben die Hypothese aufgestellt, dass chemische Substanzen, insbesondere Lösemittel, im Brustgewebe kumulieren können und so Brustkrebs auf einen noch im Detail unbekanntem, östrogenunabhängigen Weg, schädigen können.

Ein **biologischer Gradient** mit positiver Dosis-Wirkungs-Beziehung spricht ebenfalls dafür, dass die erhaltenen Ergebnisse echt und nicht nur zufällig sind. In der vorliegenden Studie konnten Hinweise auf ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei einer Exposition mit Herbiziden mit einer Dosis-Wirkungs-Beziehung gefunden werden. In einer weiterführenden Untersuchung der Exposition der 693 Frauen mit Brustkrebs und der 666 Kontroll-Frauen aus der hier besprochenen Studie haben Patricia Bock (2002) und Winfried Keil (2002) 415 Fälle und 377 Kontrollen bezüglich ihrer lebenslangen Exposition an Bioziden nachbefragt. Von der Nachbefragung wurden Frauen aus Aschaffenburg, Bremen und Hamburg wegen

der großen Entfernung von Frankfurt und wegen fehlender Ressourcen für die durchgeführten Interviews in diesen Städten ausgeschlossen. Für die mögliche Anwendung von Insektiziden, Rodentiziden, Herbiziden und Holzschutzmitteln konnten leicht erhöhte statistisch nicht signifikante Odds Ratios berechnet werden. Für eine Behandlung mit Kopf- und Filzläuse vor dem Jahr 1960 konnte eine signifikant erhöhte OR von 3,7 (95% CI 1,3-11,1) und für eine Anwendung von Mitteln gegen Blattläuse bei Topfpflanzen eine signifikant erhöhte OR von 1,8 (95% CI 1,0-3,3) gefunden werden. In den Studien von Patricia Bock (2002) und Winfried Keil (2002) konnte eine signifikant erhöhte OR und eine Dosis-Wirkungs-Beziehung bei den Herbiziden nicht mehr gesehen werden.

Somit ist das Kriterium des biologischen Gradienten nach den Bradford-Hill-Kriterien für die vorliegende Studie nicht erfüllt.

Die **Stärke der Assoziation**, ebenfalls ein Kriterium nach Bradford Hill, ist für die Stoffgruppe der Herbizide für die Expositionsdosis von größer drei Dosisjahren mit einer OR von 3,2 den Ergebnissen, die in der Literatur beschrieben werden, entsprechend. Also kann das Kriterium Stärke der Assoziation für diese Stoffgruppe in der vorliegenden Studie als zutreffend gewertet werden.

Das Kriterium der **Spezifität** der Ergebnisse nach Bradford-Hill kann diese Studie aufgrund ihrer Ziele und des Studiendesigns also nur zum Teil erfüllen: In der vorliegenden Studie wurde mittels mehreren Fragen der Themenkomplex „Biozide“ abgefragt. Mit der Frage nach „Schädlingsbekämpfungsmitteln, Mottenkugeln/Insektensprays“ wurde auf die chemische Stoffgruppe der Insektizide gezielt, wobei eine eindeutige Trennung der Stoffe, wie zum Beispiel γ -HCH (Lindan), nicht möglich ist. γ -HCH ist ein Insektizid, das bis 1977 auch in Holzschutzmitteln, wie z. B. Xyladecor 200 und Xylamon BV, verwendet wurde. Hier liegt eine gewisse Unschärfe der Ergebnisse, die jedoch notwendig war, um erst mal chemische Ursachen des Brustkrebses zu erfassen und ausreichend hohe Fallzahlen für eine aussagekräftige Power zu erreichen.

Das Kriterium des **zeitlichen Zusammenhangs** (die Ursache geht der Wirkung vor) wird von Forschern auf vielen Ebenen untersucht: Viele Pestizide wie z.B. DDT wurden in den westlichen Industrienationen seit den 70er Jahren verboten. Aufgrund der sehr langen Latenzzeit, mit der der Brustkrebs sich entwickelt, wer-

den erste Unterschiede in der Brustkrebsinzidenz zwischen den westlichen Industrienationen und den „dritte Welt Ländern“, wo Pestizide, die im Verdacht stehen, Brustkrebs zu verursachen, heute noch eingesetzt werden, erst im Laufe der Zeit erwartet.

Wissenschaftler untersuchen den zeitlichen Zusammenhang zwischen der Exposition und Brustkrebs auch, indem sie versuchen, einen Zusammenhang zwischen der zeitlichen Exposition in sensiblen Phasen der Entwicklung der Brustdrüse im Laufe des Lebens einer Frau und dem Brustkrebs zu erforschen. Über einen zeitlichen Zusammenhang der Exposition an östrogen wirksamen chemischen Stoffen mit der Entwicklung von Brustkrebs wurde in vielen Studien berichtet (Wolff et al. 1995, Cooper et al. 2002, Baik et al. 2005). Andere Autoren berichten, dass die neonatale Exposition von Ratten und Mäusen mit hohen Dosen von Chlororganika das Brustkrebsrisiko bei diesen Tieren erhöhen (Hilakivi-Clarke et al. 1994, Desaulniers et al. 2001). Birnbaum und Fenton (2003) berichten über den zeitlichen Zusammenhang einer neonatalen Exposition an Chlororganika und einem erhöhten Brustkrebsrisiko. Somit ist ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Exposition im Laufe des Lebens der Frau und dem Brustkrebs generell anzunehmen. In der vorliegenden Studie wurde jedoch nur die Dauer der Exposition in Dosisjahren während des gesamten Lebens summiert berechnet. Eine Untersuchung des Brustkrebsrisikos in Abhängigkeit der Zeitspanne zwischen Exposition und der Diagnose Brustkrebs ist nicht erfolgt. Eine Zuordnung der Exposition zu sensiblen Phasen im Laufe des Lebens der Frauen konnte aufgrund des Studiendesigns nicht erfolgen.

Das Kriterium der **Analogie** (das Ergebnis macht Sinn durch Analogie mit anderen Ursache-Wirkungs-Prinzipien) ist schwer zu überprüfen, weil beim Brustkrebs die speziellen Risikofaktoren, die nur bei der Frau auftreten, mit zu berücksichtigen sind. Da jedoch auch andere Krebsarten durch Umweltgifte verursacht werden können, ist das Kriterium der Analogie zu bejahen.

Das weitere **Kriterium des Experiments** nach Bradford Hill kann im engeren Sinne von der vorliegenden Studie oder irgendeiner anderen Studien nicht erfüllt werden, weil es sich aus ethischen Gründen selbstverständlich verbietet, bei der Frau Experimente mit krebsauslösenden Stoffen durchzuführen. Daher wird in der

Forschung auf tier- und zellexperimentelle Studien ausgewichen (Payne et al. 2001, Rattenborg et al. 2002, Kim et al. 2004). Inwieweit Experimente in vivo mit Zelllinien und Tierexperimente auf die Frau übertragbar sind, ist aber fraglich.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die biologische Plausibilität der Hypothese dieser Studie gegeben ist. In der vorliegenden Studie gibt es Hinweise für einen biologischen Gradienten mit einer positiven Dosis-Wirkungs-Beziehung für die Stoffgruppe der Herbizide, der jedoch in der weiterführenden Studie von Patricia Bock (2002) und Winfried Keil (2002) nicht bestätigt werden konnte. Die Kriterien der Spezifität und der Analogie kann die vorliegende Studie nur zum Teil erfüllen. Der zeitliche Zusammenhang zwischen Exposition und der Diagnose Brustkrebs ist generell anzunehmen. Das Kriterium eines Experiments verbietet sich aus ethischen und moralischen Gründen bei der Frau selbstverständlich. Ob tier- und zellexperimentelle Ergebnisse ohne weiteres auf die Frau übertragbar sind, bleibt jedoch weiterhin umstritten. Die Kriterien der Konsistenz und Kohärenz der Ergebnisse werden in den folgenden Kapiteln abgehandelt.

7.2 Konsistenz und Kohärenz der Ergebnisse für Pestizide- und Holzschutzmittel

7.21 Insektizide

Zu den Insektiziden gehören unterschiedliche Stoffgruppen, die besonders intensiv erforscht worden sind. Dennoch sind die Studienergebnisse gerade für diese Stoffgruppen so widersprüchlich wie für keine andere.

Für die Frage nach Schädlingsbekämpfungsmitteln/Mottenkugeln/Insektensprays, die auf Insektizide abzielte, konnte in dieser Studie eine nicht signifikante Erhöhung des Brustkrebsrisikos berechnet werden. In einer weiterführenden Untersuchung der Exposition der befragten Frauen aus der vorliegenden Studie fanden Patricia Bock (2002) und Winfried Keil (2002) erhöhte Risiken bei einer Exposition an Mittel gegen Filz- und Kopfläuse, wie Jacutin und Lindan, in denen γ -HCH bis heute enthalten ist und in denen DDT früher, bis zum Verbot in Deutsch-

land 1974, enthalten war. Somit können die Daten der vorliegenden Studie die Hypothese zum Teil unterstützen, dass Insektizide im Zusammenhang mit Brustkrebs stehen.

Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit steht demnach eher im Einklang mit den Studien von Wassermann et al. (1976), Falck et al. (1992), Wolff et al. (1993), Pavuk et al. (2003), Ibarluzea 2004, die von einem Zusammenhang zwischen Insektiziden und einem erhöhten Brustkrebsrisiko sprechen als zu den Studien von Unger et al. (1984), Krieger et al. (1994), Hunter et al. (1997), Schechter et al. (1997), Hoyer et al. (1998), Helzlsouer et al. (1999), Zheng et al. (2000), Muir (2005) und Barlow (2005), Khanjani et al. (2006), Rubin et al. (2006), die keinen solchen Zusammenhang finden konnten.

Es gibt viele Hinweise bei Untersuchungen mit bekannten Brustkrebszelllinien (Chen et al. 2005) und in tierexperimentellen Studien (Reuber 1980), dass ein Zusammenhang zwischen Insektiziden und Brustkrebs besteht. Es wird viel diskutiert, ob diese tierexperimentellen und Zelllinienforschungen mehr als nur Hinweise auf mögliche Zusammenhänge sind, ob sie auf die Frau angewendet werden können.

In epidemiologischen Studien fanden Autoren erhöhte Brustkrebsraten bei Frauen, die in der Landwirtschaft gearbeitet haben (Petralia et al. 1998, Band et al. 2000, Mills und Yang 2006), andere wiederum fanden keine erhöhten Brustkrebsrisiken bei Frauen in der Landwirtschaft (Fleming et al. 1999, Pollan und Gustavson 1999). Wenn aber Pestizide das Brustkrebsrisiko erhöhen, dann könnten sie bei ausreichend langer Halbwertszeit im Blut nachweisbar sein. Daher haben Autoren Anfang der neunziger Jahre Proben von Blutseren, die in groß angelegten Untersuchungen zur Gesundheit der Frau gesammelt wurden, untersucht: Wolff et al. (1993) fanden statistisch signifikant erhöhte Konzentrationen von DDE im Blutserum Brustkrebs-Patientinnen verglichen mit Kontrollen. Positiv hervorzuheben bei dieser Studie ist, dass die Blutseren in einer prospektiven Studie gesammelt wurden, und die ethnische Herkunft wurde erhoben. Negativ an dieser Studie ist jedoch zu bemerken, dass Frauen, die sechs Monate nach der Aufnahme in die Studie Brustkrebs entwickelt haben, bereits mit in die Studie einbezogen wurden. Diese Frauen haben dann aber den Brustkrebs sicherlich schon vor längerer Zeit

entwickelt, so dass die Serumspiegel an chlororganischen Stoffen nicht zwingend in einem Zusammenhang mit dem Brustkrebs stehen müssen. Die Serumfettwerte wurden nicht mit in die Berechnungen einbezogen und können das Ergebnis verfälschen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen zum Teil also auch die Resultate von Pavuk et al. (2003), die höhere DDE-Serumspiegel bei den Brustkrebs-Frauen gefunden haben als bei den Kontroll-Frauen.

Die Daten der hier präsentierten Studie widersprechen eher den Ergebnissen der Studien von Krieger et al. (1994), eine Publikation die viele Diskussionen ausgelöst hat, und von Savitz (1994), die keine erhöhten Spiegel von Insektiziden im Blut von Brustkrebs-Patientinnen im Vergleich zu den Kontrollen gefunden haben. Die Studie von Krieger et al. (1994) war nicht für die Erfassung von Krebs entworfen worden, was weitgehend Selektionsfehler ausschließt. Auf der anderen Seite wurden hier auch keine Daten zu den Risikofaktoren eines Brustkrebses erhoben oder mit in die Berechnung genommen. Neben der fehlenden Berücksichtigung der Risikofaktoren eines Brustkrebses wurde die Abhängigkeit der Ergebnisse von der ethnischen Zugehörigkeit bei dieser Studie kritisiert: Savitz (1994) berechnete die Daten der Krieger-Studie, aufgeschlüsselt nach der ethnischen Zugehörigkeit, und fand bei den afro-amerikanischen und bei den weißen Frauen ein um das Zwei- bis Dreifache erhöhtes Brustkrebsrisiko, wobei bei den asiatischen Frauen kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bestand.

Die Daten der vorliegenden Studie unterstützen weiterhin eher nicht die Ergebnisse der Studien von Helzlsouer et al. (1999), die keine erhöhten DDT-, DDE-, oder PCB-Konzentrationen im Serum von Frauen mit Brustkrebs gefunden haben. Sie stehen zum Teil im Einklang mit den Ergebnissen von Charlier et al. (2004), die erhöhte DDE- und HCB-Spiegel im Serum von Brustkrebs-Frauen fanden. Doch verschwand dieser Effekt, wenn Untergruppen von Frauen mit mindestens einer Geburt oder positiver Familiengeschichte für Brustkrebs untersucht wurden. Für DDT bestand in dieser Studie keine, für HCB sogar eine negative Korrelation zum Brustkrebsstatus. Die Daten der vorliegenden Studie unterstützen nicht die Ergebnisse von Reynolds et al. (2005), die über die geschätzte Exposition an Insektiziden einen Zusammenhang zum Brustkrebs ausgeschlossen haben, und die Ergebnisse von Barlow (2005), die in einer Meta-Analyse zu dem Ergebnis

kommt, dass keine Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Pestiziden und Brustkrebs vorhanden sei. Rubin et al. (2006) kommen zu dem Ergebnis, dass bei an Chlororganika kontaminierten Frauen kein erhöhtes Risiko für den Brustkrebs besteht.

Die Wissenschaftler kommen also bei der Untersuchung der Expositionen im Serum zu widersprüchlichen Ergebnissen. Als Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse, die in Studien bei der Untersuchung von Blutseren gefunden wurden, wird in der Literatur genannt, dass Insektizide lipophile Stoffe sind und sich nicht im Blut anreichern, sondern im Fettgewebe der Brust (und anderer Organe), und dort die schädigende Wirkung ausüben.

Andere Studien haben daher die Konzentrationen an Insektiziden im Fettgewebe von Frauen untersucht, kommen jedoch ebenfalls zu widersprüchlichen Ergebnissen: Wassermann et al. (1976) berichteten über erhöhte DDT-Konzentrationen im Brustfett von Mammakarzinom-Patientinnen. In dieser Studie wurden jedoch nur neun Fälle und fünf Kontrollen miteinander verglichen, was die Aussagekraft der Studie stark einschränkt. Falck et al. (1992) haben deutlich höhere Konzentrationen an DDE im Brustgewebe von Brustkrebs-Patientinnen im Vergleich zum Brustgewebe von Kontrollen mit nichtproliferativen fibrozystischen Veränderungen der Brust gefunden. Die Zahl von 20 Mammakarzinom- und 20 Kontrollpatientinnen, die untersucht worden ist, ist jedoch zu gering für eine fundierte Aussage. Daten bezüglich Größe, Gewicht und Rauchen wurden zwar erhoben und mit berücksichtigt. Wichtige Parameter wie zum Beispiel die ausgeübten Berufe, die Reproduktionsfaktoren und die Ernährungsgewohnheiten wurden nicht erhoben.

Zusammenfassend ist zu dem Verdacht, dass Pestizide ursächlich in Zusammenhang mit Brustkrebs stehen, zu sagen, dass diese Frage in den Studien weltweit widersprüchlich beantwortet wird. Einige Autoren finden klare Zusammenhänge, andere wiederum keine.

Raaschou-Nielsen et al. (2005) fanden hingegen im Fettgewebe keine erhöhten Konzentrationen für Chlororganika, van't Veer et al. (1997) kamen anhand Messungen von Pestizidkonzentrationen in Fettgewebeproben aus der Gesäßregion zu der Schlussfolgerung, dass DDT bzw. DDE das Brustkrebsrisiko nicht erhöhen, Siddiqui et al. (2005) fanden kein Zusammenhang zwischen der Exposition an

DDT/ HCH und Brustkrebs im Tumorgewebe und tumorumgebenden Gewebe und Brustkrebs.

In den Studien der letzten Jahre fanden Autoren für diese widersprüchlichen Ergebnisse die Erklärung, dass die Gruppe der chlororganischen Stoffe aus einzelnen Stoffen mit unterschiedlichen östrogenen, zum Teil entgegengesetzten Wirkungen, besteht. Das Studiendesign der vorliegenden Studie erlaubt es nicht, nach einzelnen Stoffen zu differenzieren. Da sich die Wirkung der einzelnen Stoffe aufheben kann, kann dies die Erklärung dafür sein, dass in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang zwischen Insektiziden und Brustkrebs gefunden werden kann. Weiterhin ist hinsichtlich der Ergebnisse der vorliegenden Studie zu bemerken, dass der Östrogen-Rezeptor-Status einen Einfluss auf die Ergebnisse nehmen kann. Aufgrund der Beobachtung, dass bei Dieldrin- und DDE-Exposition erhöhte Brustkrebsrisiken bei Östrogenrezeptor-negativen Tumoren und schlechtere Prognosen im Krankheitsverlauf beobachtet wurden, wird hier ein anderer tumor-induzierender Mechanismus als der über die östrogene Wirkung vermutet. In der vorliegenden Studie ist es nicht lückenlos gelungen, den Östrogen-Rezeptor-Status zu erfassen, so dass die Abhängigkeit der Ergebnisse vom Östrogen-Rezeptor-Status nicht berechnet werden konnte und diese Arbeit nicht zur Klärung dieser Frage beitragen kann.

Die Tabellen XXVI und XXVII zeigen, ob ein Zusammenhang zwischen den Insektiziden und Brustkrebs gefunden wurde und in welcher Studie.

Tabelle XXVI: Positiver Zusammenhang zwischen der Exposition mit dem insektiziden Stoff und Brustkrebs in den Studien

Exposition mit	Autor
DDT, DDE	Wassermann 1976
HCH	Mussalo Raumahaa 1990
DDT, DDE	Falck 1992
DDT, DDE	Wollff 1993
Chlororganika	Djordjevic 1994
DDE in ÖR-negativen Tumoren	Devailly 1994
DDE	Guttes 1998
Dieldrin, HCH	Hoyer 1998
HCB	Liljegren 1998
Dieldrin, DDE	Hoyer 2000
DDE	Romieu 2000
Dieldrin bei ÖR-positiven Tumoren	Woolcott 2001
DDT, DDE, HCH	Payne 2001
DDE	Ahmed 2002
DDT, HCB	Charlier 2003
DDE	Pavuk 2003
HCH	Zou und Matsura 2003
DDE, HCB	Charlier 2004
HCH	Kalatzi 2004
DDE, HCH, (Aldrin)	Ibarluzea 2004

Tabelle XXVII: Kein Zusammenhang zwischen der Exposition mit dem insektiziden Stoff und Brustkrebs in den Studien

Exposition mit :	Autor
DDE	Unger 1984
DDT, DDE bei asiatischen und weißen Frau-	Krieger 1994
DDE	Hunter 1997
DDT, DDE	Schechter 1997
HCH	Guttes 1998
DDT	Hoyer 1998
HCB	Moysich 1998
DDT, DDE	Helzlsouer 1999
HCB	Zheng 1999
DDE	Demers 2000
DDE	Zheng 2000
Chlororganische Stoffe	Wollff 2000
DDE, HCH	Ward 2000
HCB	Lopez-Carillo 2002
DDT, HCB	Pavuk 2003
14 Pestizide (u.a.DDE)	Raaschou-Nielsen 2005
DDE, Oxychlordan	Cassidy 2005
Chlororganika	Khanjani 2006
DDE, DDT, dreizehn weitere Chlororganika	Rubin 2006

Cocco (2002) untersuchte die bis zum Jahr 2002 erschienenen Studien zu Insektiziden und kommt zu der Schlussfolgerung, dass die bisher erhaltenen Studienergebnisse eine klare Aussage zu einem Zusammenhang zwischen Insektiziden und Brustkrebs nicht erlauben.

Auch wenn die Daten der vorliegenden Studie die Hypothese nicht voll unterstützen können, dass Insektizide Brustkrebs verursachen können, so ist festzustellen, dass dieser Zusammenhang noch nicht vollständig geklärt ist und dass Autoren nach neuen Erklärungsmodellen für die Zusammenhänge, die bisher beobachtet wurden, suchen.

7.22 Herbizide

Mit der Frage nach Pflanzenschutzmitteln/Unkrautvernichtungsmitteln wurde die Exposition der Frauen gegenüber Herbiziden abgefragt. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen ein signifikant erhöhtes Risiko für Brustkrebs bei mit Pflanzenschutzmitteln/Unkrautvernichtungsmitteln exponierten Frauen. Eine Dosis-Häufigkeits-Beziehung ist vorhanden. Die Dosis-Häufigkeits-Beziehung der Ergebnisse deutet auf einen ursächlichen Zusammenhang der Exposition an Herbiziden und Brustkrebs hin. Damit würde die vorliegende Studie die Theorie von Davis (1993), dass Herbizide mit xenoströgenen Eigenschaften Brustkrebs auslösen könnten, unterstützen und steht im Einklang mit den Studien von Stevens et al. (1994), Kettles et al. (1997), Eldridge et al. (1999), Safi (2002), Muir et al. (2004), Mills und Yang (2005).

Die Studien von Stevens et al. (1994) und Eldridge et al. (1999) zeigen jedoch nur die Wirkung von Triazin-Herbiziden auf die Brust-Tumor Entwicklung bei Sprague-Dawley-Ratten. Es ist fraglich, ob diese tierexperimentellen Daten Relevanz haben für die Brustkrebsentstehung bei der Frau. Die Studien von Kettles et al. (1997), Safi (2002) und Muir et al. (2004) beruhen nicht auf persönlichen Expositionsdaten, sondern auf statistischen Daten der Wasserkontamination mit Herbiziden, der Herbizidanwendung und der Kornproduktion. In der Studie von Muir et

al. (2004) ist unter den Herbiziden nur Atrazin als Expositionsursache gehäuft im Verhältnis zu der aufgetretenen Brustkrebsinzidenz gefunden worden. In der Studie von Mills und Yang (2005) ist die zugrunde liegende Fallzahl mit 128 Brustkrebsfällen sehr niedrig, und es wurde nur eine erhöhte Exposition für das Herbizid 2,4-D gefunden.

Diese Ergebnisse der vorliegenden Studie stehen jedoch zum Teil im Widerspruch zu den Studien von Kogevinas et al. (1993), Connor et al. (1996), Lin und Garry (2000), O'Connor et al. (2000), Sanderson et al. (2001), Hopenhayn-Rich et al. (2002), Mitra et al. (2004), Mills et al. (2006).

Die Studien von Connor (1996), Lin und Garry (2000) und von Sanderson et al. (2001) haben keine Östrogen-Rezeptor vermittelte zellproliferierende Wirkung von Herbiziden in in-vitro nachweisen können. Dies spricht also gegen eine Hypothese einer Östrogen-Rezeptor vermittelten, brustkrebsauslösenden Wirkung von Herbiziden. Die Ergebnisse dieser drei Studien widersprechen jedoch nicht einer Hypothese allgemein, dass Herbizide über einen anderen als dem östrogenvermittelten Weg, Brustkrebs auslösen könnten. Ob ein Prolaktin-Mechanismus, der bei Ratten Brusttumoren auslöst, bei der Frau relevant ist, ist eher fraglich (O'Connor et al. 2000).

In der Studie von Kogevinas et al. (1993) wurden nur Chlorphenoxyessigsäure-Herbizide, in der Studie von Hopenhayn-Rich et al. (2002) nur Atrazin und in der Studie von Mills und Yang (2006) nur Atrazin und Simazin untersucht. Eine Aussage allgemein zu Herbiziden können diese Studien nicht liefern.

7.23 Holzschutzmittel

Mit der Frage nach Holzschutzmitteln wurde auf eine Vielzahl an Stoffen, die unter anderem PCP und γ -HCH enthalten und in dem Verdacht stehen, Brustkrebs zu verursachen, gezielt. In der vorliegenden Studie wurden ein nicht signifikant positiver Zusammenhang zu Brustkrebs für eine hohe und eine niedrige Exposition und ein nicht signifikant protektiver Zusammenhang zum Brustkrebs für eine mittlere Expositions-dosis berechnet. Eine Dosis-Häufigkeits-Beziehung bestand

somit nicht. In der weiterführenden Untersuchung der Expositionen der Frauen aus der vorliegenden Studie fanden Patricia Bock (2002) und Winfried Keil (2002) für eine niedrige Exposition <1 Dosisjahre eine signifikante OR von 2,1 (95 % CI 1,2-3,8), jedoch keine Dosis-Wirkungs-Beziehung für höhere Expositionskategorien.

Das Ergebnis der vorliegenden Studie unterstützt zum Teil die Ergebnisse der Studien von Sala-Serra et al. (1996), Dahlgren et al. (2003) und Lin et al. (2004), die Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Brustkrebs und Holzschutzmitteln gefunden haben.

Die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie stehen jedoch zum Teil im Widerspruch zu zwei Mortalitätsstudien von Gilbert et al. (1990) und Wong und Harris (2005), die keine erhöhte SMR für Brustkrebs gefunden haben.

Die Ergebnisse der wenigen Studien zum Zusammenhang einer Exposition an Holzschutzmitteln und Brustkrebs sind also inkohärent. Das Ergebnis der vorliegenden Studie unterstützt eher die Ergebnisse der Studien, die zum Ergebnis kommen, dass ein Zusammenhang zwischen Brustkrebs und der Exposition an Holzschutzmitteln besteht.

7.3 Konsistenz und Kohärenz der Ergebnisse für Lösemittel und Farben

Labrèche und Goldberg (1997) haben die Hypothese aufgestellt, dass Lösemittel durch eine Anreicherung in lipophilen Gewebe, so auch in der Brustdrüse, kumulieren und dadurch Brustkrebs verursachen können. Auf die Klärung dieser Hypothese zielten zwei der Fragen: Die Frage nach Exposition an Lösemitteln und die Frage nach Exposition an Farben, bei denen Lösemittel Bestandteile sein können. In der vorliegenden Studie konnten für beide Fragen keine erhöhten Risiken für die Entwicklung von Brustkrebs ermittelt werden. Eine Dosis-Häufigkeits-Beziehung war nicht vorhanden. Daher kann diese Arbeit die Hypothese, dass Lösemittel Brustkrebs verursachen, nicht unterstützen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stehen im Einklang mit der Studie von Aschengrau et al. (1998), Blair et al. (1998), Mundt et al. (2003) und Chang et al. (2005): Chang et al. (2005) fanden bei Frauen in einer Elektronikfabrik mit einer Exposition für chlorierte organische Lösemittel im Vergleich zur taiwanesischen Bevölkerung zwar erhöhte SIR für Brustkrebs. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung war jedoch nicht nachweisbar. Wenn die Dauer der Beschäftigung und die Latenzperiode seit der Exposition bis zur Diagnose des Brustkrebses mit berücksichtigt wurden, war kein Hinweis mehr auf einen Zusammenhang mit Brustkrebs vorhanden. Mundt et al. (2003) fanden bei der Durchsicht von 44 Forschungsarbeiten keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Perchlorethylen und Brustkrebs. Aschengrau et al. (1998) fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Tetrachlorethylen und Brustkrebs, und Blair et al. (1998) fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Tetrachlorethylen und Brustkrebs bei Flugzeugmechanikern. Diese drei zuletzt genannten Studien waren jedoch im Unterschied zu der vorliegenden Studie nicht auf Frauen alleine beschränkt und haben die Risikofaktoren eines Brustkrebses nicht mit erhoben beziehungsweise berücksichtigt.

Andere Studien, die publiziert wurden, kommen im Gegensatz zu der vorliegenden Studie jedoch zu einem positiven Zusammenhang bei der Beurteilung des brustkrebsauslösenden Effektes von Lösemitteln: Ohyama et al. (2001) haben die östrogene Aktivität und zellproliferierende Wirkung von Styrol auf MCF-7-Brustzelllinien nachgewiesen. Es ist jedoch fraglich, ob diese Ergebnisse in vivo auf die Frau übertragen werden können.

In berufsbezogenen Studien wird mehrfach von Lösemitteln als Ursache des erhöhten Vorkommens von Brustkrebs berichtet: Shannon et al. (1988) fanden bei ArbeiterInnen einer Lampen-Fabrik, wo im Produktionsprozess zur Erstellung von Glühlampendrähten unter anderem die Lösemittel Methylenchlorid, Methanol und Propanol verwendet wurden, eine erhöhte SMR von 3,23. Mikoczy et al. (1994) fanden in drei Ledergerbereien, wo Chlorphenol eingesetzt wurde, eine SIR von 1,47 (95% CI 0,9-2,33) für Brustkrebs. Die Fallzahlen in der Studie von Shannon, mit acht Frauen mit Brustkrebs, und in der Studie von Mikoczy, mit 19

Frauen mit Mammakarzinom, sind jedoch zu niedrig für ein aussagekräftiges Ergebnis.

In epidemiologischen Studien wurden Lösemittel ebenfalls als Brustkrebsauslösend gefunden: Cantor et al. (1995) haben die Mortalitätsdaten der Jahre 1984-1989 von 24 Bundesstaaten der USA ausgewertet und die Berufe sowie Industriezweige zur Berechnung einer beruflichen Exposition kodiert. Die Exposition wurde mittels einer JEM berechnet. In ihrer 1995 publizierten Studie fanden sie nach dem Adjustieren der Daten für den sozioökonomischen Status ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs für Styrol und dem organischen Lösemittel Methylenchlorid. Coyle et al. (2005) fanden zwischen Styrol und Brustkrebs den stärksten Zusammenhang unter den 12 untersuchten Umweltgiften. Aschengrau et al. (2003) und Vieira et al. (2005) fanden bei der Untersuchung einer Bevölkerungsgruppe aus Massachusetts/USA, die an mit Tetrachlorethylen kontaminiertem Wasser exponiert war, eine erhöhte Brustkrebsrate bei Frauen. In dieser Studie wurde jedoch die Exposition mit Tetrachlorethylen mittels mathematischer Modelle ermittelt. Den genannten Studien von Cantor et al. (1995), Coyle et al. (2005), Aschengrau et al. (2003) und Vieira et al. (2005) ist gemeinsam, dass sie nicht speziell für die Untersuchung von Brustkrebs konzipiert waren und dass in diesen die bekannten Risikofaktoren für das Mammakarzinom (z.B. das Reproduktionsverhalten, das Menarchenalter, das Eintrittsalter in die Menopause) nicht mit erhoben worden waren und somit ein verschleierter Effekt eines Confounders nicht ausgeschlossen werden kann.

Hansen (1999) fand im Gegensatz zu der vorliegenden Studie bei Brustkrebs-Patientinnen eine signifikant erhöhte OR von Zwei für die Exposition mit Lösemitteln bei einer Expositionsdauer von über zehn Jahren. Eine Aussage zu den einzelnen Lösemitteln kann in dieser Studie jedoch, wie auch in der vorliegenden Studie, nicht gemacht werden.

Zusammenfassend ist für die Stoffgruppe der Lösemittel und Farben hinsichtlich der Kriterien nach Bradford Hill festzustellen, dass eine Konsistenz der Ergebnisse bezüglich dieser Stoffgruppen mit den bisher publizierten Studien nur zum Teil besteht. Eine Kohärenz der Ergebnisse zu der Hypothese von Labrèche und Goldberg (1997) ist nicht gegeben.

7. 4 Konsistenz und Kohärenz der Ergebnisse für Haarfärbemittel

In der zweiten Hälfte der siebziger Jahre wurden mehrere Studien publiziert, die über einen positiven Zusammenhang von Haarfärbemitteln und Brustkrebs berichtet haben. Im Verlauf der achtziger Jahre waren dann mehrere Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen erschienen. Die letzten Studien der neunziger Jahre und des neuen jungen Jahrtausends tendieren jedoch dazu, keinen Zusammenhang zwischen Haarfärbemittel und Brustkrebs zu sehen. Nach Durchsicht der publizierten Literatur scheinen diese unterschiedlichen Ergebnisse hauptsächlich durch die Qualität der Studien beeinflusst zu sein. So fanden Nienhaus und Elsner (2002) im Rahmen der Bewertung der bis dahin erschienenen Publikationen, dass von den 20 untersuchten Studien nur fünf Studien die Qualität erfüllten, eine Hypothesen testende Studie zu sein. Von diesen fünf Studien zeigte nur die Studie von Nasca et al. (1980) erhöhte Brustkrebsraten in der Untergruppe der Frauen zwischen 40-49 Jahren. Doch das mag an einer anderen Schwäche dieser Studie liegen: es wurden lediglich 118 Brustkrebsfälle und 233 Kontrollen miteinander verglichen. Daher führten die Autoren Nasca et al. (1992) eine zweite Studie, jetzt mit 1.617 Brustkrebsfällen und 1.617 Kontrollen, durch und fanden in dieser Studie keinen Zusammenhang von Haarfärbemittel und Brustkrebs. Die weiteren drei qualitativ guten Studien von Green et al. (1987), Koenig et al. (1991) und Thun et al. (1994) zeigen keinen Zusammenhang zwischen Haarfärbemittel und Brustkrebs. Dies steht im Einklang mit dem Ergebnis der vorliegenden Studie.

Das Ergebnis der vorliegenden Studie steht auch im Einklang mit der Studie von Cook et al. (1999). Die Forscher um Cook et al. (1999) fanden für die gleichzeitige Benutzung von zwei oder mehr Methoden zur Haarfärbung/-tönung und für die Benutzung von Haarprodukten „niemals/jemals“ nicht signifikant erhöhte Risiken für den Brustkrebs und somit keinen Zusammenhang zwischen der Benutzung von Haarfärbemitteln oder Haarsprays und Brustkrebs. In dieser Studie waren allerdings nur Frauen eingeschlossen, die jünger als 45 Jahre alt waren. Damit bleibt die Aussage der Studie auf jüngere Frauen limitiert.

Da Gorlewska et al. (2003) eine DNA-schädigende Wirkung von 4-Aminobiphenyl (4-ABP) auf Brustkrebszellen gefunden haben, untersuchten Turesky et al. (2003) das Vorkommen von 4-ABP in Haarfärbemitteln und fanden dies bei

acht von elf Haarfärbemitteln, insbesondere in schwarzen, roten, blondierenden, nicht aber in braunen Haarfärbemitteln. Ob diese Ergebnisse für die Brustkrebsentstehung gewertet werden können, bleibt offen.

Unsere Studie steht ebenfalls im Einklang mit einer Studie von Zheng et al. (2003). Zheng et al. (2003) haben in einer Fall-Kontroll-Studie das Risiko für Brustkrebs gesondert nach unterschiedlichen Typen (permanent, semi-permanent) und Farben von Haarfärbemitteln untersucht und fanden keine signifikanten Ergebnisse. Die erhöhten ORs für semi-permanente Haarfärbemittel basierten jedoch auf nur 98 Brustkrebsfällen, so dass die Aussagekraft dieser Studie auch begrenzt ist.

Takkouche et al. (2005) haben alle Studien, die in der MEDLINE von 1966 bis 2005 publiziert worden sind (Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, aber keine Studien zur beruflichen Exposition), untersucht und berechneten für die so erhaltenen 14 Studien ein RR von 1,06 (95% CI 0,95-1,18) und sehen somit keinen Zusammenhang zwischen Haarfärbemitteln und Brustkrebs.

Zusammenfassend kann man also feststellen, dass in der Literatur über positive Zusammenhänge zwischen Haarfärbemitteln und Brustkrebs berichtet wurde. Die meisten Studien jüngerer Datums kommen jedoch zu der Schlussfolgerung, dass ein Zusammenhang zwischen Haarfärbemitteln und Brustkrebs nicht besteht. Diese Schlussfolgerung steht im Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie: In dieser Arbeit konnte auch kein Zusammenhang zwischen Haarfärbemitteln und Brustkrebs gefunden werden. Somit sind die Kriterien der Kohärenz und Konsistenz nach Sir Austin Bradford Hill für die vorliegende Studie erfüllt. Zur Festigung dieses Ergebnisses sollten jedoch noch Studien durchgeführt werden, die die Zusammensetzung der Haarfärbemittel und die persönliche Exposition der Frauen für diese Stoffe mit berücksichtigt.

7.5 Konsistenz und Kohärenz der Ergebnisse für die berufliche Exposition

In der vorliegenden Studie ist die Beschäftigung bei Banken und Versicherungen protektiv bezüglich des Brustkrebsrisikos. Ein nicht signifikant positives Risiko für Brustkrebs bei der Beschäftigung in der Landwirtschaft konnte nur bei Frauen ermittelt werden, die über zehn Jahre diesen Beruf ausgeübt haben. Ein ebenfalls nicht signifikant erhöhtes Risiko konnte für Frauen ermittelt werden, die in der Druckindustrie gearbeitet haben. Für alle anderen Berufe wurde kein Zusammenhang zum Brustkrebs gefunden.

Die Ergebnisse zu dem Risiko für Brustkrebs, bei Banken und Versicherungen gearbeitet zu haben, bestätigen die Ergebnisse in der Literatur nicht, wonach Berufe, die mit einem erhöhten Bildungsniveau einhergehen, ein erhöhtes Brustkrebsrisiko aufweisen. Pollan et al. (1999) und Morton (1995) fanden sogar ein erhöhtes Risiko bei Frauen, die als Bankkassiererinnen gearbeitet haben.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zu dem Risiko zu Brustkrebs, in der Landwirtschaft beschäftigt gewesen zu sein, unterstützen die Studien, die einen Zusammenhang gefunden haben: Band et al. (2000), Duell et al. (2000), Brophy et al. (2002), Gardner et al. (2005), Mills et al. (2005). Die Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen der Studien von Blair et al. (1993), Franceschi et al (1993) und Wiklund et al. (1994), die keinen Zusammenhang zu Berufen in der Landwirtschaft gefunden haben.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen weiterhin die Studien von Hansen (1999) und Band et al. (2000), die einen positiven Zusammenhang zwischen Beschäftigung in der Druckindustrie und Brustkrebs gefunden haben.

Die Tabelle XXVIII zeigt zusammengefasst Berufe, die in Studien im Zusammenhang zum Brustkrebs untersucht wurden.

Tabelle XXVIII Studien zum Brustkrebsrisiko bei Frauen in der Landwirtschaft, Druckindustrie und bei Banken und Versicherungen

Autor:	Berufe und Risiko:
Blair et al. 1993	Kein Zusammenhang zu Berufen in der Landwirtschaft
Franceschi et al. 1993	Kein Zusammenhang zu Berufen in der Landwirtschaft
Wiklund 1994	Kein Zusammenhang zu Berufen in der Landwirtschaft
Morton et al. 1995	Erhöhtes Risiko für Bankkassiererinnen, Krankenschwestern, chemische Laborantinnen, Lehrerinnen, Sozialarbeiterinnen, Sekretärinnen, Metallarbeiterinnen
Hansen 1999	Erhöhtes Risiko für Frauen in der Papier- und Druckindustrie, Textil-, Metall-, Holzproduktionsindustrie
Pollan et al. 1999	Erhöhtes Risiko für Bankkassiererinnen, Telefonistinnen, Friseurinnen und Kosmetikerinnen
Duell et al. 2000	Erhöhtes Risiko für Frauen in der Landwirtschaft
Band et al. 2000	Erhöhtes Risiko für Frauen in der Landwirtschaft, bei Druck und Presse, Autoreparatur, Reinemacherinnen, EDV- Datentypistinnen, im Bereich der Textil-, Nahrungsmittel- und chemischen Industrie
Brophy et al. 2002	Erhöhtes Risiko für Frauen in der Landwirtschaft
Gardner et al. 2002	Erhöhtes Risiko für Frauen in der Landwirtschaft bei Frauen in der Postmenopause, Labortechnikerinnen, Telefonistinnen, Glas-, Leder- und Gerbereiarbeiterinnen, Produktkontrolleurinnen
Mills et al. 2005	Erhöhtes Risiko für Frauen in der Landwirtschaft

Viele weitere Studien fokussierten auf einzelne Wirtschafts- oder Industriezweige oder untersuchten einzelne Berufe mit besonderen Expositionen. Es wurden jedoch nur wenige qualitativ, methodisch und von den untersuchten Fallzahlen ausreichend gute Studien durchgeführt: Goldberg und Labrèche (1996) untersuchten in einer Übersichtsarbeit alle Studien, die von 1971-1994 in 20 wichtigen Fach-

zeitschriften publizierten wurden, und alle in diesem Zeitraum von der „Medline“- Datenbank aufgeführten Arbeiten zu berufsbedingten Risiken eines Brustkrebses. Die häufigsten Fehlerquellen in den Studien waren Fehlklassifikationen von Expositionen, die Erhebung lediglich des letzten oder des am längsten ausgeübten Berufes, die Nichtberücksichtigung des „healthy worker“ Effektes und der Confounder für den Brustkrebs. Gerade beim Brustkrebs ist jedoch eine genaue Erhebung von frauenspezifischen Fragen wie die nach der Menarche, Parität, Stillzeiten notwendig, da hier sonst Zusammenhänge zu Berufen verschleiert oder vorgetäuscht werden können. Die Brustkrebs-Fallzahlen dieser Studien lag im Median bei 19 und der Mittelwert bei 64, wobei nur fünf Studien mehr als 100 Fälle zählten, was für fundierte Aussagen ebenfalls zu gering ist.

In der Literatur wurden viele weitere Berufe in Verbindung mit Brustkrebs gebracht, was die Daten der vorliegenden Studie nicht bestätigen können: Büroangestellte, Arbeiterinnen in der Produktion von Gummi und Plastik, Ärztinnen, Lehrerinnen, Bibliotheksangestellte, Krankenhausschwester, Buchhalterinnen und Elektroingenieurinnen (Petralia et al. 1998), Telefonistinnen, Kosmetikerinnen und Friseurinnen (Pollan und Gustavsson 1999) sowie Berufe in der Papierverarbeitung und -produktion (Sala-Serra et al. 1996), Lehrerinnen, Wissenschaftlerinnen, Bibliothekarinnen (Teitelbaum et al. 2003). Zheng et al. (2002) fanden erhöhte Risiken für Brustkrebs bei Lehrerinnen und Bibliothekarinnen, jedoch ein erniedrigtes Brustkrebsrisiko für Technikerinnen und Frauen, die in technischen Berufen gearbeitet haben.

Friseurinnen haben in den Studien von Kato et al. (1990), Pollan et al. (1999) und Band et al. (2000) erhöhte Risiken. In vielen anderen Studien wurden Friseurinnen jedoch nicht als Risikogruppe für den Brustkrebs entdeckt. Für eine Exposition an Haarfärbemitteln konnte in der vorliegenden Studie kein erhöhtes Brustkrebsrisiko ermittelt werden. In der vorliegenden Studie waren Friseurinnen auch nicht unter den Berufsgruppen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die vorliegende Studie die Hypothese, dass chemische Stoffe wie Insektizide, Herbizide und Holzschutzmittel das Risiko für Brustkrebs auch von der Seite der beruflichen Exposition erhöhen können, zum

Teil unterstützt. Die Daten der vorliegenden Studie unterstützen von der beruflichen Seite nicht die Hypothese, dass Lösemittel das Brustkrebsrisiko erhöhen.

Da in der vorliegenden Studie Friseurinnen kein erhöhtes Risiko, Brustkrebs zu entwickeln, zu haben scheinen, unterstützt dieses Ergebnis von der beruflichen Seite das Ergebnis dieser Studie, dass Haarfärbemittel das Brustkrebsrisiko nicht erhöhen. Die vorliegende Studie unterstützt nicht die Ergebnisse der Studien, die ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen gefunden haben, die als Lehrerinnen, Bibliothekarinnen, Büroangestellten, Krankenschwestern, Flugbegleiterinnen oder Telefonistinnen gearbeitet haben.

7.6 Der Einfluss der bekannten Störgrößen - Confounder

Ein anerkannter Risikofaktor für Brustkrebs ist ein frühes Alter bei Eintritt der **Menarche**. In der vorliegenden Studie wurde für einen frühen Eintritt der Menarche im Alter von neun bis elf Jahren eine OR 0,6 (95% CI 0,42-0,93) berechnet. Dieses Ergebnis zeigt einen signifikant protektiven Effekt einer frühen Menarche, was jedoch entgegen der gängigen Meinung und Studienlage steht (Clavel-Chapelon et al. 2002, Tavani et al. 1999, Butler et al. 2000). Ein „recall bias“ wird oft als eine mögliche Ursache für solche Abweichung verantwortlich gemacht. Must et al. (2002) fanden bei der Überprüfung der Validität erhobener Daten betreffend den Menstruationszyklus eine hohe Reproduzierbarkeit der Daten ($r=0,79$, $p<0,001$). Da nicht anzunehmen ist, dass sich die Frauen in der vorliegenden Studie schlechter erinnern, ist ein recall bias als Ursache eher nicht anzunehmen. Die Ursache der Abweichung der vorliegenden Ergebnisse von der gängigen Lehrmeinung ist eher in der Auswahl der Kontrollgruppe zu suchen. In der vorliegenden Studie hatte ein hoher Anteil von Frauen der Kontrollgruppe eine benigne, hormonabhängige Erkrankung. Es ist also anzunehmen, dass sich in der Kontrollgruppe mehr Frauen mit einer frühen Menarche aufgrund dieser hormonellen Erkrankungen befinden als in der Bevölkerung. Dies wiederum führt zu einer Verzerrung der Ergebnisse bezüglich des Risikofaktors Menarche.

In der hier vorliegenden Studie wurde für die Einnahme von **Hormonpräparaten** in der Menopause ein erniedrigtes Risiko für Brustkrebs mit einer OR von 0,7 (95% CI 0,52-0,94) berechnet. Dieses Ergebnis entspricht dem von Grady et al. (2004) und Stefanick et al. (2006) in der WHI-Studie mit dem Östrogenmonotherapie-Arm ermittelten protektiven Effekt mit einem RR von 0,77 (95% CI 0,59-1,01).

Der Einfluss der **hormonellen Verhütung** auf den Brustkrebs wurde in der Vergangenheit kontrovers diskutiert. In der vorliegenden Studie wurde ein erhöhtes Risiko für Frauen berechnet, die die Pille zur Zeit der Befragung nahmen, das jedoch nicht signifikant war. Dies steht im Einklang mit den Studien von der „UK National Case-Control Study Group“ Studie (1990), Henderson et al. (1993), Brinton et al. (1995), Claus et al. (2003) und Newcomer et al. (2003). Ein leicht erhöhtes Risiko für die aktuelle Einnahme von oralen Kontrazeptiva, das nach dem Absetzen des Kontrazeptivums wieder verschwindet, scheint nach der heutigen Datenlage sich jedoch immer klarer herauszukristallisieren (La Vecchia et al. 2001). In der Literatur wurde über den Wissensstand und der Erinnerungsfähigkeit der Frauen als Fehlerquellen diskutiert. Diese könnten auch die Daten der hier vorliegenden Studie beeinflusst haben. Frauen mit Brustkrebs sollen über hormonelle Therapien besser informiert sein. Der Wissensstand der Frauen bezüglich einer Kontrazeption scheint laut Podlinski et al. (2004) jedoch objektiv ungenügend zu sein.

Das **Stillen** scheint nach dem heutigen Kenntnisstand und den meisten epidemiologischen Studien zufolge protektiv zu wirken, doch gibt es auch große und gut geführte Studien hoher Qualität, die keinen protektiven Effekt gefunden haben (Newcomb 1997). Die vorliegende Studie zeigt bei Frauen, die gestillt haben, einen nicht signifikant protektiven Effekt. Dies entspricht den Studien von Enger et al. (1997), Newcomb et al. (1999), Chang-Claude et al. (2000), Zheng et al. (2000), Lee et al. (2003), Tessaro et al. (2003) und Oran et al. (2004).

Der „**Body Mass Index**“ (**BMI**) ist ein Messparameter für den Fettgehalt des Körpers. Das Risiko, einen Brustkrebs zu entwickeln, steigt bei Frauen nach der Menopause mit zunehmendem BMI an (Lahmann et al. 2003). Bei Frauen vor der Menopause haben die Studien gezeigt, dass zwischen großen Frauen und schwe-

ren Frauen Unterschiede bestehen: Frauen vor der Menopause mit einem hohen BMI scheinen ein geringeres Risiko zu haben (Willet et al. 1985), große Frauen vor der Menopause haben ein erhöhtes Brustkrebsrisiko (Stoll et al. 1994). Frauen mit einem hohen BMI haben nach der Menopause ein erhöhtes Brustkrebsrisiko (Velentzas und Daling 1994). In der vorliegenden Studie haben Frauen mit einem BMI von $<20 \text{ kg/m}^2$ gegenüber der Referenzgruppe mit einem BMI von $20\text{-}25 \text{ kg/m}^2$ eine signifikant erniedrigte OR von 0,6 (95% CI 0,42-0,97). Die OR steigt bei einem BMI von $26\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ auf eine OR von 1,2 an; bei einem BMI von $>30 \text{ kg/m}^2$ fällt jedoch die OR mit 0,9 erneut niedriger aus, was am ehesten auf die geringen Fallzahlen der Frauen mit einem BMI $>30 \text{ kg/m}^2$ zurückzuführen ist, denn das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant (95% CI 0,58-1,27).

8. Diskussion der Methodik

Jede Studie unterliegt zufälligen und systematischen Fehlern. Diese Fehler können einen kausalen Zusammenhang zwischen der Exposition und der untersuchten Krankheit, hier dem Brustkrebs, vortäuschen. Daher muss jede Studie auf das Auftreten von Fehlern untersucht werden, damit auch die Qualität der Aussage der Studie festgestellt werden kann.

Systematische Fehler sind vermeidbare Fehler, sie werden daher weiter unten ausführlich untersucht. Zufällige Fehler sind nicht vermeidbar, aber beschreibbar. Durch diese zufälligen Fehler kommen Zusammenhänge zwischen Faktoren und „outcomes“ zustande, obwohl in Wirklichkeit hier keine Zusammenhänge bestehen. Dies bedeutet, würde man dieselbe Studie unter denselben Bedingungen mehrfach wiederholen, erhielte man in einer bestimmten Anzahl der Fälle einen falsch positiven Zusammenhang. Um diesen Fehler zu beschreiben, wurden alle Berechnungen dieser Studie auf Fehler ersten Grades untersucht und mit den Ergebnissen zusammen angegeben. Dabei wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von fünf Prozent ausgewählt.

Die Stärke des Zusammenhanges wird durch die Odds Ratio (OR) dargestellt. Dabei bedeutet eine $OR < 1$ einen negativen, eine $OR = 1$ keinen und eine

OR > eins einen positiven Zusammenhang zwischen den Faktoren und dem „outcome“.

Weiterhin wurden für die Korrelationen die 95 Prozent-Confidenzintervalle bestimmt. Das 95 Prozent-Confidenzintervall gibt, sofern kein systematischer Fehler vorliegt, mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 Prozent den Bereich an, in dem die Werte der Ergebnisse liegen würden, wenn man die Studie hundertmal wiederholen würde. Dabei sind Zusammenhänge mit Vertrauensbereichen, bei denen ein Wert von Eins enthalten ist, nicht signifikant, diejenigen, die die Eins nicht enthalten, signifikant.

Im folgenden Kapitel werden die systematischen Fehler diskutiert.

8.1 Systematische Fehler

Systematische Fehler sind vermeidbare Fehler, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Die Stärke und Validität einer Studie hängt von multiplen Faktoren ab, z.B. von der Auswahl der Fall- und Probandenkollektive, der Präzision der erfassten Daten, der untersuchten Kollektivgröße, den eingesetzten Erhebungs- und Auswertungsverfahren. In diesem Kapitel sollen diese möglichen Fehlerquellen untersucht werden.

Fehler bei der Auswahl der Kollektive

Die ideale Kontrollgruppe zur Untersuchung einer Erkrankung wäre die gesamte Bevölkerung. Für die vorliegende, in Deutschland durchgeführte Studie zum Brustkrebs, wäre die ideale Kontrollgruppe eine Stichprobe der Bevölkerung der Regionen, aus denen die Fälle stammen. Da für diese Studie solch eine Kontrollgruppe nicht zur Verfügung stand, war es notwendig, eine andere Kontrollgruppe auszuwählen. In der vorliegenden Studie wurden in der Fall-Gruppe alle Frauen aus elf gynäkologischen Kliniken in der Bundesrepublik Deutschland mit einem neu diagnostizierten Brustkrebs oder einer bis zu zwei Jahre zurückliegenden Diagnose (keine Rezidive) einbezogen und alle Frauen derselben gynäkologischen

Stationen (außer Frauen in Zusammenhang mit Schwangerschaft) in die Kontroll-Gruppe mit einbezogen.

Selection-Bias

Bei der Auswahl der Kollektive der Studienpopulation können systematische Fehler auftreten. Wenn bei der Auswahl der Studienpopulation jedoch systematische Fehler auftreten, die dazu führen, dass sich die Merkmale der untersuchten Studienpopulation von den Merkmalen der Gesamtpopulation unterscheiden, dann kommt es zur Verzerrung der Ergebnisse. Verzerrungen durch systematische Fehler bei der Auswahl der Studienkollektive nennt man Selection-Bias. Solch eine Verzerrung kann zum Beispiel auftreten, wenn man die Aufnahme in die Studienpopulation aufgrund von Kriterien, wie zum Beispiel das Geburtsdatum, einschränkt. Eine freiwillige Teilnahme kann durch die Bildung oder durch spezielles Interesse beeinflusst sein. Um Verzerrungen aufgrund des Teilnahmeverhaltens der Brustkrebs-Frauen und der Kontroll-Frauen kontrollieren zu können, wurden in der vorliegenden Studie unter strenger Wahrung der Schweigepflicht Daten wie das Alter, die Nationalität für die Verweigerinnen mit aufgenommen.

Es wird weiterhin vermutet, dass Patientinnen mit Brustkrebs wegen des Schweregrads ihrer Erkrankung von viel weiter her in therapeutische Fachzentren anreisen als Patientinnen mit benignen Erkrankungen. Um Informationen über das Einzugsgebiet der Fälle und Kontrollen zu erhalten, wurde die Postleitzahl des Wohnortes erfasst und ausgewertet. Es lagen keine groben Abweichungen vor.

Die Auswahl der Kontrollgruppe in der vorliegenden Studie könnte ebenfalls zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen: Es wurden Kontroll-Frauen mit einer benignen Brusterkrankung gewählt. Es ist jedoch bekannt, dass nur gut informierte und gebildete Frauen wegen einer benignen Brusterkrankung ins Krankenhaus gehen. Somit könnten das berufliche Risiko für Brustkrebs bei Frauen in Berufen mit höherer Bildung und Informationsgrad unterschätzt werden.

Detection bias

Unterscheiden sich die Merkmale der untersuchten Frauen aus der Studie (Studienpopulation) von den Merkmalen der Frauen der Bevölkerung (Gesamt-

population), nennt man dies **Detection bias**. In der vorliegenden Studie wurden Frauen untersucht, die von den gynäkologischen Stationen der elf an der Studie beteiligten Kliniken rekrutiert wurden. Dies könnte zu Verzerrungen der Ergebnisse führen. Insgesamt litten 55,26 Prozent der Frauen (368 Frauen) der Kontrollgruppe an einer hormonabhängigen Erkrankung. Da jedoch eine benigne Brusterkrankung oder gutartige Gebärmuttererkrankung selber hormonabhängige Erkrankungen sind und auch in der Entstehung von Brustkrebs hormonale Ursachen zugrunde gelegt werden, müssen wir davon ausgehen, dass in der vorliegenden Studie also eine Korrelation zwischen hormonabhängigen Ursachen und Brustkrebs unterschätzt wird: Ahmed et al. (2002) fanden im Serum von Brustkrebs-Patientinnen und von Patientinnen mit benignen Brusterkrankungen gegenüber gesunden Frauen erhöhte DDE-Konzentrationen im Serum vor. Dabei waren die Konzentrationen an DDE mit 48 ng/g Brustgewebe bei den Frauen mit benignen Brusterkrankungen höher als die mit 41 ng/g Brustgewebe bei den Brustkrebs-Patientinnen. London et al. (1992) fanden ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer proliferativen benignen Brusterkrankung in der Krankheitsgeschichte von Brustkrebs-Frauen, insbesondere bei Frauen mit atypischer Hyperplasie: RR 3,7 (95% CI 2,1-6,8).

Ein Zusammenhang zwischen dem histologischen Typ und dem Hormonstatus gutartiger Brusterkrankungen ist lange bekannt. Da das Risiko, Brustkrebs zu entwickeln, beim Vorhandensein einer histologisch gesicherten gutartigen Brusterkrankung für beide Brüste zunimmt, deutet dies darauf hin, dass die gutartige Brusterkrankung nicht eine direkte Vorstufe zur Krebserkrankung bedeutet, sondern ein generell erhöhtes Risiko bedeutet. Die Dichte des Fettgewebes hängt von der Gewebszusammensetzung der Brust ab. Eine erhöhte Brustgewebsdichte wiederum führt zu einer Risikoerhöhung um das 1,8-6-Fache. Dabei haben Frauen mit einer histologisch atypisch proliferierenden Mastopathie das höchste Risiko für Brustkrebs mit einem RR von 4,0-8,0 (von Minckwitz 2004). In der vorliegenden Studie wurden die histologischen Ergebnisse der Frauen mit einer gutartigen Mastopathie nicht mit erhoben. Da die Kontrollen von den gleichen gynäkologischen Stationen stammen wie die Brustkrebs-Patientinnen, sind sie in der Kontrollgruppe im Vergleich zu einer Bevölkerungsstichprobe sicherlich überre-

präsentiert, was zu einer Unterschätzung eventueller Zusammenhänge in der vorliegenden Studie führen würde. Silber und Horwitz (1986) haben in einer Studie mit 150 Fällen und Kontroll-Frauen, die sich zur Mammographie vorgestellt hatten, 107 Fällen und Kontrollen, die durch Brustbiopsien identifiziert wurden, und 257 Kontrollen, die „konventionell“ ausgewählt wurden, festgestellt, dass unterschiedliche Zusammenhänge (hier zwischen benignen Brusterkrankungen und Brustkrebs) in Abhängigkeit von der Auswahlmethode der Kontrollgruppe bestehen, und führen diese Unterschiede auf unterschiedliche Ausmaße an „detection bias“ in der Auswahlmethode zurück.

Durch das Studiendesign der vorliegenden Studie sind Frauen, insbesondere Frauen höheren Alters, die Brustkrebs entwickeln und nicht zu einem Arzt gehen, oder Frauen, die über ambulante Diagnosestellung hinausgehend keine stationären Aufenthalte zur weitere Diagnostik und Therapie erfahren, nicht mit berücksichtigt. Hier können ebenfalls Fehler im Sinne eines Detection bias vorliegen. Gerade ältere Frauen mit Brustkrebs können hierdurch im Vergleich zum Vorkommen von Brustkrebs in der Normalbevölkerung unterrepräsentiert sein, da sich aufgrund anderer Gebrechen hier zum Beispiel eine Operation oder Chemotherapie nicht durchführen lassen.

Der Bildungsstand kann dazu führen, dass manche Frauen öfter zu Screeninguntersuchungen der Brust gehen als andere und somit bei diesen Frauen häufiger die Diagnose Brustkrebs gefunden wird (Merkin et al. 2002). Wenn wir annehmen, dass bei Frauen mit niedrigerem Bildungsstand fortgeschrittenere Tumoren entdeckt werden und bei Frauen mit höherem Bildungsstand besser lokalisierte Frühstadien entdeckt werden (Baquet et al. 2000; Li et al. 2001), können hier Verzerrungen wie oben beschrieben im Sinne eines „detection bias“ vorliegen.

Die Nationalität der Patientinnen kann ebenfalls zu einer Verzerrung der Datelage beitragen: Es ist bekannt, dass in Deutschland lebende ausländische Frauen später den Arzt aufsuchen als deutsche Frauen und somit bei der Erstdiagnose ein weiter fortgeschrittener Tumorstadium entdeckt wird. Arndt et al. (2001) fanden bei der Untersuchung einer Bevölkerungsstichprobe aus dem Saarland mit 380 an Brustkrebs leidenden Frauen eine OR von 3,9 (95% CI 0,7-20,8) für ein Spätstadium bei der Erstdiagnose bei ausländischen Frauen.

In der vorliegenden Studie wurde die Staatsbürgerschaft erhoben. Dabei konnte von 302 Frauen mit Brustkrebs und 378 Kontrollen die Staatsbürgerschaft nicht erfasst werden. 377 Fälle und 274 Kontrollen hatten die deutsche Staatsbürgerschaft, 14 Fälle und 14 Kontrollen eine ausländische Staatsbürgerschaft. Dabei hatte bei den italienischen Frauen eine Frau Brustkrebs, drei Frauen hatten eine benigne Erkrankung, bei den Frauen aus Jugoslawien hatten drei Frauen Brustkrebs und eine Frau hatte eine benigne Erkrankung. Die restlichen Nationalitäten waren von sehr geringer Anzahl, nahezu gleich auf die Fälle und Kontrollen verteilt.

Verzerrung durch Erinnerungsfehler (recall bias)

Bekanntermaßen erinnern sich und schätzen Patientinnen mit schweren Erkrankungen oder mit Karzinomen Expositionen anders als Kontrollen, da sie sich z.B. aus Kausalitätsbedürfnissen mit den Ursachen ihrer Erkrankung. Hierdurch können ebenfalls Verzerrungen der Daten entstehen. Überraschenderweise haben in der vorliegenden Studie Frauen mit Brustkrebs die Fragen nach Chemikalien häufiger nicht beantwortet als Kontrollen: Die Frage nach Lösemitteln haben 14,57 Prozent der Fälle und nur 9,57 Prozent der Kontrollen nicht beantwortet, die Frage nach Haarfärbemitteln 9,52 Prozent der Fälle und 6,47 Prozent der Kontrollen, die Frage nach Schädlingsbekämpfungsmitteln 11,57 Prozent der Fälle und 7,98 Prozent der Kontrollen, die Frage nach Pflanzenschutzmittel 13,27 Prozent der Fälle und 8,67 Prozent der Kontrollen und die Frage nach Holzschutzmittel 14,14 Prozent der Fälle und 9,09 Prozent der Kontrollen. Ein mutmaßlicher Grund für dieses Antwortverhalten könnte sein, dass viele der befragten Brustkrebs-Patientinnen kurz vor oder kurz nach der Operation der Brust den Fragebogen erhalten haben. Es ist leicht nachvollziehbar, dass nach solch einem „life event“ die Fokussierungsfähigkeit auf den Fragebogen niedriger ist als bei den Kontrollen. Andererseits ist jedoch zu bemerken, dass den Frauen ja gerade, um solch einen „recall bias“ zu vermeiden, das Ziel der Studie nicht mitgeteilt wurde.

Die vorliegende Studie basiert auf den Angaben der Frauen zu der Exposition mit den chemischen Stoffen, die teilweise sehr lange zurückliegt. Erinnerungsprobleme und damit falsche Angaben können die Ergebnisse ebenfalls verschleiern. So

finden Muscat et al. (2003) bei der Erforschung des Zusammenhangs zwischen dem Auftreten von Brustkrebs-Rezidiven und Chlororganika-Insektiziden einen positiven Zusammenhang für die gemessenen Konzentrationen im Blut oder Brustfettgewebe und Brustkrebs, jedoch keinen Zusammenhang für die von den Frauen angegebenen Expositionen im Hausgebrauch von Insektiziden und Brustkrebs.

Diskussion weiterer Problemfelder bei der Untersuchung chemischer Ursachen eines Brustkrebses

Problematisch ist ebenfalls, dass in der Karzinomentwicklung die relevante Exposition bis zu 40 Jahre zurück liegen kann, insbesondere auch in hormonal sensiblen Phasen des Lebens. Hilakivi-Clarke et al. (1994) haben die Hypothese aufgestellt, dass die intrauterine Östrogenkonzentration während der Schwangerschaft eine kritische Rolle bei der Entwicklung einer Brustkrebsvulnerabilität bei der Tochter spielen kann. Soliman et al. (2003) zeigten, dass die DDE-Exposition beim Säugling durch das Stillen deutlich höher sei. Wolff et al. (1997) schlagen vor, in kommenden Studien bei der Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Brustkrebs und Umweltbelastung mehr auf den Expositionszeitpunkt einzugehen. Zu bemerken ist auch, dass es bei der Berechnung der Exposition (in Dosisjahren) egal war, ob eine hohe Exposition für kurze Zeit oder eine geringe Exposition für lange Dauer stattgefunden hat. Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie kann keine Aussagen über den genauen Zeitpunkt der Exposition im Verhältnis zu den hormonell sensiblen Phasen der exponierten Frauen gemacht werden.

In Metaanalysen und Reviews wird über die Ursachen der unterschiedlichen Ergebnisse, zu denen die Autoren kommen, häufig debattiert. Westin und Richter (1990) führten in einer Publikation den Rückgang der Mortalität an Brustkrebs in Israel zwischen 1976-1986 auf das Verbot für DDT seit 1978 zurück. Sie gehen jedoch nicht darauf ein, warum dieser Rückgang schon 1976 begonnen hat, also schon vor dem Beginn des Verbots, und gehen auch nicht auf die Problematik der Latenzzeit für die Entstehung von Brustkrebs ein. Der Rückgang an Brustkrebsfällen wäre erst mindestens Jahre bis Jahrzehnte nach dem Verbot zu erwarten. In ihrer Studie haben Houghton und Ritter die bis 1995 erschienenen relevanten Stu-

dien zu Brustkrebs und Chlororganika zusammengefasst und weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, dass in den Ländern, in denen DDT noch verwendet wird, keine höheren Brustkrebsinzidenzen zu finden sind. Sie kommen zu der Schlussfolgerung, dass DDT und andere Chlororganika über einen anderen Effekt als die östrogene Aktivität wirken müssten, und finden die Wirkung von exogen zugeführten Hormonen und von Phytoöstrogenen in der Nahrung für die Entwicklung von Brustkrebs als biologisch wichtiger. Lopez-Cervantes et al. (2004) untersuchten in einer Metaanalyse 22 Publikationen zu DDT und DDE und kommen zu der Schlussfolgerung, dass genügend Evidenz gegen einen Zusammenhang zwischen diesen Stoffen und dem Brustkrebs besteht. Sie weisen aber darauf hin, dass der Zusammenhang der Exposition in kritischen Entwicklungsperioden der Frau und dem Brustkrebs für diese Stoffe noch nicht hinreichend untersucht wurde.

8.2 Diskussion der Erhebungsverfahren

In der vorliegenden Studie wurde wegen der speziellen Vorteile eines Fragebogens zur Erfassung der Daten ein selbst auszufüllender Fragebogen verwendet: Ein deutlicher Vorteil eines selbst auszufüllenden Fragebogens für die Fragestellung dieser Studie ist, dass intime Fragen, wie sie zur Erfassung der hormonabhängigen Störfaktoren wie z.B. der Eintritt der Menarche, Einnahme von Verhütungsmitteln, Schwangerschaftsabbrüchen oder BH-Größe notwendig sind, deutlich besser beantwortet werden als in einem Interview (Doll et al. 1991). Der Fragebogen konnte außerdem für die o.g. postalische Befragung verwendet werden. Ein Nachteil des Fragebogens ist jedoch, dass der Fragebogen kurz sein muss, dass die Frauen nicht nachfragen können und dass die Fragen sehr einfach sein müssen.

9. Schlussfolgerungen aus der Diskussion zu chemischen Ursachen des Brustkrebses und ein Ausblick

9.1 Schlussfolgerungen aus der Diskussion zu chemischen Ursachen des Brustkrebses

Wichtige Lösemittel wie Trichlorethylen, die im Verdacht stehen, Brustkrebs verursachen zu können, können in Tierexperimenten Leber-, Lungen-, Nierenkarzinome, Leukämien und einen M. Hodgkin verursachen. In epidemiologischen Studien gibt es Hinweise auf ein gehäuftes Auftreten von Brustkrebs bei einer Tri- oder Perchlorethylenexposition (Petralia et al. 1998, Hansen 1999, Wennborg et al. 2001, Aschengrau et al. 2003, Viera et al. 2005). Andere Autoren finden keine erhöhten Risiken bei einer Exposition an Trichlorethylen oder Per (Aschengrau et al. 1998, Blair et al. 1998, Mundt et al. 2003, Raaschou-Nielsen et al. 2003, Chang et al. 2005). Für Styrol, Methylenchlorid, Chlorphenol wurden in tierexperimentellen Studien, in Mortalitätsstudien und in Studien zu Berufen ebenfalls Hinweise für eine erhöhte Brustkrebsrate gefunden (Shannon et al. 1988, Mikoczy et al. 1994, Cantor et al. 1995, Ohyama et al. 2001, Coyle et al. 2005). In der vorliegenden Studie wurde kein Zusammenhang zwischen einer Exposition an Lösemitteln und Brustkrebs gefunden. Dieses Ergebnis unterstützt damit die Aussage der Studien, die hier keine Zusammenhänge finden.

Im Serum und dem Brustfettgewebe von Mammakarzinom-Frauen sind höhere Konzentrationen an halogenierten Kohlenwasserstoffen (DDT und Metabolite, PCB, β -HCH, Dioxinen) als bei Kontroll-Frauen gemessen worden. Für DDT und Metabolite haben jedoch die meisten Studien keinen Zusammenhang zu Brustkrebs gefunden. DDT wird heute noch in den Entwicklungsländern wegen der guten Wirkung gegen Malaria und den niedrigen Produktionskosten eingesetzt. Es gibt Hinweise, dass eine Exposition an DDT in hormonell sensiblen Phasen, nicht aber von DDE, zu einer Brustkrebserhöhung führt.

Für Dieldrin wurde ein um das Zweifache erhöhte Brustkrebsrisiko gefunden, (Wolff et al. 2000) und bei den Brustkrebsen, die gefunden wurden, hatten die mit einer Dieldrin-Exposition eine schlechtere Prognose (Hoyer et al. 2000).

Für HCB haben die meisten Studien keine signifikante Brustkrebsrisikoerhöhende Wirkung nachweisen können. In einer Studie von Dewailly et al. (1994) wurde ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei östrogen-positiven Brustkrebs-Patientinnen im Vergleich zu Kontrollen und zu östrogen-negativen Tumoren gefunden. Zheng et al. (1999) haben ein nicht signifikant erhöhtes Risiko für HCB bei höherer Exposition in der dritten Expositionstertile im Vergleich zur ersten gefunden. Liljengren et al. (1998) haben bei Frauen in der Postmenopause mit Östrogen-Rezeptor-positiven Tumoren ein siebenfach erhöhtes Risiko für HCB ermittelt. Moysich et al. (1998) haben einen protektiven Effekt für HCB gegenüber Brustkrebs berechnet.

Erhöhte HCH –Spiegel bei Brustkrebs-Patientinnen haben die Studien von Aronson et al. (2000), Hoyer et al. (1998) und Mussalo-Rauhamaa et al. (1990) gefunden, wohingegen Guttes et al. (1998) erniedrigte γ -HCH Werte im Brustfettgewebe von Mammakarzinom-Patientinnen gemessen haben.

Chlororganika können die DNA schädigen und eine östrogene, aber auch antiöstrogene Wirkung entfalten. Die östrogene Aktivität der Chlororganika ist sehr gering und Dioxine wie TCDD haben, wie nach dem Chemieunfall in Seveso zu beobachten worden war, offenbar in geringen Konzentrationen eine anti-östrogene Wirkung.

In den Studien der letzteren Jahre scheint von der Exposition gegenüber Xenööstrogenen (Insektizide, Herbizide, Holzschutzmittel) keine relevante Risikoerhöhung für Brustkrebs auszugehen (Safe 2000, Charles et al. 2001, Chang et al. 2003). Die Aufnahme so genannter „guter“, protektiver Xenööstrogene, den Flavonoiden, liegt bei ca. 100.000 bis 1.000.000 $\mu\text{g}/\text{Tag}$, wohingegen die Aufnahme von Chlororganika/Pestiziden/Insektiziden bei 2,5 $\mu\text{g}/\text{Tag}$, von oral zugeführten Östrogenen (Antibabypille, HRT) bei 3.350-16.500 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ liegt. Daher scheinen die Chlororganika laut einigen Autoren eine untergeordnete Rolle bei der Gesamt-lebensöstrogenbelastung zu bilden (Safe und Zacharewski 1997).

Es gibt Autoren die zu dem Schluss kommen, dass die Ergebnisse der epidemiologischen Studien, zu den heute messbaren Blutkonzentrationen von Chlororganika, insbesondere von DDT mit seinen Metaboliten, keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Chlororganika und Brustkrebs ergeben. Sie finden, für

Chlororganika-Insektizide besteht somit ausreichende Evidenz, dass ein relevanter Zusammenhang zu Brustkrebs nicht besteht (Calle et al. 2002). Andere Autoren sehen unzureichende Nachweismethoden, bisher nicht berücksichtigte Faktoren wie eingeschränkte toxikologische Daten, fehlende Expositionserfassungssassessments und noch nicht ausreichende Berücksichtigung unterschiedlicher Reaktionen auf chemische Stoffe aufgrund von Genpolymorphismus als Ursache für die bisher widersprüchlichen Ergebnisse (Brody und Rudel 2003).

Ob Herbizide und Brustkrebs in Zusammenhang stehen, dafür gibt es Hinweise, es besteht jedoch noch nicht ausreichende Evidenz für diesen Zusammenhang:

In Zellkulturen und tierexperimentellen Studien (Connor et al. 1996, Eldridge et al. 1999, Lin et al. 2000, O'Connor 2000, Sanderson et al. 2001), Mortalitätsstudien (Nagel et al. 1994, Knecht und Manz 1999), in Studien zu Berufen und epidemiologischen Studien (Kongevinas et al. 1993, Kettles et al. 1997, Fleming et al. 1999, Hopenhayn-Rich et al. 2002) und in Studien zu Konzentrationsbestimmungen im Serum (Hoyer et al. 1998) wird über erhöhte Risiken für Brustkrebs durch Expositionen an Herbiziden berichtet. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen die Studien, die solch einen positiven Zusammenhang finden. Von einem erhöhten Brustkrebsrisiko durch Triazine berichtet die epidemiologische Studie von Kettles et al. (1997).

In den siebziger Jahren fanden Wissenschaftler in Zellkulturstudien bei Salmonellenstämmen und tierexperimentell (Ames et al. 1975, Toghil und Wilcox 1976, Ito et al. 1976, Shafer und Shafer 1977) eine kanzerogene und mutagene Wirkung von Haarfärbemitteln. In den achtziger Jahren und den neunziger Jahren berichteten Autoren widersprüchlich über erhöhte (Nasca et al. 1980, Petralia et al. 1998) oder nicht vorhandene Risiken für Brustkrebs bei Friseurinnen und bei der Verwendung von Haarfärbemitteln (Green et al. 1987, Nasca et al. 1990, Koenig et al. 1991, Thun et al. 1994, Cook et al. 1999, Zheng et al. 2003). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen die Studien, die keinen Zusammenhang zwischen Haarfärbemitteln und dem Brustkrebs finden.

Dass Haarfärbemittel nicht in Zusammenhang mit Brustkrebs stehen, scheinen die Studien der letzteren Jahre immer häufiger zu zeigen. Takkouche et al. (2005) kommen nach der Untersuchung der in der Medline von 1966-2005 publizierten

Studien zum Zusammenhang zwischen Haarfärbemitteln und Brustkrebs zu der Schlussfolgerung, dass genug Evidenz dafür besteht, dass durch Haarfärbemittel keine nennenswerte Risikoerhöhung für den Brustkrebs ausgeht.

Ob Herbizide, Lösemittel, Insektizide, Holzschutzmittel eine relevante Rolle bei der Entstehung des Brustkrebses spielen, kann nach der heutigen Datenlage noch nicht entschieden werden. Für Haarfärbemittel scheint es eine ausreichende Evidenz zu geben, dass sie keinen relevanten Risikofaktor für einen Brustkrebs darstellen.

9.2 Ausblick

Heute ist allgemeiner Konsensus, dass Zustände während des gesamten Lebenszeitraums der Frau mit erhöhten endogenen Östrogenspiegeln und die exogene Zufuhr von Östrogenen das Endometriumkarzinomrisiko verändern. Es gibt auch Hinweise, dass Östrogene das Mammakarzinomrisiko beeinflussen können: Frauen mit einer frühen Menarche, einer späten Menopause, kinderlose Frauen, adipöse Frauen (im Fettgewebe wird Östrogen produziert) haben ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko; die Anzahl an Monatszyklen bis zur ersten Entbindung, aber auch während der gesamten Lebenszeit ist positiv (linear) mit dem Brustkrebs korreliert (Clavel-Chapelon und E3N Group 2002); ovariectomierte Frauen haben ein deutlich erniedrigtes Mammakarzinomrisiko. Die Gesamtlebenszeitexposition des Brustdrüsengewebes an Östrogen ist mit dem Brustkrebsrisiko positiv korreliert. Xenoöstrogene stehen ebenfalls in dem Verdacht, über einen östrogenabhängigen, aber auch über einen östrogenunabhängigen Weg das Mammakarzinomrisiko zu erhöhen. Xenoöstrogenen, zu denen Insektizide, Herbizide, aber auch Holzschutzmittel gehören, können auch antiöstrogene Wirkungen haben. Es ist weiterhin nicht geklärt, welcher Nettoeffekt und damit welches Risiko für Brustkrebs von Xenoöstrogenen ausgeht, die Studienergebnisse sind widersprüchlich. Es gibt experimentelle Hinweise für die Richtigkeit der Hypothese eines östrogenen Mechanismus, die besagen, dass Östrogene die Proliferation östrogenabhängiger Zellen stimulieren und dass mit der Zunahme der Anzahl an Zellteilungen die Wahr-

scheinlichkeit von Replikationsfehlern steigt (Henderson und Feigelson 2000). Andere Studien haben gezeigt, dass Metabolite der Östrogene Guanin und Adenosin aus der DNA auslösen können und so zu Einzelstrangbrüchen und Punktmutationen führen können (Russo et al. 2000). Enzyme wie die Aromatase Cytochrom P (CYP) 19, die Enzyme CYP 1A1 (Zhang et al. 2004) und 1B1, die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) wurden identifiziert, in den Östrogenstoffwechsel einzugreifen und das Brustkrebsrisiko zu erhöhen. Von Thompson und Ambrosone (2000) und Yager (2000) wurde ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko bei Frauen mit einer COMT-Variante mit niedrigerer Aktivität gefunden. Li et al. (2004) haben gezeigt, dass ein Genpolymorphismus für Cytochrom P450 1A1 das Brustkrebsrisiko unter einer Exposition an Chlororganika verändert. Es ist vorstellbar, dass es im Rahmen eines Genpolymorphismus bei Risikofrauen zu einer Dekompensation des Östrogensystems durch die Xenoöstrogene kommt (Emons et al. 2002). Chen et al. (2005) aus China fanden ein neues Gen (JWA), das in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus (ER+/ER-), beeinflusst von der Exposition mit dem Pyrethroid Fenvalerat und dem Insektizid Phoxim, an der Östrogen-Rezeptor beteiligten Signaltransduktion in MCF-7- und MDA-MB-231-Brustkrebszellen beteiligt ist. Mittels der DNA-Array Technik wird es in Zukunft möglich sein, Genexpressionsprofile zu erstellen (Ahr et al. 2001), die eine unterschiedliche Reaktion der Tumoren auf Chemotherapien, aber auch auf Umweltgifte, erlauben werden.

Die vulnerablen Phasen in der Entwicklung der Brust, bereits die Phase „in utero“, der Pubertät, aber auch die Länge der Phase zwischen der Menarche und der Menopause und die zeitlich umschriebene Exposition während dieser Phasen an Xenoöstrogenen sollten weiter untersucht werden. Die Schwierigkeit hierbei ist, dass Befragungen der Frauen mit Expositionserhebungen, die 20, 30 oder mehr Jahre zurückliegen, schwer realisierbar werden.

Diese Aspekte werden das Design künftiger Studien stark verändern und werden helfen, Klarheit für die noch nicht vollständig geklärten Zusammenhänge zwischen chemischen Expositionen aus Umwelt und Beruf und Brustkrebs zu erhalten.

10. Zusammenfassung der Studie / Abstract

In einer Fall-Kontroll-Studie zur Untersuchung chemischer Ursachen von Brustkrebs wurden die Daten von 693 Frauen mit histologisch gesichertem Mammakarzinom mit einer Kontrollgruppe von 666 Frauen, bei denen anamnestisch ein Karzinom ausgeschlossen wurde, verglichen. Die Fälle und Kontrollen wurden aus den gynäkologischen Abteilungen von elf Kliniken aus Frankfurt am Main, Wiesbaden, Darmstadt, Offenbach, Aschaffenburg, Hanau, Heidelberg und den Hansestädten Hamburg und Bremen rekrutiert. Mittels eines selbst auszufüllenden Fragebogens wurden u.a. Daten zu beruflichen und privaten Expositionen an Schädlingsbekämpfungsmitteln, Lösemitteln und Farben, Haarfärbemitteln, zum BH-Trageverhalten und zu Risikofaktoren eines Brustkrebses wie zum Reproduktionsverhalten, der Hormoneinnahme, familiärer Belastung und zu diätetischen Faktoren erhoben.

Mittels logistischer Regression wurden für Alter, Erhebungsort und für „Brustkrebs in der Familie“ adjustierte Odds Ratios berechnet. Die Expositionsdaten wurden in Dosisjahren (DJ) kategorisiert. In der vorliegenden Studie konnte ein dosisabhängiger Zusammenhang zwischen einer Exposition an Pflanzenschutz-/Unkrautvernichtungsmitteln und Brustkrebsrisiko berechnet werden. Ein signifikanter Zusammenhang für die Expositionen an Lösemitteln, Haarfärbemitteln, Insektiziden und an Holzschutzmitteln konnte nicht gefunden werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen somit die Vermutung, dass der Kontakt zu Pflanzenschutz-/Unkrautvernichtungsmitteln ein Risiko für die Entstehung von Brustkrebs darstellen. Daher sollten weiteren Studien mit dem Focus auf einzelne Pflanzenschutz-/Unkrautvernichtungsmittel, hier insbesondere auf Phenoxyessigsäuren, durchgeführt werden.

Literaturverzeichnis und Anmerkungen

1. Abou-Dakn M, Scheele M, Strecker JR. Stillen als Brustkrebsprävention – eine Übersicht. Zentralbl Gynäkol 2003; 125: 48-52.
2. Ahmed MT, Loutfy N, El Shiek E. Residue levels of DDE and PCBs in the blood serum of women in the Port Said region of Egypt. J Hazard Mater 2002; 89: 41-48.
3. Ahr A, Holtrich U, Solbach C, et al. Molekularbiologische Klassifikation von Hochrisikopatientinnen beim primären Mammakarzinom durch Genexpressionsanalyse. Geburtsh Frauenheilk 2001; 61:954-963.
4. Ames BN, Kammen HO, Yamasaki E, et al. Hair dye are mutagenic: identification of a variety of mutagenic ingredients. Proc Natl Acad Sci USA 1975; 72: 2423-2427.
5. Anderson GL, Limacher M, Assaf aR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women`s Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1701-1712.
6. Apter D, Reinila M, Vihko R, et al. Some endocrine characteristics of early menarche , a risk factor for breast cancer, are preserved into adulthood. Int J Cancer 1989; 44: 783-787.
7. Ardies CM und Dees C. Xenoestrogens significantly enhance risk of breast cancer during growth and adolescence. Med Hypotheses 1998; 50: 457-464.
8. Arndt V, Sturmer T, Stegmaier C, et al. Socio-demographic factors, health behavior and late-stage diagnosis of breast cancer in Germany: a population based study. J Clin Epidemiol 2001; 54: 719-727.
9. Aronson KJ, Howe GR, Carpenter M, et al. Surveillance of potential association between occupations and causes of death in Canada, 1965-1991. Occup Environ Med 1999; 56: 265-269.
10. Aronson KJ, Miller AB, Woolcott CG, et al. Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000; 9: 55-63.

11. Aschengrau A, Paulu C und Ozonoff D. Tetrachlorethylene-contaminated drinking water and the risk of breast cancer. *Environ Health Perspect* 1998; 106: 947-953.
12. Aschengrau A, Rogers S und Ozonoff D. Perchloroethylene-contaminated drinking Water and the Risk of breast cancer: additional results from cape cod, massachusetts, USA. *Environ Health Perspect* 2003; 111:167-174.
13. Baik I, Devito WJ, Ballen K, et al. Association of fetal hormone levels with stem cell potential: evidence for early life roots of human cancer. *Cancer Res.* 2005; 65: 358-363.
14. Baines CJ. The Canadian national breast screening study: a perspective on criticism. *Ann Intern Med* 1994; 120: 326-334.
15. Baines CJ. Breast-cancer screening: will the controversy never end? *Can J Diag* 1998; 15: 65-71.
16. Ballard T, Lagorio S, De Angelis G, et al. Cancer incidence and mortality among flight personnel: a meta-analysis. *Aviat Space Environ Med* 2000; 71: 216-224.
17. Band PR, Le ND, Fang R, et al. Identification of occupational cancer risk in British Columbia. A population based case control study of 995 incident breast cancer cases by menopausal status, controlling for confounding factors. *J Occup Environ Med* 2000; 42: 274-310.
18. Baquet CR, Commiskey P. Socioeconomic factors and breast carcinoma in multicultural women. *Cancer* 2000; 88: 1256-1264.
19. Barlow SM. Agricultural chemicals and endocrin-mediated chronic toxicity or carcinogenicity. *Scand J Work, Envir and Helath* 2005; 31: 141-145.
20. Bartsch H, Buchberger A, Franz H, et al. Effect of melatonin and pineal extracts on human ovarian and mammary tumor cells in a chemosensitivity assay. *Life Sci* 2000; 67: 2953-2960.
21. Bayersiches Landesamt für Umweltschutz. Pentachlorphenol. 2005: BayLfU 2005 – PSI - <http://www.bayern.de/lfu/umwberat/data/chem/stoff/pcp.pdf>.
22. Beckmann WM, Niederacher D, Goecke TO, et al. Hochrisikofamilien mit Mamma- und Ovarialkarzinomen. Möglichkeiten der Beratung, genetischen Analyse und Früherkennung. *Dt Ärztebl* 1997; 94: A-161-167.

23. Benniscke K, Conrad C, Sabroe S, Sorensen HAT. Cigarette smoking and breast cancer. *BMJ* 1995; 310: 1431-1433
24. Beral V, Banks E, Reeves G, et al. Use of HRT and the subsequent risk of cancer. *J Epidemiol Biostat* 1999; 4: 191-215.
25. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; 360: 942-944.
26. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast Cancer hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.
27. Berg JW, Hutter RVP. Breast cancer. *Cancer* 1995; 75: 257-269.
28. Bernstein L, Allen M, Anton-Culver H, et al. High breast cancer Incidence rates among California teachers: results from the California Teachers Study (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 625-635.
29. Bertazzi PA, Pesatori AC, Consoni D, et al. Cancer incidence in a population accidentally exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin. *Epidemiol* 1993; 4: 398-406.
30. Birnbaum LS, Fenton SE. Cancer and Developmental Exposure to Endocrine Disruptors. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 389-394.
31. Bittersohl G und Baartz B. Brustkrebs als Folge einer Thoriumexposition bei der Herstellung von Gasglühstrümpfen – Fallbericht. *Ergo Med* 1999; 49: 160-163.
32. Blair A, Dosemeci M, Heineman EF. Cancer and other causes of death among male and female farmers from twenty-three states. *Am J Ind Med* 1993; 23: 729-742.
33. Blair A, Hartge P, Stewart PA, et al. Mortality and cancer incidence of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other organic solvents and chemicals: extended follow up. *Occup Environ Med* 1998; 55: 161-171.
34. Blair A, Zahm AH, Silverman DT. Occupational cancer among women: research status and methodologic consideration. *Am J Ind Med* 1999; 36: 6-17.

35. Blettner M und Grosche B. Tumorrisiko bei fliegendem Personal. Dt Ärztebl 1997; 94: A-104-109.
36. Bock, P. Zusammenhänge zwischen Biozide und Brustkrebs. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin. Aus dem Fachbereich Medizin der JWG-Universität, Frankfurt am Main, Zentrum der psychosozialen Grundlagen, Institut für Arbeitsmedizin, Prof. Dr. med. Gine Elsner, 2002.
37. Bogdanffy MS, O`Connor JC, Hansen JF, et al. Chronic toxicity and oncogenicity bioassay in rats with the chloro-s-traizine herbicide cyanazine. J Toxicol Environ Health A 2000; 60: 567-586.
38. Bowlin SJ, Leske MC, Varma A, et al. Breast cancer risk and alcohol consumption: Results from a large case-control study. Intl J Epidemiol 1997; 26: 915-923.
39. Bradlow HL, Dawis DL, Lin G, et al. Effects on the ratio of 16 alpha/2-hydroxyestron biologic marker of breast cancer risk. Environ Health Perspect. 1995; 103: 147-150.
40. van den Brandt PA, Goldbohm RA, Veer, van` t P. Alcohol and breast cancer: Results from the Netherlands cohort study. Am J Epidemiol 1995; 141: 907-915.
41. van den Brandt PA, Hunter DJ, Spiegelmann D. A pooled analysis of height, weight and breast cancer risk in seven prospective cohort studies. Am J Epidemiol 1996; 143: 33-34S.
42. Breast Cancer: Statistics on Incidence, Survival, and Screening: <http://imagine.com/breasthealth/statistics.asp>
43. Brinton LA, Daling JR, Liff MJ, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk among younger women. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 827-835.
44. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN, et al. Menstrual factors and the risk of breast cancer. Cancer Invest 1998; 6: 245-254.
45. Brody JG und Rudel RA. Environmental pollutants and breast cancer. Environ Health Perspect 2003; 111: 1007-1019.
46. Brophy JT, Keith MM, Gorey KM, et al. Occupational histories of cancer patients in a Canadian cancer treatment center and the generated hypothesis regarding breast cancer and farming. Int J Occup Environ Health 2002; 8: 346-353.

47. Brown NM, Manzillo PA, Zhang J-X, et al. Prenatal TCDD and predisposition to mammary cancer in the rat. *Carcinogenesis* 1998; 19: 1623-1629.
48. Butler LM, Potischman NA, Newman B, et al. Menstrual risk factors and early -onset breast cancer. *Cancer Causes Control*. 2000; 11: 451-458.
49. Cabello G, Juarranz A, Botella A, et al. Organophosphorous pesticides in breast cancer progression. *Submicrosc Cytol Pathol* 2003; 35: 1-9.
50. Calle EE, Murphy TK, Rodriguez C, et al. Occupation and breast cancer mortality in a prospective cohort of US women. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 191-197.
51. Calle EE, Frumkin H, Henley SJ, et al. Organochlorines and breast cancer risk. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 301-309.
52. Campagnoli C, Abba C, Ambroggio S, et al. Breast cancer and hormone replacement therapy: putting the risk into perspective. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15: 53-60.
53. Cantor KP, Stewart PA, Brinton LA, et al. Occupational exposures and female breast cancer mortality in the United States. *JOEM* 1995; 37: 336-348.
54. Cassidy RA, Natarjan S, Vaughan GM. The link between the insecticide heptachlor epoxide, estradiol, and breast cancer. *Breast Canc Res and Treatment* 2005; 90: 55-64.
55. Chang YM, Tai CF, Yang SC, et al. A cohort mortality study of workers exposed to chlorinated organic solvents in Taiwan. *Ann Epidemiol*. 2003; 13: 652-660.
56. Chang YM, Tai CF, Yang SC, et al. Cancer incidence among workers potentially exposed to chlorinated solvents in an electronic factory. *J Occ Health* 2005; 47: 171-180.
57. Chang-Claude J, Eby N, Kiechle M, et al. Breastfeeding and breast cancer risk by age 50 among women in Germany. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 687-695.
58. Charles MJ, Schell MJ, Willman E, et al. Organochlorines and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) in cancerous and noncancerous breast tissue: do the data support the hypothesis that oxidative DNA damage caused by organochlorines affects breast cancer? *Arch Environ Contam Toxicol* 2001; 41: 386-395.

59. Charlier C, Albert A, Herman P, et al. Breast Cancer and serum organochlorine residues. *Occup Environ Med* 2003; 60: 348-351.
60. Charlier C, Foidart JM, Pitance F, et al. Environmental dichlorodiphenyltrichlorethane or hexachlorobenzene exposure and breast cancer : is there a risk? *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 222-227.
61. Chen R, Li A, Zhu T, et al. JWA –a novel environmental-responsive gene, involved in estrogen receptor-associated signal pathway in MCF-7 and MDA-MB-231 breast carcinoma cells. *J Toxicol Environ Health* 2005; 68: 445-456.
62. Chiazze L, Nichols WE, Wong O. Mortality among employees of PVC fabricators. *J Occup Med.* 1977;19: 623-628.
63. Chiazze L, Wong O, Nichols WE, et al. Breast cancer mortality among PVC fabricators. *J Occup Med* 1980; 22: 677-679.
64. Chie W, Hsieh C, Newcomb PA, et al. Age at any full-term pregnancy and breast cancer. *Am J Epidemiol* 2000; 151 : 715-722.
65. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women`s Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289: 3243-53.
66. Claus EB, Stowe M, Carter D. Oral contraceptives and the risk of ductal breast carcinoma in situ. *Breast Cancer Res Treat.* 2003; 81: 129-136.
67. Clavel-Chapelon F; E3N-EPIC Group. Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women. *Br J Cancer* 2002; 86: 723-727.
68. Clavel-Chapelon F, E3N Group. Cumulative number of menstrual cycles and breast cancer risk: results from the E3N cohort study of French women. *Cancer Causes Control* 2002; 13: 831-838.
69. Cocco P, Kazerouni N, Zahm SH. Cancer mortality and environmental exposure to DDE in the United States. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 1-4.
70. Cocco P. On the rumors about the silent spring. Review of the scientific evidence linking occupational and environmental pesticide exposure to endocrine disruption health effects. *Cad Saude Publica* 2002; 18: 379-402.

71. Colditz GA. Hair dye and breast cancer: reassuring evidence of no association. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86: 164-165.
72. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-1593.
73. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713-1727.
74. Collaborative Group on Hormonal Factors of Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-1059.
75. Collaborative Group on Hormonal Factors of Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360: 187-195.
76. Connor K, Howell J, Chen I, et al. Failure of chloro-S-triazine-derived compounds to induce estrogen receptor-mediated responses in vivo and in vitro. *Fundam Appl Toxicol* 1996; 30: 93-101.
77. Coogan PF, Clapp RW, Newcomb PA et al. Variation in female breast cancer risk by occupation. *Am J Ind Med* 1996; 30: 430-437.
78. Cook LS, Malone KE, Daling JR, et al. Hair product use and risk of breast cancer in young women. *Cancer Causes Control* 1999; 10: 551-559.
79. Cooper GS, Klebanoff MS, Promislow J, et al. Polychlorinated biphenyls and menstrual cycle characteristics. *Epidemiology* 2005; 16: 191-200.
80. Costantini AS, Pirastu R, Lagorio S, et al. Studying cancer among female workers: methods and preliminary results from a record-linkage system in Italy. *J Occup Med* 1994; 36: 1180-1186.

81. Coyle YM, Hynan LS, Euhus DM, et al. An ecological study of the association of environmental chemicals on breast cancer incidence in Texas. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 92: 107-114.
82. Dahlgren J, Warshaw R, Thornton J, et al. Health effects on nearby residents of a wood treatment plant. *Environ Res.* 2003; 92: 92-98.
83. Dao TL. Studies on mechanism of carcinogenesis in the mammary gland. *Progr Exp Tumor Res* 1969; 11: 235-261.
84. Davis DL, Bradlow HL, Wolff MS et al. Medical hypothesis: Xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environ Health Perspectives* 1993; 101: 372-377.
85. Dawling S, Hachey DL, Roodi N, et al. In vitro model of mammary estrogen metabolism: structural and kinetic differences between catechol 2- and 4-hydroxyestradiol. *Chem Res Toxicol.* 2004; 17: 1258-1264.
86. Delzell E, Beall C, Mecaluso M. Cancer mortality among women employed in motor vehicle manufacturing. *J Occup Med* 1994; 36: 1251-1259.
87. Demers A, Ayotte P, Brisson J, et al. Risk and aggressiveness of breast cancer in relation to plasma organochlorine concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 161-166.
88. Dewailly E, Ayotte P, Brisson J. Protective effect of breast feeding on breast cancer and body burden of carcinogenic organochlorines. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 80.
89. Dewailly E, Dodin S, Verreault R, et al. High organochlorine body burden in women with estrogen receptor positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86: 232-234.
90. Dewailly E, Ayotte P, Dodin S. Could the rising levels of estrogen receptor in breast cancer be due to estrogenic pollutants? *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 888.
91. Dich J, Zahm SH, Hanberg A, et al. Pesticides and cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 420-443.
92. Diebold T, Jacobi V, Solbach Ch. MR-Mammographie: Stellenwert in der Diagnostik des Mammakarzinoms. *Geburtsh Frauenheilk* 2004; 64: 981-984.

93. Djordjevic MV, Hoffmann D, Fan J, et al. Assessment of chlorinated pesticides and polychlorinated biphenyls in adipose breast tissue using a supercritical fluid extraction method. *Carcinogenesis* 1994; 15: 2581-2585.
94. Doll H., McPherson K, Davies J., et al. Reliability of questionnaire responses as compared with interview in the elderly : views of the outcome of transurethral resection on the prostate. *Soc Sci Med* 1991; 33: 1303-1308.
95. Dosemeci M, Alavanja M, Vetter R, et al. Mortality among laboratory workers employed at the U.S. department of agriculture. *Epidemiology* 1992; 3: 258-262.
96. Duell EJ, Millikan RC, Savitz DA, et al. A population –based case-control study of farming and breast cancer in North Carolina. *Epidemiol* 2000; 11: 523-531.
97. Duh R und Asal NR. Mortality among laundry and dry cleaning workers in Oklahoma. *Am J Public Health* 1984; 74: 1278-1280.
98. Dunnick JK, Elwell MR, Huff J, et al. Chemically induced mammary gland cancer in the national toxicology program`s carcinogenesis bioassay. *Carcinogenesis* 1995; 16: 173-179.
99. Eldridge JC, Wetzel LT, Stevens JT, et al. The mammary tumor response in triazine-treated female rats: a threshold-mediated interaction with strain and species-specific reproductive senescence. *Steroids* 1999; 64: 672-678.
100. Elsner G, Seidler A, Hensel N, Roscher G. Occupational exposures and breast cancer risk. *International Conference on Women`s Health: Occupation, Cancer & Reproduction. New Perspectives in Occupational Epidemiology*, 14-16.05.1998, Reykjavik, Iceland.
101. Elsner G, Nienhaus A, Hensel N, et al. Arbeits- und umweltbedingte Faktoren und Brustkrebsrisiko. *Zbl. Arbeitsmed* 1999; 49: 373-380.
102. Elsner G, Nienhaus A, Seidler A, et al. Pesticides and Breast Cancer in Women. *International Congress on Women, Work & Health*, 02-05.06.2002, Book of Abstracts, Printed at Elanders Gotab, Stockholm, 2002, S. 102.
103. Emons G, Gründker C, Hanf V. Sind Estrogene Karzinogene? *Zentralbl Gynäkol* 2002; 124: 559-565.

104. Enger SM, Ross RK, Henderson B, et al. Breastfeeding history, pregnancy experience and risk of breast cancer. *Brit J Cancer* 1997; 76: 118-123.
105. Engström J und Bjurström R. Exposure to methylene chloride. Content in subcutaneous adipose tissue. *Scand J Work Health* 1977; 3: 215-224.
106. Esserman LJ, Stomper PC. Diagnostic evaluation and initial staging work-up of women with suspected breast cancer. UpToDate, www.uptodate.com, 2002.
107. Erren TC, Erley OM, Pinger A, et al. Neue Aspekte zu elektromagnetischen Feldern (EMF), Melatonin und Krebserkrankungen aus Experiment und Epidemiologie. *Zbl. Arbeitsmed* 1999; 49: 402-411.
108. Fahey JW, Zhang Y, Talalay P. Broccoli sprouts: An exceptionally rich source of inducers of enzymes that protect against chemical carcinogens. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 10367-10372.
109. Falck F, Ricci A, Wolff MS, et al. Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast. Lipids and their relation to breast cancer. *Arch Environ Hlth* 1992; 47: 143-146.
110. Fleming LE, Bean JA, Rudolph M, et al. Cancer incidence in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. *J Occup Environ Med* 1999; 41: 279-288.
111. Fleming LE, Bean JA, Rudolph M, et al. Mortality in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. *J Occup Environ Med* 1999; 56: 14-21.
112. Forssen MU, Feychting M, Rutqvist LE, et al. Occupational and residential magnetic field exposure and breast cancer in females. *Epidemiology* 2000; 11: 24-29.
113. Franceschi S, Barbone F, Bildoli E, et al. Cancer risk in farmers: results from a multi-site case-control study in north-eastern Italy. *Int J Cancer* 1993; 53: 740-745.
114. Franceschi S, Favero A, Decarli A, et al. Intake of macronutrients and risk of breast cancer. *Lancet* 1996; 347: 1351-1356.

115. Franceschi S, Parpinel M, La Vecchia C, et al. Role of different types of vegetables and fruit in the prevention of cancer of the colon, rectum, and breast. *Epidemiology* 1998; 9: 338-341.
116. Garbe Claus. Krebsgefährdung durch Haarfärbemittel : Epidemiologischer Forschungsstand und Ergebnisse einer Untersuchung bei Berliner Freiseuren. Dietrich Reimer Verlag 1983; 109-110 und 119-120.
117. Gardner KM, Ou Shu X, Jin F, et al. Occupations and breast cancer risk among Chinese women in urban Shanghai. *Am J Ind Med* 2002; 42: 296-308.
118. Gehm BD, McAndrews JM, Chien PY, et al. Resveratrol, a polyphenolic compound in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 14138-14143.
119. Gerhard I, Frick A, Monga B, et al. Pentachlorophenol exposure in women with gynecological and endocrine dysfunction. *Environ Res* 1999; 80: 383-388.
120. Gilbert Fl Jr, Minn CE, Duncan RC, et al. Effects of pentachlorophenol and other chemical preservatives on the health of wood-treating workers in Hawaii. *Arch Environ Contam Toxicol* 1990 ; 19 : 603-609.
121. Go V, Garey G, Wolff MS, et al. Estrogenic potential of certain pyrethroid compound in the MCF-7 human breast cancer cell line. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 173-177.
122. Goldberg MS, Luce D. Selection effects in epidemiological cohorts: nature, causes and consequences. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2001; 49: 477-492.
123. Goldberg MS, Labrèche F. Occupational risk factors for female breast cancer: a review. *Occup Environ Med* 1996; 53: 145-156.
124. Gorlewska KM, Teitel CH, Lay JO Jr., et al. Lactoperoxidase-catalyzed activation of carcinogenic aromatic and heterocyclic amines. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 2003; 43: 1018-1019.
125. Gotzsche P, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *The Lancet* 2000; 355: 129-134.
126. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *Heart and estro-*

- gen/progestin replacement study. Follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-58.
127. Green A, Willett WC, Colditz GA, et al. Use of permanent hair dyes and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1987; 79: 253-257.
 128. Greenberg ER. Random digit dialing for control selection. A review and a caution on its use in studies of childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 1-5.
 129. Greenpeace, ed. (1995). *Chlor macht krank*. Hamburg, 23-31.
 130. Guttes S, Failing K, Neumann K, et al. Chlororganic pesticides and polychlorinated biphenyls in breast tissue of women with benign and malignant breast disease. *Arch Environ Contam Toxicol* 1998; 35: 140-147.
 131. Haldorsen T, Reitan JB, Tveten U. Cancer incidence among Norwegian cabin attendants. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 830-832.
 132. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer –collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002; 87: 1234-1245.
 133. Hansen J. Breast cancer risk among relatively young women employed in solvent-using industries. *Am J Ind Med* 1999; 36: 43-47.
 134. Hardell L, Lindstrom G, Liljegren G, et al. Increased concentrations of octachlorodibenzo-p-dioxin in cases with breast cancer--results from a case-control study. *Eur J Cancer Prev* 1996; 5: 351-357.
 135. Heacock H, Hogg R, Marion SA, et al. Fertility among a cohort of male sawmill workers exposed to chlorophenyl fungicides. *Epidemiology* 1998; 9: 56-60.
 136. Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Huang HY, et al. Serum Concentrations of organochlorine compounds and the subsequent development of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 525-532.
 137. Henderson BE, Ronald KR, Pike MC. Hormonal chemoprevention of cancer in women. *Science* 1993; 259: 633-638.
 138. Henderson BE, Feigelson HS. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000; 21: 427-433.

139. Hennekens CH, Rosner B, Belanger C, et al. Use of permanent hair dyes and cancer among registered nurses. *Lancet* 1979; 18: 1390-1393.
140. Hilakivi-Clarke L, Clarke RL, Lippman ME. Perinatal factors increase breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 13: 729-733.
141. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? President's Address. *Proc. Royal Soc. Med.* 1965; 9: 295-300.
142. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc. Royal Soc. Med.* 1966; 58: 295.
143. Hogfoss C, Burnett CA, Halperin WE et al. Occupation as a risk identifier for breast cancer. *Am J Public Health* 1993; 83: 1311-1315.
144. Hopenhayn-Rich C, Stump ML, Browning SR. Regional assesment of atrazine exposure and incidence of breast and ovarian cancers in Kentucky. *Arch Environ Contam Toxicol* 2002; 42: 127-136.
145. Hoskins KF, Stopfer JE, Calzone KA, et al. Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer. A guide for clinicians. *JAMA* 1995; 273: 577-585.
146. Houghton DL und Ritter L. Organochlorine residues and risk of breast cancer. *J Amer College Toxicol.* 1995; 14: 71-89.
147. Hour TC, Chen L, Lin KJ. Comparative investigation on mutagenicities of organophosphate, phtalimide, pyretroid and carbamate insecticides by the Ames and lactam tests. *Mutagenesis* 1998; 13: 157-166.
148. Hoyer AP, Grandjean P, Joergensen T, et al. Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Lancet* 1998; 352: 1816-1820.
149. Hoyer AP, Jorgensen T, Brock JW, et al. Organochlorine exposure and breast cancer survival. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 323-330.
150. Hoyer AP, Grandjean P, Joergensen T, et al. Repeated mesurements of orgnaochlorine exposure and breast cancer risk (Denmark). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 177-184.
151. Hoyer AP, Jorgensen T, Rank F, et al. Organochlorine exposures influence on breast cancer risk and survival according to estrogen receptor status: a Danish cohort-nested case-control study. *BMC Cancer* 2001; 1: 8.

152. Hunter DJ, Hankinson S, Laden F, et al. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 1253-1258.
153. Ingram D, Sanders K, Kolybaba M, et al. Case-control study of phyto-oestrogens and breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 990-994.
154. Ibarluzea JmJ, Fernandez MF, Santa-Marina L, et al. Breast cancer risk and the combined effects of environmental estrogens. *Cancers Causes Control* 2004; 15: 591-600.
155. Isoda H, Talorete T, Han J, et al. Effects of organophosphorous pesticides used in China on various mammalian cells. *Environ Sciences* 2005; 12: 9-19.
156. Ito N, Hiasa Y, Konishi Y, et al. The development of carcinoma of the liver of rats treated with m-toluylenediamine and the synergistic and antagonistic effects with other chemicals. *Cancer Res* 1976; 29: 1137.
157. Jackisch C, Rezai M, Kaufmann M, et al. Mammakarzinom Behandlung. Eine multidisziplinäre Herausforderung. *Zentralbl Gynäkol* 2004; 126: 303-305.
158. Jung J, Ishida K, Nishihara T. Anti-estrogenic activity of fifty chemicals evaluated by in vitro assay. *Life Sci* 2004; 74: 3065-3074.
159. Kang K-S, Wilson MR, Hayashi T, et al. Inhibition of gap junctional intercellular communication in normal human breast epithelial cells after treatment with pesticides, PCBs, and PBBs, alone or in mixtures. *Environ Hlth Perspectives* 1996; 104: 192-200.
160. Katz RM und Jowett D. Female laundry and dry cleaning workers in Wisconsin. Mortality analysis. *Am J Public Health* 1981; 71: 305-307.
161. Kaufmann M, Aktion: Bewusstsein für Brustkrebs, Broschüre, (www.brust-bewusst.de/basis.html), 2006.
162. Kaufmann M und Jonat W. Therapie des primären Mammakarzinoms. *Dt Ärztebl* 1995; 95: B-1616-1619.
163. Kaufmann M, Scharl A. Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim Mammakarzinom – Standard of Care für das nächste Jahrtausend? *Geburtsh. Und Frauenheilk.* 1999; 59: 139-141.
164. Kaufmann M, Scharl A, Ahr A. Gynäkologie und Geburtshilfe. *Sympo-med* 2000, München, Bd 1, ISBN 3-927759-25-2.

165. Kaufmann M, Jonat W, von Minckwitz G. Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer MAMmakarzinome. Dt Ärztebl 2001; 98: A2121-2123.
166. Kaufmann M, Costa SD, Scharl A (Hrsg.). Die Gynäkologie. Springer Verlag 2002, Berlin, Heidelberg, New York, ISBN 3-540-66705-9.
167. Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, et al. International Consensus on the Primary Systemic Treatment of Breast Cancer – Meeting Highlights and Recommendations. J Clin Oncol 2003; 21: 2600-2608.
168. Kaupinnen T, Toikkanen J, Pukkala E. From cross tabulations to multi-purpose exposure information system: a new job-exposure-matrix. Am J Industrial Med 1998; 33: 409-417.
169. Keil, W. Biozide, Beruf und Brustkrebs. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin. Aus dem Fachbereich Medizin der JWG-Universität, Frankfurt am Main, Zentrum der psychosozialen Grundlagen, Institut für Arbeitsmedizin, Prof. Dr. med. Gine Elsner, 2002.
170. Kelsey JL, Gammon MD und John EM. Reproductive factors and breast cancer. Epidemiol Rev 1993; 15: 36-47.
171. Kettles MK, Browning SR, Prince TS, et al. Triazine herbicide exposure and breast incidence: an ecologic study Kentucky counties. Environ Health Perspect 1997; 105: 1222-1227.
172. Khanjani N, English DR und Sim MR. An ecological study of organochlorine pesticides and breast cancer in rural Victoria, Australia. Arch Environ Contam Toxicol 2006; 50: 452-461.
173. Kinlen LJ, Harris R, Garrod A, et al. Use of hair dyes by patients with breast cancer: case-control study. BMJ 1977; 2: 366-368.
174. Kim IY, Shin JH, Lee SJ, et al. Assessing estrogenic activity of pyrethroid insecticides using in vitro combination assays. J Reprod Dev 2004; 50: 245-255.
175. Kim IY, Han SY, Kang TS, et al. Pyrethroid insecticides, fenvalerate and permethrin, inhibit progesteron induced alkaline phosphatase activity in T47D human breast cancer cells. J Toxicol Environ Health 2005; 68: 2175-2186.

176. Klotz DM, Arnold SF, McLachlan JA. Inhibition auf 17 beta-estradiol and progesterone activity in human breast and endometrial cancer cells by carbamate insecticides. *Life Sci* 1997; 60: 1467-1475.
177. Knecht U, Manz A, Walter D, et al. Sonderschrift Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin S 54 zu: Arbeitsbedingte Gefährdung durch halogenierte Dioxine und Furane. Untersuchungen zur Belastungssituation in der Arbeitswelt und zur Mortalität und Morbidität exponierter Chemiewerker. Wirtschaftsverlag NW 1999. ISBN 3-89701-342-8
178. Koenig LK, Pasternack BS, Shore RE, et al. Hair dye use and breast cancer: a case-control study among screening participants. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 985-995.
179. Koerner W, Hanf V, Faust A, Temmen R et al. Concentrations and profiles of PCDDs and PCDFs in human mammary carcinoma tissue. *Chemosphere* 1994; 29: 2339-2347.
180. Kogevinas M, Saracci R, Bertazzi PA, et al. Cancer incidence and mortality in women occupational exposed to chlorophenoxy herbicides and dioxins. *Cancer causes control* 1993; 4: 547-553.
181. Kojo K, Pukkala E, Auvinen A. Breast cancer risk among Finnish cabin attendants: a nested case-control study. *Occup Environ Med* 2005; 62: 488-493.
182. Koller U, Bayerisches Staatsministerium für Landesentwicklung und Umwelt, Fachinformation "Umwelt und Gesundheit" – Holzschutzmittel 30.07.1996;
<http://www.umweltministerium.bayern.de/service/umwberat/ubbhol.htm>
183. Krieger N, Wolff MS, Hiatt RA, et al. Breast cancer and serum organochlorines: A prospective study among white, black, and asian women. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86: 589-599.
184. Kuhl H, Loch EG. Wechseljahre-(K)ein Ende der Hormonersatztherapie? *Hessisches Ärzteblatt* 2004; 11: 638-641.
185. Kuhl H. Breast cancer risk in the WHI study; the problem of obesity. *Maturitas* 2005; 16: 83-97.
186. Kuhl H und Steveson J. The effect of medroxyprogesterone acetate on estrogen –dependent risks and benefits – an attempt to interpret the Women`s Health Initiative results. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 303-317.

187. Kuzmickiene I, Didziapetris R, Stukonis M. Cancer incidence in the workers cohort of textile manufacturing factory in Alytus, Lithuania. *J Occup Environ Med* 2004; 46: 147-153.
188. Labrèche FP und Goldberg MS. Exposure to organic solvents and breast cancer in women: a hypothesis. *Am J Ind Med.* 1997; 32: 1-14.
189. La Vecchia C. Ovarian function and disease Risk. *Europ J Pub Health* 1994; 4: 65-68.
190. La Vecchia C, Altieri A, Franceschi S, et al. Oral contraceptives and cancer: an update. *Drug Saf* 2001; 24: 741-754.
191. Lahmann PH, Lissner L, Gullberg B, et al. A prospective study of adiposity and postmenopausal breast cancer risk: the Malmo Diet and Cancer Study. *Int J Cancer* 2003; 103: 246-252.
192. Lamartiniere CA. Timing of exposure and mammary cancer risk. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2002; 7: 67-76.
193. Lee SY, Kim MT, Kim SW, et al. Effect of lifetime lactation on breast cancer risk: a Korean women`s cohort study. *Int J Cancer* 2003; 105: 390-393.
194. Li A, Burton G, Glass J. Breast cancer: a socioeconomic and racial comparison in northwest Louisiana. *J La State Med Soc* 2001; 153: 420-425.
195. Li Y, Millikan RC, Bell DA, et al. Polychlorinated biphenyls, cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) polymorphism, and breast cancer risk among African American women and white women in North Carolina: a population-based case control study. *Breast Cancer Research* 2004; 7: 12-18.
196. Liljegren G, Hardell L, Lindenstrom G, et al. Case-control study on breast cancer and adipose tissue concentrations of congener specific polychlorinated biphenyls, DDE and hexachlorbenzene. *Eur J Cancer Prv.* 1998; 7: 135-140.
197. Lin CH, Leow HT, Huang SC, et al. Induction of cytotoxicity, aldehydic DNA lesions, and poly(ADP-ribose) polymerase-1 activation by catechol derivates of pentachlorophenol in calf thymus DNA and in human breast cancer cells. *Chem Res Toxicol* 2005; 18: 257-264.
198. Lin N, Garry VF. In vitro studies of cellular and molecular developmental toxicity of adjuvants, herbicides, and fungicides commonly used in

- Red River Valley, Minnesota. *J Toxicol Environ Health* 2000; 60: 423-439.
199. Loibl S, von Minckwitz G, Kaufmann M. Neues zur Therapie des Mammakarzinoms und der gynäkologischen Karzinome. Kongress der American Society of Clinical Oncology 2003. *Zentralbl Gynäkol* 2003; 125: 346-352.
 200. London SJ, Connolly JL, Schnitt SJ, et al. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA* 1992; 267: 941-944.
 201. Lopez-Carillo L, Lopez-Cervantes M, Torres-Sanchez L, et al. Serum levels of beta-hexachlorocyclohexane, hexachlorobenzene and polychlorinated biphenyls and breast cancer in Mexican women. *Eur J Cancer Prev.* 2002; 11: 407.
 202. Lopez-Cervantes M, Torres-Sanchez, Tobias A, et al. Dichlorodiphenyldichloroethane burden and breast cancer risk: a meta-analysis of the epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 207-214.
 203. MacMahon B. Lactation and cancer of the breast: A summary of an international study. *WHO bull* 1970; 42: 185-194.
 204. MacMahon B, Trichopoulos D, Brown J, et al. Age at menarche, urine estrogens and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1982; 30: 427-431.
 205. Malins DC, Holmes EH, Polissar NL, et al. The etiology of breast cancer: characteristic alterations in hydroxyl radical-induced DNA base lesions during oncogenesis with potential for evaluating incidence risk. *Cancer* 1993; 71: 3036-3043.
 206. Manz A, Berger J, Dwyer JH, et al. Cancer mortality among workers in chemical plant contaminated with dioxin. *Lancet* 1991; 338: 959-964.
 207. Mathur V, Bhatnagar P, Sharma RG, et al. Breast cancer incidence and exposure to pesticides among women originating from Jaipur. *Environ Int.* 2002; 28: 331-336.
 208. Matthews CE, Fowke JH, Dai Q, et al. Physical activity, body size, and estrogen metabolism in women. *Cancer Causes Control.* 2004; 15: 473-481.
 209. Menkart J und Lanman BM. Cancer and hair dyes. *New York State J Med* 1977; 77: 366.

210. Menkart J und Lanman BM. Reply to Shafer`s letter. *New York State J Med* 1977; 77: 444.
211. Merkin SS, Stevenson L, Powe N. Geographic socioeconomic status, race, and advanced-stage breast cancer in New York City. *Am J Public Health* 2002; 92: 64-70.
212. Michels KB, Willett CW, Rosner BA, et al. Prospective assessment of breastfeeding and breast cancer incidence among 89 887 women. *Lancet* 1996; 347: 431-436.
213. Michels KB, Trichopoulos D, Rosner BA, et al. Being breastfed in infancy and breast cancer incidence in adult life: reults from the two nurses` health studies. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 720.
214. Mikoczy Z, Schütz A, Hagmar L. Cancer incidence and mortality among Swedish leather tanners. *Occup Environ Med* 1994; 51: 530-535.
215. Miller AB, Baines CJ, To T, et al. Canadian national breast screen study : 1. breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *Can Med Assoc J* 1992; 147: 1459-1476.
216. Miller AB, Baines CJ, To T, et al. Canadian national breast screen study : 2. breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *Can Med Assoc J* 1992; 147: 1477-1488.
217. Millikan R, DeVoto E, Duell EJ, et al. Dichlorodiphenyldichloroethene, polychlorinated biphenyls, and breast cancer among African-American and white women in North Carolina. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 1233-1240.
218. Mills PK, Yang R. Breast cancer risk in Hispanic agricultural workers in California. *Int J Occup Environ Health* 2005; 11: 123-131.
219. Mills PK, Yang R. Regression analysis of pesticide use and breast cancer incidence in California Latinas. *J Environ Health* 2006; 68: 15-22.
220. von Minckwitz G, Kaufmann M. Mammographie-Screening für Frauen zwischen 40 und 49. *Deutsches Ärzteblatt* 1997; 94: A-1436-1438.
221. von Minckwitz G, Brunnert K, Costa SD, et al. Evidenzbasierte Empfehlung zur Primärbehandlung von Mammakarzinomen. Der Konsensus der AGO-Organekommission „Mamma“. *Zentralbl Gynäkol* 2002; 124: 293-303.

222. von Minckwitz G. Die primär systemische Therapie des Mammakarzinoms – Update der Geparduo-Studien. *Zentralbl Gynäkol* 2003; 125: 327-330.
223. von Minckwitz G. Prävention des Mammakarzinoms. Fakten, Daten und Visionen, 2004. UNI-MED Verlag Bremen, ISBN 3-89599-734-X.
224. Mitra AK, Faruque FS, Avis AL. Breast cancer and environmental risks : where is the link? *J Environ Health* 2004; 66: 24-32.
225. Modena MG, Sismondi P, Mueck AO, et al. New evidence regarding hormone replacement therapies is urgently required Transdermal postmenopausal hormone therapy differs from oral hormone therapy in risks and benefits. *Mauritas* 2005; 14. Epub ahead of print.
226. Morabia A, Bernstein M, Hertier S, et al. Relation of breast cancer with passive and active exposure to tobacco smoke. *Am J Epidemiol.* 1996; 143: 918-928.
227. Morton WE. Major differences in breast cancer risk among occupations. *JOEM* 1995; 32: 328-335.
228. Moysich KB, Ambrosone CB, Vena JE, et al. Environmental organochlorine exposure and postmenstrual breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998; 7: 181-188.
229. Mueck AO, Kuhl H, Braendle W. Ergebnisse und Kommentare zu der WHI Studie mit Estrogen-Monotherapie. *Geburtsh Frauenheilk* 2004; 64: 917-922.
230. Mundt KA, Birk T, Burch MT. Critical review of the epidemiological literature on occupational exposure to perchloroethylene and cancer. *Int Arch Occup Envir Health* 2003; 76: 473-491.
231. Mussalo-Rauhamaa H, Häsänen MD, Pyysalo H, et al. Occurrence of beta-hexachlorocyclohexane in breast cancer patients. *Cancer* 1990; 66: 2124-2128.
232. Must A, Phillips SM, Naumova EN, et al. Recall of early menstrual history and menarcheal body size: after 30 years, how well do women remember? *Am J Epidemiol* 2002; 155: 672-679.
233. Naegli H, Althaus FR. *Toxikologie II.* Zürich 2000. (http://www-vetpharm.unizh.ch/SCRIPT/PDF_DATA/Tox2.pdf)

234. Nagel S, Berger J, Flesch-Janys D, et al. Gesamt- und Krebsmortalität von Frauen, die in einer Herbizid produzierenden Fabrik gegenüber polychlorierten Dibenzodioxinen und -furanen exponiert waren. *Informat Biometrie und Epidemiol* 1994; 25: 32-38.
235. Nasca PC, Lawrence CE, Greenwald P, et al. Relationship of hair dye use, benign breast disease, and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980; 64: 23-28.
236. Nasca PC, Baptiste MS, Field NA, et al. An epidemiologic case-control study of breast cancer and exposure to hair dyes. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 577-586.
237. Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, et al. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *The New Engl J Med*. 1994; 330: 81-87.
238. Newcomb PA. Lactation and breast cancer risk. *Mammary Gland Biol Neoplasia* 1997; 2: 311-318.
239. Newcomb PA, Egan KM, Titus-Ernstoff L, et al. Lactation in relation to postmenopausal breast cancer. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 174-182.
240. Newcomer LM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, et al. Oral contraceptives use and risk of breast cancer by histologic type. *Int J Cancer* 2003; 106: 961-964.
241. Nienhaus A, Seidler A, Kaufmann M, Elsner G. Chemical and physical exposure and risk of breast cancer. The XV international scientific meeting of the international epidemiological association. *Epidemiologica for Sustainable Health*, 31.08-04.09.1999, Florence, Italy. Abstract book. *Environmental epidemiology* 1999, Vol. 1, 153.
242. Nienhaus A, Seidler A, Kaufmann M, Elsner G. Breast cancer and occupational history. Referat, International Congress on Occupational Health, 27.08.-01.09.2000[a], Singapore.
243. Nienhaus A, Seidler A, Kaufmann M, Elsner G. Beruf und Brustkrebs. Eine Fall-Kontroll-Studie. 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., 15.-18. Mai 2000 in Berlin, Dokumentationsband erschienen beim Rindt-Druck-Verlag, Fulda, 2000[b], 518-520.

244. Nienhaus A, Elsner G. Literature Review on Breast Cancer and Hair Dyes. Poster präsentiert auf dem XVI. Weltkongress für Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit vom 26.-31. Mai 2002 in Wien.
245. Nienhaus A, Hensel N, Roscher G, et al. Hormonelle, medizinische und lebensstilbedingte Faktoren und Brustkrebsrisiko. *Geburtsh Frauenheilk* 2002; 62: 242-249.
246. Nienhaus A, Seidler A, Bock P, et al. Insektizide und Brustkrebsrisiko. *Umwelt Medizin Gesellschaft* 2002; 15: 139-143.
247. Nienhaus A, Seidler A, Hensel N, et al. Brustkrebs und berufliche Exposition gegenüber Lösemitteln und Pestiziden entsprechend der Finnischen Job-Expositionsmatrix. Referat auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., 26.-29. März 2003 in Dresden, Dokumentationsband erschienen beim Rindt-Druck-Verlag, Fulda, 2003, 447-450.
248. O'Connor JC, Plowchalk DR, Van Pelts CS, et al. Role of prolactin in chloro-S-triazine rat mammary tumorigenesis. *Drug Chem Toxicol* 2000; 23: 575-601.
249. Olson H, Bladstrom A. A cohort study of reproductive factors and family history of breast cancer in southern Sweden. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76: 203-209.
250. Ohshima KI, Nagai F, Tsuchiya Y. Certain styrene oligomers have proliferative activity on MCF-7 human breast tumor cells and binding affinity for human estrogen receptor. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 699-703.
251. Oran B, Celik I, Erman M, et al. Analysis of menstrual reproductive, and life-style factors for breast cancer risk in Turkish women: a case-control study. *Med Oncol.* 2004; 21: 31-40.
252. Pavuk M, Cerhan JR, Lynch CF, et al. Case-control study of PCBs, other organochlorines and breast cancer in Eastern Slovakia. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 2003; 13: 267-275.
253. Payne J, Scholze M, Kortenkamp A. Mixtures of four organochlorines enhance human breast cancer cell proliferation. *Environ Health Perspect.* 2001; 109: 391-397.
254. Pesatori AC, Consonni D, Tironi A, et al. Cancer in a young population in a dioxin-contaminated area. *Int J Epidemiol.* 1993; 22: 1010-1013.

255. Petrakis NL. Breast secretory activity in nonlactating women, postpartum breast involution, and the epidemiology of breast cancer. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1977; 47: 161-164.
256. Petralia SA, Vena JE, Freudenheim JL, et al. Breast cancer risk and lifetime occupational history : employment in professional and managerial occupations. *Occup Environ Med* 1998; 55: 43-48.
257. Petralia SA, Chow WH, McLaughlin J, et al. Occupational risk factors for breast cancer among women in Shanghai. *Am J Ind Med* 1998; 34: 477-483.
258. Petralia SA, Vena JE, Freudenheim JL, et al. Risk of premenopausal breast cancer in association with occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and benzene. *Scand J Work Environ Hlth* 1999; 25: 215-221.
259. Podlinski K, Porsch B, Krüssel JS, et al. Wissensstand über Kontrazeptiva von Frauen im reproduktiven Alter – Deutsche Ergebnisse einer Umfrage der European Group of Contraception (EGOC). *Geburtsh Frauenheilk* 2004; 64: 941-952.
260. Pollan M, Gustavsson P. High-risk occupations for breast cancer in the Swedish female working population. *Am J Public Health* 1999; 89: 875-881.
261. Pukkala E, Auvinen A, Wahlberg G. Incidence of cancer among Finish airline cabin attendants, 1967-1992. *BMJ* 1995; 311: 649-652.
262. Raaschau-Nielsen O, Hansen J, McLaughlin JK, et al. Cancer risk among workers at Danish companies using trichloroethylene: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 1182-1192.
263. Raaschau-Nielsen O, Pavuk M, Leblanc A, et al. Adipose organochlorine concentrations and risk of breast cancer among postmenopausal Danish women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14: 67-74.
264. Rafnsson V, Tulinius H, Jonasson JG, et al. Risk of breast cancer in female flight attendants: a population based study (Iceland). *Cancer Causes Control* 2001; 12: 95-101.
265. Randi AS, Cocca C, Carbone V, et al. Hexachlorbenzene is a tumor cocarcinogen and induces alterations in insulin-growth factors signaling pathway in the rat mammary gland. *Toxicol Sci* 2006; 89: 83-92.

266. Rattenborg T, Gjermansen I, Bonefeld-Joergensen EC. Inhibition of E2-induced expression of BRCA1 by persistent organochlorines. *Breast Cancer Res.* 2002; 4: 12.
267. Rennix CP, Quinn MM, Amoroso PJ, et al. Risk of breast cancer among enlisted Army women occupationally exposed to volatile organic compounds. *Am J Ind Med* 2005; 48: 157-167.
268. Reuber MD. Carcinogenicity and toxicity of methoxychlor. *Environmental Health Perspectives* 1980; 36: 205-219.
269. Reynolds P, Hurley SE, Gunier RB, et al. Residential proximity to agricultural pesticide use and incidence of breast cancer in California, 1988-1997. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 993-1000.
270. Reynolds P, Hurley SE, Petreas M, et al. Adipose levels of dioxins and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 2005; 16: 525-535.
271. Risch AH und Howe GR. Menopausal hormone usage and breast cancer in Saskatchewan: A record-linkage cohort study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 670-683.
272. Robert Koch Institut: „Die Weibliche Brustdrüse“, www.rki.de/GBE/KREBS/, 2005.
273. Robert Koch Institut: www.rki.de/servlet/Altersverteilung2005
274. Roscher G. Fall-Kontroll-Studie zu den physikalischen Ursachen eines Brustkrebses. Inaugural Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin. Aus dem Fachbereich Medizin der JWG-Universität, Frankfurt am Main, Zentrum der psychosozialen Grundlagen, Institut für Arbeitsmedizin, Prof. Dr. med. Gine Elsner. Tag der mündlichen Prüfung 11.03.2002.
275. Rochefordiere A, Campana BA, Scholl S, et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993; 341: 1039-1043.
276. Romieu I, Hernandez-Avila M, Lazcano-Ponce E, et al. Breast cancer, lactation history, and serum organochlorines. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 363-370.
277. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women`s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.

278. Rubin CH, Lanier A, Kieszak S, et al. Breast cancer among Alaska Native women potentially exposed to environmental organochlorine chemicals. *Int J Circumpolar Health* 2006; 65: 18-27.
279. Russo IH, Russo J. Role of hormones in mammary cancer initiation and progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1998; 3: 49-61.
280. Russo J, Hu YF, Yang X, et al. Developmental, cellular, and molecular basis of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000; 27: 17-37.
281. Safe SH und Zacharewski T. Organochlorine Exposure and risk for breast cancer. *Etiol Breast and Gyn Cancers* 1997; 12: 133-145.
282. Safe SH. Endocrine disruptors and human health – is there a problem? An update. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 487-493.
283. Safi JM. Association between chronic exposure to pesticides and recorded cases of human malignancy in Gaza Governorates (1990-1999). *Sci Total Environ* 2002; 284: 75-84.
284. Sala-Serra M, Sunyer J, Kongevinas M, et al. Cohort study on cancer mortality among workers in the pulp and paper industry in Catalonia, Spain. *Am J Ind Med* 1996; 30: 87-92.
285. Sanderson JT, Letcher RJ, Heneweer M, et al. Effects of chloro-s-triazine herbicides and metabolites on aromatase activity in various human cell lines and on vitellogenin production in male carp hepatocytes. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 1027-1031.
286. Savitz DA. Re: Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study among white, black, and Asian women. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1255-6.
287. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau, et al. Differential association of oral and transdermal oestrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428-432.
288. Schadowski D, Pett R, Anger J, et al. Chronische Lebensmittelbelastung am Arbeitsplatz. II. Schadstoffspiegel im Blut und Metabolitenelimination im Harn in ihrer Bedeutung als Überwachungskriterien bei toluolexponierten Tiefdruckern. *Int Arch Arbeitsmed* 1973; 31: 265-276.
289. Schechter A, Toniolo P, Dai LC, et al. Blood levels of DDT and breast cancer risk among women living in the north of Vietnam. *Arch Environ Cont Toxicol* 1997; 33: 453-456.

290. Settini L, Comba P, Carrieri P, et al. Cancer risk among female agricultural workers: a multi-center case-control-study. *Am J Ind Med* 1999; 36: 135-141.
291. Shafer N und Shafer RW. Potential of carcinogenic effects of hair dyes. *NY State J Med* 1976; 76: 394-396.
292. Shafer R, Pasternack BS, Thiessen EU, et al. A case-control study of hair dye use and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1979; 62: 277-283.
293. Shannon HS, Haines T, Bernholz C, et al. Cancer morbidity in lamp manufacturing workers. *Am J Ind Med* 1988; 14: 281-290.
294. Shore RE, Pasternack BS, Thiessen EU, et al. A case-control study of hair dye use and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1979; 62: 277-283.
295. Siddiqui MK, Anand M, Mehrotra PK, et al. Biomonitoring of organochlorines in women with benign and malignant breast disease. *Environ Res* 2005; 98: 250-257.
296. Silber AL, Horwitz RI. Detection bias and relation of benign breast disease to breast cancer. *Lancet* 1986; 1: 638-640.
297. Simpson HW, Mc Ardle CS, George WD, et al. Pregnancy postponement and childlessness leads to chronic hypervascularity of the breast and cancer risk. *Br J Cancer* 2002; 87: 1246-1252.
298. Skov T und Lynge E. Cancer risk and exposure to carcinogens in hair-dressers. *Skin Pharmacol* 1994; 7: 94-100.
299. Soliman AS, Wang X, DiGiovanni, et al. Serum organochlorine levels and history of lactation in Egypt. *Environ Res.* 2003; 92: 110-117.
300. Soto AM, Chung KL, Sonnenschein C. The pesticides endosulfan, toxaphene, and dieldrin have estrogenic effects on human estrogen-sensitive cells. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 380-383.
301. Stabenov R, Eisinger B. Brustkrebs. Epidemiologische Daten zum weiblichen Brustkrebs aus dem Gemeinsamen Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. *Gemeinsames Krebsregister (Hrsg.)*, Berlin, 1/2001.

302. Statistisches Bundesamt. Klassifizierung der Berufe – Systematisches und alphabetisches Verzeichnis der Berufsbenennungen. Ausgabe 1992, Metzler und Poeschel Verlag.
303. Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland. Fachserie 12 / Reihe 4, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2005.
304. Stavransky KM, Clarke EA, Donner A. Case-control study of hair dye use by patients with breast cancer and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1979; 63: 941-945.
305. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated Equine Estrogens on breast cancer and mammography in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006. 295: 1647-1657.
306. Steinmetz R, Young PC, Caperell-Grant A, et al. Novel estrogenic action of the pesticide residue beta-hexachlorocyclohexane in human breast cancer cells. *Cancer Res.* 1996; 56: 5403-5409.
307. Stevens JT, Breckenridge CB, Wetzel LT, et al. Hypothesis for mammary tumorigenesis in Sprague-Dawley rats exposed to certain triazine herbicides. *J Toxicol Environ Health* 1994; 43: 139-153.
308. Stoll BA, Vattenn LJ, Kvinnsland S. Does early physical maturity influence breast cancer risk? *Acta Oncologica* 1994; 33: 171-176.
309. Straue E, Straube W, Krüger E, et al. Acetylcholinesterasehemmer beeinflussen den Östrogenhaushalt. *Zbl Arbeitsmed* 2000; 50: 40.
310. Suzuki T, Die K, Ishida M. Response of MCF-z human breast cancer cells to some binary mixtures of oestrogenic compounds in-vitro. *J Pharm Pharmacol* 2001; 53: 1549-1554.
311. Takkouche B, Etminan M, Montes-Martinez A. Personal use of hair dyes and risk of cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2005; 293: 2516-2525.
312. Tavani A, Gallus S, La Vecchia C, et al. Risk factors for breast cancer in women under 40 years. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1361-1367.
313. Teichman RF, Fallon F, Brandt-Rauf PW. Health effects on workers in the pharmaceutical industry: a review. *J Soc Occup Med* 1988; 38: 55-57.
314. Teitelbaum SL, Britton JA, Gammon MD, et al. Occupation and breast cancer in women 20-44 years of age (United States). *Cancer Causes Control* 2003; 14: 627-637.

315. Tessaro S, Beria JU, Tomasi E, et al. Breastfeeding and breast cancer: a case-control study in Southern Brazil. *Cad Saude Publica*. 2003; 19: 1593-1601.
316. Thompson PA, Ambrosone C. Molecular epidemiology of genetic polymorphisms in estrogen metabolizing enzymes in human breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000; 27: 125-34.
317. Thun MJ, Altekruse SF, Namboodiri M, et al. Hair dye use and risk of fatal cancers in U.S. women. *J Natl Cancer Inst*. 1994; 86: 210-215.
318. Tisch M, Bergenthal S, Maier H. Genotoxic effect of PCP and lindane on human epithelial tonsill cells. *HNO* 2002; 50: 920-927.
319. Toghil PJ, Wilcox RG. Aplastic anaemia and hair dye. *BMJ* 1976; 1: 502.
320. Tokomaru O, Haruki K, Bacal K, et al. Incidence of cancer among female flight attendants: a meta-analysis. *J Travel Med* 2006; 13: 127-132.
321. Trichopoulou A, Katsouyanni K, Stuver S, et al. Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer risk in Greece. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 110-116.
322. Turesky RJ, Freeman JP, Holland RD, et al. Identification of aminobiphenyl derivates in commercial hair dyes. *Cem Res in Toxicol* 2003; 16: 1162-1173.
323. Unger M, Klaer H, Blichert-Toft M, et al. Organochlorine compounds in human breast fat from deceased with and without breast cancer and in biopsy material from newly diagnosed patients undergoing breast surgery. *Environ Res* 1984; 34: 24-28.
324. United Kingdom National Case-Control Study Group 1989. Oral contraceptive use and breast cancer risk in young women. *Lancet* 1989; 40: 973-982.
325. United Kingdom National Case-Control Study Group. Oral contraceptive use and breast cancer risk in young women: subgroup analyses. *Lancet* 1990; 335: 1507-1509.
326. United Kingdom National Case-Control Study Group. Breast feeding and risk of breast cancer in young women. *BMJ* 1993; 307: 17-20.

327. Van't Veer P, Lobbezoo IE, Martin-Moreno JM, et al. DDT (dicophane) and postmenopausal breast cancer in Europe: case-control study. *BMJ* 1997; 3: 81-85.
328. Velentgas P und Daling JR. Risk factors for breast cancer in younger women. *J Natl Cancer Inst* 1994; 16: 15-22.
329. Vieira V, Aschengrau A, Ozonoff D. Impact of tetrachloroethylene-contaminated drinking water on the risk of breast cancer: using a dose model to assess exposure in a case-control study. *Environ Health* 2005; 4: 3.
330. Vinggaard AM, Breinholt V, Larsen JC. Screening selected pesticides für oestrogen receptor activation in vitro. *Food Addit Contam* 1999; 16: 533-542.
331. Ward EM, Schulte P, Grajewski B, et al. Serum organochlorine levels and breast cancer: a nested case-control study of Norwegian women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 1357-1367.
332. Wassermann M, Nogueira DP, Tomatis L, et al. Organochlorine compounds in neoplastic and adjacent apparently normal breast tissue. *Bull Environ Contam Toxicol* 1976; 15: 478-484.
333. Weiderpass E, Pukkala Eero, Kauppinen T, et al. Breast cancer and occupational exposures in women in Finland. *Am J Ind Med* 1999; 36: 48-53.
334. Wenneborg H, Yuen J, Nise G, et al. Cancer incidence and work place exposure among Swedish biomedial research personnel. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74: 558-564.
335. Westin JB, Richter E. The Israeli breast-cancer anomaly. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 609: 269-79.
336. Wiklund K und Dich J. Cancer risk among females in Sweden. *Cancer Causes Control* 1994; 5: 449-456.
337. Willet WC, Braun ML, Bain C, et al. Relative weight and risk for breast cancer among premenopausal women. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 731-740.
338. Wolff MS. Occupational derived chemicals in breast milk. *Am J Ind Med* 1983; 4: 259-281.

339. Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, et al. Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 648-652.
340. Wolff MS und Toniolo PG. Environmental organochlorine exposure as a potential etiologic factor in breast cancer. *Environ Hlth Perspectives* 1995; 103: 141-145.
341. Wolff MS. Pesticides—how research has succeeded and failed in informing policy: DDT and the link with breast cancer. *Environ Health Perspectives* 1995; 103: 87-91.
342. Wolff MS und Weston A. Breast Cancer risk and environmental exposures. *Environ Hlth Perspectives* 1997; 105: 891-896.
343. Wolff MS, Berkowitz GS, Brower S, et al. Organochlorine exposures and breast cancer risk in New York City women. *Environ Res* 2000; 84: 151-161.
344. Wolff MS, Britton JA, Teitelbaum SL, et al. Improving organochlorine biomarker models for cancer research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2224-2236.
345. Wong O, Harris F. Retrospective cohort mortality study and nested case-control study of workers exposed to creosote at 11 wood-treating plants in the United States. *J of Occup and Environ Med* 2005; 47: 683-697.
346. Woolcott CG, Aronson KJ, Hanna WM, et al. Organochlorines and breast cancer risk by receptor status, tumor size, and grade (Canada). *Cancer Causes Control* 2001; 12: 395-404.
347. Writing Group for the Women`s Health Initiative Investigators. Design of the Women`s Health Initiative clinical trial and observational study. *Control Clin Trials* 1998; 19: 61-109.
348. Yager JD. Endogenous estrogens as carcinogens through metabolic activation. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000; 27:67-73.
349. Zhang Y, Wise JP, Holford TR, et al. Serum chlorinated biphenyls, cytochrome P-450 1A1 polymorphism, and risk of breast cancer in Connecticut women. *Am J Epidemiol.* 2004; 160: 1177-1183.
350. Zhang SM, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. Folate intake and risk of breast cancer characterized by hormone receptor status. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2004-2008.

351. Zheng T, Holford TR, Mayne ST, et al. Environmental exposure to hexachlorobenzene (HCB) and risk of female breast cancer in Connecticut. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999; 8: 407-411.
352. Zheng T, Holford TR, Mayne ST, et al. Risk of female breast cancer associated with serum polychlorinated biphenyls and 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 167-174.
353. Zheng T, Holford TR, Mayne ST, et al. Lactation and breast cancer risk: a case-control study in Connecticut. *Br J Cancer* 2001; 84: 1472-1476.
354. Zheng T, Holford TR, Taylor MS, et al. A case-control study of occupation and breast-cancer risk in Connecticut. *J Cancer Epidemiol Prev* 2002; 7: 3-11.
355. Zheng T, Holford TR, Mayne ST, et al. Use of hair colouring products and breast cancer risk: a case-control study in Connecticut. *Europ J of Cancer* 2002; 38: 1647-1652.
356. Zimpelmann A und Kaufmann M. Stillen nach Brustoperationen. *Zentralbl Gynäkol* 2002; 124: 525-528.
357. Zou E, Matsumura F. Long-term exposure to beta-hexachlorocyclohexane (beta-HCH) promotes transformation and invasiveness of MCF-7 human breast cancer cells. *Biochem Pharmacol*. 2003; 66: 831-840.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Gine Elsner für ihre langjährige fachliche Unterstützung und insbesondere für die unendliche Geduld während der gesamten Dissertation. Ich danke Dr. med. Albert Nienhaus MPH für die Durchführung der Berechnungen. Dr. med. Andreas Seidler danke ich für Rat und Unterstützung bei der Arbeit mit dem Computer und der Software SPSS für Win und vor allem für den Unterricht in Fragen der Epidemiologie. Ich danke Frau Volante für die organisatorische Betreuung, die gute Versorgung mit Arbeitsmitteln, die Koordination der Termine. Ich danke Prof. Dr. med. P. Berle (Dr. Horst Schmidt-Kliniken Wiesbaden), Dr. med. K. Engel (St. Marienkrankenhaus Frankfurt), Prof. Dr. med. I. Gerhard (Uniklinik Heidelberg), Prof. Dr. med. S. Granitzka (Stadtkrankenhaus Frankenthal), Prof. Dr. med. M. Kaufmann (Uniklinik Frankfurt am Main), Prof. Dr. med. H.-J. Kitschke (Städtische Kliniken Offenbach), Prof. Dr. med. Günther Trams und Dr. phil. Dr. med. Maren Krohn (Zentralkrankenhaus Sankt-Jürgen Straße Bremen), Prof. Dr. med. G. Leyendecker (Klinikum Darmstadt), Prof. Dr. med. P. Schmidt-Rhode Frauenklinik Finkenau), Prof. Dr. med. A. Teichmann (Klinikum Aschaffenburg), Prof. Dr. med. H.-H. Zippel (Stadtkrankenhaus Hanau), die es ermöglicht haben, dass diese Studie durchgeführt wurde.

Meiner Familie und insbesondere meiner Frau Cornelia danke ich für die moralische Unterstützung, die unendliche Geduld und die unentwegte Motivierung bei der Durchführung der Dissertation. Danke.

Anlage I: Der Fragebogen

Laufende Nummer

FRAGEBOGEN

an Frauen zu Arbeit, Umwelt und Gesundheit

1. In welchem Jahr sind Sie geboren?

--	--	--	--

2. In welchem Ort wohnen Sie? Schreiben Sie bitte die Postleitzahl auf:

--	--	--	--	--	--

3. Zu Ihren beruflichen Tätigkeiten: Wenn Sie auf Ihr gesamtes Berufsleben zurückblicken: Welche Berufe oder Tätigkeiten von mindestens einem Jahr Dauer haben Sie im Laufe Ihres Lebens ausgeübt? Geben Sie auch bitte Zeiten von Ausbildung, Arbeitsdienst, ausschließlicher Hausfrauentätigkeit und ähnliches an. Geben Sie bitte bei jeder Tätigkeit die wöchentliche Arbeitszeit an (zum Beispiel 40 Stunden pro Woche). Schreiben Sie bitte die beruflichen Tätigkeiten so genau wie möglich auf (zum Beispiel Montiererin in der Autozulieferindustrie). Beginnen Sie mit Ihrer letzten Tätigkeit.

	Jahreszahl	Berufliche Tätigkeiten	wöchentliche Arbeitszeit
derzeitige oder zuletzt ausgeübte Berufstätigkeit	von 19 __ bis 19 __	a) Beruf: b) genaue Tätigkeitsbeschreibung: c) Zu welchem Wirtschaftszweig gehört der Betrieb? Stunden/ Woche
vorherige Berufstätigkeiten	von 19 __ bis 19 __	a) Beruf: b) Tätigkeit: c) Wirtschaftszweig: Stunden/ Woche
	von 19 __ bis 19 __	a) Beruf: b) Tätigkeit: c) Wirtschaftszweig: Stunden/ Woche
	von 19 __ bis 19 __	a) Beruf: b) Tätigkeit: c) Wirtschaftszweig: Stunden/ Woche

	von 19 __ __ bis 19 __ __	a)Beruf:..... b)Tätigkeit:..... c)Wirtschaftszweig:..... Stunden/ Woche
	von 19 __ __ bis 19 __ __	a)Beruf:..... b)Tätigkeit:..... c)Wirtschaftszweig:..... Stunden/ Woche
	von 19 __ __ bis 19 __ __	a)Beruf:..... b)Tätigkeit:..... c)Wirtschaftszweig:..... Stunden/ Woche
	von 19 __ __ bis 19 __ __	a)Beruf:..... b)Tätigkeit:..... c)Wirtschaftszweig:..... Stunden/ Woche

4. Wenn Sie so bedenken, mit welchen Stoffen oder Schadstoffen Sie in Ihrem Leben in Berührung gekommen sind: Hatten Sie jemals Kontakt mit den aufgeführten Substanzen? Gemeint ist sowohl ein beruflicher als auch ein häuslicher Kontakt. Bitte ankreuzen und die Dauer des Kontakts angeben.

	häufig (täglich)	manchmal (wöchentl.)	selten (monatl.)	eigentlich nie	Jahreszahl von ...bis
Lösungsmittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	19 .. bis 19 ..
Haarfärbemittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	19 .. bis 19 ..
Schädlingsbekämpfungsmittel/ Mottenkugeln/Insektenspray	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	19 .. bis 19 ..
Pflanzenschutzmittel/Unkraut- vernichtungsmittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	19 .. bis 19 ..
Holzschutzmittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	19 .. bis 19 ..
Farben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	19 .. bis 19 ..

5. Hatten Sie bei Ihrer beruflichen Arbeit jemals Kontakt mit Strahlen? Gemeint sind elektromagnetische Strahlen im Umkreis von elektrischen Geräten oder radioaktive Strahlen (oder Substanzen). Bitte das Zutreffende ankreuzen und die Dauer in Jahren angeben.

	häufig (täglich)	manchmal (wöchentl.)	selten (monatl.)	eigentlich nie	Jahreszahl von...bis
Arbeitstätigkeit in der Nähe eines elektrischen Geräts oder mit einem elektrischen Gerät (z.B. Bildschirm, elektronische Kasse)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	19 .. bis 19 ..
Umgang mit radioaktiven Substanzen oder Strahlen, z.B. Röntgenstrahlen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	19 .. bis 19 ..

6. Wenn Sie auf Ihr gesamtes Leben zurückblicken: wie oft sind Sie insgesamt im Bereich des Oberkörpers (z.B. Lungen) geröntgt worden? Die Röntgenaufnahmen der Brustdrüse, Mammographien, sollen dabei nicht mitgezählt werden.

Ungefähr: mal

7. Wieviele Stunden pro Tag schauen Sie Fernsehen? Stunden

8. Haben Sie leibliche Kinder ja
 nein

8. Wenn ja, wieviele Kinder haben Sie geboren?

9. In welchen Jahren waren die Geburten? (Bitte Geburtsjahre der Kinder angeben.)

19 ... 19 ... 19 ... 19

10. Wieviele Monate haben Sie jedes einzelne Kind gestillt?

1. Kind: _____ Monate

4. Kind: _____ Monate

2. Kind: _____ Monate

weitere Kinder.....

3. Kind: _____ Monate

.....

11. Hatten Sie jemals eine Fehlgeburt oder einen Schwangerschaftsabbruch?

nein

ja, einmal

ja, mehrmals

12. In welchem Alter hatten Sie Ihre erste Regelblutung?

13. Haben Sie in Ihrem Leben jemals die „Antibabypille“ genommen?

nein, nie

ja, insgesamt für Jahre

14. Haben Sie Ihre Regelblutungen noch? ja
 nein
15. Wenn nein, aus welchem Grund blieb die Regel aus?
 Wechseljahre
 Operation
 sonstiger Grund
16. In welchem Alter blieb die Regelblutung aus?
17. Wenn Sie in den Wechseljahren sind oder Ihre Wechseljahre bereits hatten:
Nehmen Sie Hormonpräparate? ja
 nein
18. Ist jemals eine nahe leibliche Verwandte (Mutter, Schwester oder Tochter) an Brustkrebs erkrankt?
 ja
 nein
19. Wie groß sind Sie? cm
20. Wieviel Kilogramm wogen Sie etwa vor zwei Jahren? kg
21. Welche BH-Größe (z.B. 85 C) haben Sie?
22. Farben können ja auch Schadstoffe enthalten, darum die Frage: Tragen oder trugen Sie überwiegend weiße bzw. helle BHs oder farbige bzw. dunkle?
 überwiegend weiße/helle überwiegend farbige/dunkle
23. Wieviele Stunden pro Tag tragen Sie durchschnittlich Ihren BH? Stunden
24. An wievielen Tagen pro Woche essen Sie Fleisch oder Wurst? Tage pro Woche
25. Rauchen Sie, oder haben Sie im Laufe Ihres Lebens mal regelmäßig geraucht? (Das heißt mindestens 7 Zigaretten proWoche mindestens 1 Jahr lang)
 ja, ich rauche
 ja, ich habe früher geraucht
 nein, ich habe niemals regelmäßig geraucht
26. Wieviele alkoholische Getränke (Gläser Bier, Wein oder Spirituosen) haben Sie durchschnittlich pro Woche in den letzten 3 Jahren getrunken?
 weniger als 7 Gläser pro Woche
 7 bis 13 Gläser pro Woche
 14 bis 21 Gläser pro Woche
 mehr als 21 Gläser pro Woche
27. Leiden Sie unter den folgenden Erkrankungen?
Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit) ja nein
Hypertonus (Bluthochdruck) ja nein
-

Anlage II: Der Befundbogen

Befundbogen:

1. Laufende Nummer:
2. Datum der Datenerhebung:
3. Hauptdiagnose: ICD9:
4. positive Östrogen-/Progesteronrezeptoren: ja nein
5. Gegebenenfalls Datum der histologischen Diagnosesicherung:
6. Geburtsjahr der Patientin 1 9 _ _
7. Nationalität der Patientin

Norbert Hensel
Walther-Rathenau-Str.1
63225 Langen

Lebenslauf

Norbert Hensel, am 23.05.1970 als Sohn von Judith Hensel (geb. Feier) und Dipl. Ing. Manfred Hensel, in Klausenburg (Cluj-Napoca/Rumänien) geboren.

1977-1981	Besuch der deutschen Grundschule in Klausenburg/ Siebenbürgen
1982-1986	Besuch des deutschen Gymnasiums in Klausenburg/ Siebenbürgen
03/1986	Übersiedlung als Spätaussiedler in die Bundesrepublik Deutschland
04/1986-1990	Besuch des Goethe-Gymnasiums in Frankfurt am Main, Abitur
1990/1991	Wehrdienst als Sanitäter bei der Bundeswehr abgeleistet
1991-1997	Studium der Humanmedizin an der J.W.G Universität in Frankfurt
24.11.1998	3. Staatsexamen Medizin
12/1998-06/2000	Arzt im Praktikum im St. Elisabethen Krankenhaus, akademisches Lehrkrankenhaus der Universitätsklinik Frankfurt am Main
08/2000-12/2004	Assistenzarzt in Weiterbildung zum Internisten im St. Elisabethen Krankenhaus in Frankfurt am Main, akademisches Lehrkrankenhaus der Universitätsklinik Frankfurt am Main
19.08.2002	Heirat mit Cornelia Hensel, geborene Neubert, Physiotherapeutin und Ärztin
seit dem 01.01.05	Weiterbildung zur Zusatzbezeichnung Geriatrie im St. Elisabethen Krankenhaus in Frankfurt am Main

Norbert Hensel

Frankfurt am Main, 11.09.2006

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel „Fall-Kontroll-Studie zu den chemischen Faktoren eines Brustkrebses“ in dem Institut für Arbeitsmedizin, unter Betreuung und Anleitung von Frau Prof. Dr. Gine Elsner mit Unterstützung durch Dr. med. Andreas Seidler, Dr. Albert Nienhaus, ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Teilergebnisse aus den Berechnungen der vorliegenden Arbeit wurden in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

Elsner G, Seidler A, Hensel N, Roscher G. Occupational exposures and breast cancer risk. International Conference on Women`s Health: Occupation, Cancer & Reproduction. New Perspectives in Occupational Epidemiology, 14-16.05.1998, Reykjavik, Iceland.

Elsner G, Nienhaus A, Hensel N, et al. Arbeits- und umweltbedingte Faktoren und Brustkrebsrisiko. Zbl. Arbeitsmed 1999; 49: 373-380.

Elsner G, Nienhaus A, Seidler A, et al. Pesticides and Breast Cancer in Women. International Congress on Women, Work & Health, 02-05.06.2002, Book of Abstracts, Printed at Elanders Gotab, Stockholm, 2002, S. 102.

Nienhaus A, Seidler A, Kaufmann M, Elsner G. Chemical and physical exposure and risk of breast cancer. The XV international scientific meeting of the international epidemiological association. Epidemiology for Sustainable Health, 31.08-04.09.1999, Florence, Italy. Abstract book. Environmental epidemiology 1999, Vol. 1, 153.

Nienhaus A, Seidler A, Kaufmann M, Elsner G. Breast cancer and occupational history. Referat, International Congress on Occupational Health, 27.08.-01.09.2000[a], Singapore.

Nienhaus A, Seidler A, Kaufmann M, Elsner G. Beruf und Brustkrebs. Eine Fall-Kontroll-Studie. 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin

e.V., 15.-18. Mai 2000 in Berlin, Dokumentationsband erschienen beim Rindt-Druck-Verlag, Fulda, 2000[b], 518-520.

Nienhaus A, Elsner G. Literature Review on Breast Cancer and Hair Dyes. Poster präsentiert auf dem XVI. Weltkongress für Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit vom 26.-31. Mai 2002 in Wien.

Nienhaus A, Hensel N, Roscher G, et al. Hormonelle, medizinische und lebensstilbedingte Faktoren und Brustkrebsrisiko. Geburtsh Frauenheilk 2002; 62: 242-249.

Nienhaus A, Seidler A, Hensel N, et al. Brustkrebs und berufliche Exposition gegenüber Lösemitteln und Pestiziden entsprechend der Finnischen Job-Expositionsmatrix. Referat auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., 26.-29. März 2003 in Dresden, Dokumentationsband erschienen beim Rindt-Druck-Verlag, Fulda, 2003, 447-450.

Frankfurt am Main, 11.09.2006.

Norbert Hensel