

Mammakarzinom und Umweltfaktoren

Volker Hanf, Wolfgang Körner

2.1 Einleitung – 12

2.2 Elektrische und magnetische Felder – 12

2.2.1 Die Melatoninhypothese zur Mammakarzinogenese – 13

2.2.2 Kanzerogenese durch elektromagnetische Feldexposition – 14

2.2.3 Vorsorgemöglichkeiten – 14

2.3 Genussgifte – 14

2.3.1 Alkohol – 15

2.3.2 Zigarettenrauchen – 15

2.4 Substanzen mit endokriner Wirkung – 17

2.4.1 Xenoöstrogene – 17

2.4.2 Xenoantiandrogene – 18

2.4.3 HAA als Faktoren in der Genese des Mammakarzinoms – 18

2.4.4 Mammakarzinogene Wirkungsmechanismen der Xenoöstrogene – 19

2.4.5 Epidemiologische Studien mit Fremdstoffanalytik im Serum – 19

2.4.6 Epidemiologische Studien mit Fremdstoffanalytik im Brustgewebe – 20

2.5 Umwelthygienische Maßnahmen – 20

Literatur – 21

2.1 Einleitung

In den westlichen Industrieländern ist das Mammakarzinom der häufigste bösartige Tumor der Frau. Von besonderer Bedeutung ist der seit vielen Jahren in den meisten westlichen Industrienationen verzeichnete Inzidenzanstieg, der in den USA seit den 1940er Jahren im Schnitt 1% pro Jahr betrug und in Deutschland Mitte der 1990er Jahre erstmalig rückläufig war. Über den weiteren Verlauf des langfristigen Trends wird erst die nächste Schätzung Klarheit bringen. Ein Teil der Inzidenzsteigerung ist sicherlich auf die Veränderung des Reproduktionsverhaltens und die damit verlängerte Östrogeneinwirkung auf das undifferenzierte Brustdrüsenparenchym zurückzuführen. Dennoch kann der Anstieg, wie auch die hohe Inzidenz selbst, nur zu etwa 25–30% mit den heute bekannten Risikofaktoren erklärt werden. Daher ist es von besonderer Bedeutung, sich mit den exogenen (Umwelt-) Faktoren auseinander zu setzen, die im Verdacht stehen, eine Rolle bei der Entstehung und Promotion des Brustkrebses zu spielen. Darüber hinaus sind Fragen nach der Ursache von Brusterkrankungen in der Praxis häufig. Die Befähigung, hier Rat geben zu können, wird von den Patientinnen als Kompetenzzuwachs erlebt.

Umweltfaktoren, die als Risikofaktoren für das Mammakarzinom gelten:

- Bestimmte Medikamente und Hormone (z. B. Östrogene)
- Radioaktive Strahlung
- Zugehörigkeit zu höheren sozioökonomischen Klassen (längere Ausbildungszeiten und konsekutiv spätere erste Schwangerschaft)
- Westliche Lebensweise (wenig Bewegung, falsche Essgewohnheiten)
- Hoher Konsum tierischer Fette
- Frühe Menarche
- Späte Menopause
- Späte erste Schwangerschaft
- Nulliparität

Aus der unüberschaubar großen Anzahl verschiedener Noxen sollen folgende Einflussfaktoren exemplarisch besprochen werden:

- Elektrische und magnetische Felder
- Genussgifte, z. B. Alkohol, Zigarettenrauch und seine Bestandteile
- Persistente Halogenorganika und andere Stoffe mit endokriner Wirkung (Xenoöstrogene, endokrine Disruptoren)
- Milch und Milchprodukte

Forschungsprogramme. Seit der Mitte der 1960er Jahre haben das National Cancer Institute (NCI) und das National Toxicology Program (NTP) der USA ein großes Krebsvermeidungsprogramm zur Erkennung und Bewertung von Chemikalien mit krebserregender Wirkung durchgeführt. In Deutschland ist u. a. die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) mit ähnlichen Aktivitäten befasst. Dabei ist die Identifikation von krebserregenden Substanzen im Tierversuch eine erste Spur, um die chemische Karzinogenese beim Menschen näher zu definieren. Seit das **NCI-NTP-Bioassay-Programm** zur Aufklärung chemischer Karzinogenese begann, wurden weit über 500 Chemikalien in Tierversuchen getestet, wobei 8% dieser Substanzen in Nagern eine Brustkrebsentwicklung förderten. Der hier vorliegende Beitrag zielt darauf ab, nach Möglichkeit Humandaten zu präsentieren und zu diskutieren, deshalb sei zunächst auf die Zusammenstellung von Wolff et al. (1996) verwiesen, in der die für das Mammakarzinom relevanten Tierversuchsergebnisse des NTP zusammengestellt sind.

In jüngster Zeit stellte das **Silent Spring Institute** in Massachusetts eine Liste von 216 Chemikalien zusammen, die im Tierversuch Mammakarzinome erzeugten (Rudel et al. 2007). Dabei handelte es sich um Industriechemikalien, chlorierte Lösungsmittel, Verbrennungsprodukte, Pestizide, Farbstoffe, Strahlung, Nebenprodukte der Trinkwasseraufbereitung, Medikamente und Hormone, natürliche Produkte und Forschungsreagenzien. 29 dieser Chemikalien werden mit einer Jahresproduktion in den USA mit jeweils mehr als 500 Tonnen hergestellt, 35 sind luftgetragene Verschmutzungen, 25 gehen mit einer beruflichen Exposition von mehr als 5000 Frauen in den USA einher und 73 wurden in Produkten des täglichen Lebens und in Lebensmitteln festgestellt. Fast alle Chemikalien sind mutagen wirksam und führen nicht nur zu Mamma-, sondern auch zu Tumoren in anderen Organen. Daher muss ihnen auch eine potenzielle Bedeutung für den Menschen zugerechnet werden. Die Liste ist unter www.silent.spring.org/sciencereview im Internet abrufbar.

2.2 Elektrische und magnetische Felder

Dass ionisierende Strahlung aufgrund der transportierten Energie in der Lage ist, direkt an der DNA Mutationen zu induzieren, ist hinlänglich bekannt. Aber auch nicht ionisierende Strahlung (z. B. UV-Lichtstrahlung) kann auf diesem Wege kanzerogen wirken.

Über nieder- bis hochfrequente elektromagnetische Feldstrahlung (EMF) ist wenig bekannt und gerade deshalb finden sich in der Bevölkerung z. T. irrationale

Ängste. In diesem Zusammenhang sind folgende Bereiche zu diskutieren (Bernhard 1999):

- Elektrische Feldwirkung
- Magnetische Feldwirkung und deren Anwendungen in Form von Licht, insbesondere in der Nacht
- Radio- und Radarstrahlung

Die elektrische Feldstärke wird in Volt pro Meter (V/m), die magnetische Feldstärke in den Einheiten der magnetischen Flussdichte (Mikrotesla μT) angegeben. Der Mensch ist in seiner natürlichen Umgebung sowohl elektrischen als auch magnetischen Feldwirkungen ausgesetzt. Die statische elektrische Feldstärke der Erde beträgt je nach Situation, z. B. bei Gewittern ca. 0,1–20 kV/m; das elektrische Feld einer 380-kV-Starkstromfreileitung beträgt ca. 5 kV/m. Anthropogene elektrische und magnetische Felder treten u. a. überall dort auf, wo elektrische Leiter von Strom durchflossen werden. Dabei erzeugen Gleichströme statische Felder, Wechselströme hingegen Wechselfelder. Sehr hochfrequente elektromagnetische Wechselfelder können sich von ihren stromdurchflossenen Leitern (Antennen) lösen, und als Radio- oder Radarstrahlung den Raum durchqueren (■ Tab. 2.1).

Pathogene Effekte durch EMF-Exposition finden sich in vielen Zell- und Tierexperimenten, die zusammen mit

Ergebnissen epidemiologischer Studien am Menschen insbesondere hinsichtlich hämatologischer Malignome und Hirntumoren, aber auch Brustkrebs ein Risiko nicht ausschließen lassen.

Die Anwendung elektrischen Stroms zur Erzeugung von Licht in der Nacht (»light at night«) führt zu Störungen der Chronobiologie und der Neurosekretion mit weitreichenden biologischen und pathogenetischen Konsequenzen. Deren Endergebnisse sind nur schwer oder gar nicht von den physikalischen Begleiterscheinungen der Stromanwendung (elektromagnetische Feldeinwirkung) zu unterscheiden.

2.2.1 Die Melatoninhypothese zur Mammakarzinogenese

! Cave

Melatonin, als Hauptsekretionsprodukt der Zirbeldrüse und zentrale Regulatorsubstanz der Chronobiologie, gilt als natürlicher onkostatischer Mediator.

Eine Reduktion der mittleren Sekretionsmenge wird als Risikofaktor für das Auftreten eines Malignoms angesehen (Bartsch et al. 1981) und scheint mit einer erhöhten Empfänglichkeit für Brustkrebs verknüpft zu sein. Im Hinblick auf das Mammakarzinom scheint die Interaktion der Signaltransduktionswege zwischen **Melatoninrezeptor** (MR) und **Östrogenrezeptor** (ER) von besonderer Bedeutung zu sein. Augenscheinlich besteht ein »MR-ER-Crosstalk« mit der Folge einer ER-down-Regulation durch Melatonin. Als gesichert gilt, dass sich Melatonin nicht an den ER bindet und die beobachtete Antiöstrogenität von Melatonin damit nur indirekter Natur sein kann.

Stevens (1993) stellte die Hypothese auf, dass durch EMF-Einwirkung die Melatoninproduktion in der Zirbeldrüse beeinträchtigt wird. Eine weitere experimentell gut bestätigte Noxe, die zur Beeinträchtigung der Melatoninsekretion führt und indirekt mit der Einwirkung elektrischer Energie zusammenhängt, beruht auf der Exposition gegenüber Licht des Nachts. Bereits eine geringe Leuchtdichte von 200 Lux kann, in der Nacht appliziert, den zirkulierenden Melatoninspiegel reduzieren. Diese Suppression ist dosisabhängig bis zu einem Maximaleffekt bei ca. 3000 Lux (Reiter 1985; McIntyre et al. 1989). Dabei soll der Blauanteil des Lampenlichts besonders suppressiv wirken. Alpert et al. (2009) stellten die Hypothese auf, dass der Einsatz von Spektrum-optimierten Leuchtkörpern das Krebsrisiko verringern könnte.

■ **Tab. 2.1** Magnetische Flussdichten, die beim Betrieb elektrischer Geräte im häuslichen Umfeld auftreten (50 Hz Wechselstrom in μT). (Nach Bernhardt 1999)

Gerät	Flussdichte bei Abstand 3 cm	Flussdichte bei Abstand 30 cm
Tischlampe (60 W)	0,1–0,2	<0,01
Personalcomputer	0,3–3	0,01
Kaffeemaschine	1–2	0,1–0,2
Wasserkocher (1 KW)	5–7	0,08
Radio	16–56	1
Bügeleisen	8–30	0,12–0,3
Trockenrasierer	15–1500	0,08–9
Kleintransformator (Netzgerät)	135–150	06–1,1
Uhr	300	2,25
Bohrmaschine	300–800	2–3,5
Dosenöffner	1000–2000	3,5–30

Diverse experimentelle und einige humanbiologische bzw. epidemiologische Hinweise (Nacht- und Schichtarbeit) für die Melatoninhypothese liegen vor (Liburdy et al. 1993; Löscher et al. 1994; Stevens u. Davis 1996; Preston-Martin 1996; Schernhammer u. Schulmeister 2004; Srinivasan et al. 2008).

2.2.2 Kanzerogenese durch elektromagnetische Feldexposition

Die mögliche Induktion von Langzeit- und Spätfolgen durch niederfrequente EMF einer Stärke, unterhalb derer akute biologische Effekte ausgelöst werden, ist wissenschaftlich umstritten. Obwohl es epidemiologische Hinweise auf derartige z. B. kanzerogene bzw. leukämogene Effekte bei Kindern gibt, fehlt noch ein allgemein akzeptiertes pathophysiologisches Konzept.

Unsere Arbeitsgruppe befasst sich mit der Modulation der Melatonin- und Östrogenrezeptorsignaltransduktion in Brustkrebszellen durch die Einwirkung niederfrequenter EMF (Hanf 2002b). So konnten wir durch geeignete experimentelle EMF-Exposition die Wirksamkeit von Tamoxifen in kultivierten Mammakarzinomzellen herabsetzen (Girgert et al. 2005). Als Wirkmechanismus konnte die differenzielle Expression von Östrogenrezeptor-Kofaktoren ermittelt werden: Kofaktoren wurden verstärkt, Korepressoren vermindert exprimiert. In Summa resultierte eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Tamoxifen (Girgert et al. 2008).

Als neueste Erkenntnis mit direktem Bezug zur Melatoninhypothese konnten wir nachweisen, dass die 48-stündige Einwirkung eines Magnetwechselfeldes mit umweltrelevanter Flussdichte auf molekularer Ebene die antiöstrogene Wirkung von Melatonin in MCF-7-Zellen fast vollständig blockiert (Girgert et al. 2009a). Letztlich konnten wir eine Erhöhung der Genexpression von U-PA und PAI-1 (► Kap. 10.4.2) unter EMF-Einwirkung feststellen, dies wird als In-vitro-Hinweis dafür gewertet, dass die EMF-Exposition zu einer Förderung des metastatischen Potenzials von Mammakarzinomen führen kann (Girgert et al. 2009b).

Während ein Beweis für eine kanzerogene Langzeitwirkung niederfrequenter EMF-Exposition fehlt (Feychting u. Forssen 2006), haben doch verschiedene andere Studien die Befürchtung nahe gelegt, dass eine EMF-Exposition das (Brust-)Krebsrisiko erhöhen könnte. So fanden McElroy et al. (2007) in einer großen Fall-Kontroll-Studie mit 6200 erkrankten und beruflich mehr oder minder EMF-exponierten Frauen einen Trend zur

dosisabhängigen Erhöhung des Risikos, an einem Mammakarzinom zu erkranken. Beniashvili et al. (2005) konnten in einer retrospektiven Kohortenstudie ein signifikant erhöhtes Risiko für ältere Frauen mit einer erhöhten EMF-Exposition nachweisen. Dabei resultierte der größte Anteil der Exposition von einer intensiven Nutzung des PC über mehr als 3 h pro Tag.

2.2.3 Vorsorgemöglichkeiten

Wenn einerseits die Unbedenklichkeit elektromagnetischer Felder angezweifelt wird, andererseits aber durchgehend homogene Beweise für eine pathogene Wirkung beim Menschen fehlen, bleibt nur die Befolgung einiger Vorsorgeregeln, um die persönliche Feldexposition mit vertretbarem Aufwand zu minimieren. Während elektrische Felder relativ leicht abgeschirmt werden können, ist dies bei Magnetfeldern im häuslichen Umfeld praktisch nicht möglich. Es bleibt daher nur die Einhaltung von **Mindestabständen** zu stromdurchflossenen Leitern. Da an der Oberfläche von elektrischen Hausgeräten z. T. erhebliche Magnetfelder auftreten, gilt die Empfehlung, einen Abstand von mindestens ca. 30 cm einzuhalten, da in dieser Entfernung die Magnetfeldflussdichte bereits deutlich geringer ist.

Tipp

In der 26. Verordnung zur Durchführung des Bundes-Immissionsschutzgesetzes (Verordnung über elektromagnetische Felder, 26. BImSchV) sind Grenzwerte zum Schutz der Bevölkerung vor gesundheitlichen Gefahren durch elektrische, magnetische und elektromagnetische Felder von Niederfrequenz- und Hochfrequenzanlagen festgelegt. Diese Informationen sind im Internet abrufbar unter <http://www.bfs.de/elektro/nff/recht.html>.

2.3 Genussgifte

Genussgifte zählen nicht zu den Umweltfaktoren im engeren Sinne, jedoch entspricht es dem ganzheitlichen Ansatz der Umweltmedizin, diese Faktoren mit einzubeziehen. Alkohol- und Tabakkonsum besitzen in unserer Gesellschaft eine so lange bestehende Tradition, dass in Abhängigkeit vom sozialen Umfeld die Exposition gegenüber Alkohol und Nikotin praktisch unvermeidbar erscheint und damit einem klassischen Umweltfaktor gleichkommt. Dies trifft insbesondere für die Exposition gegenüber Tabakrauch durch passives Rauchen zu.

2.3.1 Alkohol

! Cave

Diverse epidemiologische Studien legen einen Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und einem moderat erhöhten Brustkrebsrisiko nahe. Untersuchungen dazu liegen aus den verschiedensten Regionen der Welt vor. Auffällig ist dabei, dass bereits geringe konsumierte Mengen (z. B. >4 g/Tag) einen Anstieg des relativen Risikos bewirken.

Im Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Brustkrebsrisiko spielt der Östrogen- bzw. Progesteronrezeptorstatus eine besonders wichtige Rolle. So zeigt die Iowa Women's Health Study für ER/PR-negative Tumoren eine Erhöhung des relativen Risikos auf 2,6 bei einem Konsum von >4 g/Tag (Gapstur et al. 1995). Höhere Dosen (>3–4 Gläser) sind mit einem erhöhten Risiko (Odd-Ratio [OR] 3,01; Confidence Interval [CI] 1,14–7,95) belastet (Katsouyanni et al. 1994). Dabei scheint die Art des alkoholischen Getränks auch eine gewisse Rolle zu spielen: Biertrinkerinnen waren mit einem signifikanten Risiko behaftet, andere alkoholische Getränke wiesen in dieser Studie kein Risiko auf. Dabei ist zu beachten, dass Hopfenextrakte Phytoöstrogene enthalten. Aus Italien stammen Daten von 1989, die bei einer täglichen Aufnahme von 10–30 g reinen Alkohols ein relatives Risiko von 1,3–1,4 belegen (La Vecchia et al. 1989). Allerdings wird die Mengenangabe oft geschätzt bzw. von den Probanden angegeben, aber nicht gemessen oder anhand biologischer Parameter (z. B. Gamma-GT) validiert.

Es darf also als gesichert angesehen werden, dass ein regelmäßiger Alkoholkonsum in mittleren bis höheren Dosen zu einer Erhöhung des relativen Risikos führt. Bislang galt es aber als rein spekulativ, ob eine Übertragung der Daten aus der Primärprävention auf die Sekundärprävention nach Brustkrebsdiagnose zulässig sei. Knight et al. (2009) stellten in der Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology Study (1985–2001) fest, dass eine Anamnese eines regelmäßigen Alkoholkonsums ein erhöhtes Risiko (RR 1,3) für einen kontralateralen Zweitumor darstellte. Dieses Risiko war dosisabhängig.

Tipp

Frauen, die aufgrund ihrer Anamnese ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko haben, sollten sich nach Möglichkeit eines regelmäßigen Alkoholkonsums enthalten. Zusätzlich könnte eine ausreichende oder hochnormale Versorgung mit Folsäure (>500 µg/Tag) zu einer Normalisierung des Risikos führen (Bailey 2003).

2.3.2 Zigarettenrauchen

Einfluss auf den Östrogenhaushalt

Während frühere Arbeiten zu dem Schluss kamen, dass Raucherinnen ein gegenüber Nichtraucherinnen erniedrigtes Brustkrebsrisiko haben, kommen neueste Untersuchungen zu anderen Ergebnissen. Die Überlegung, dass Rauchen quasi einen Schutz gegen das Auftreten des Mammakarzinoms darstellen könnte, geht auf Untersuchungen zurück, die zeigten, dass der Östrogenspiegel bei Raucherinnen niedriger ist als bei Nichtraucherinnen. So tritt bei Raucherinnen die Menopause durchschnittlich früher ein als bei Nichtraucherinnen. Dies ist am ehesten auf eine direkte ovotoxische Wirkung der Tabakrauchbestandteile zurückzuführen. Damit gehen niedrigere zirkulierende endogene Hormonkonzentrationen einher. Diese Überlegungen haben aber stets außer Acht gelassen, dass dieselben Tabakrauchbestandteile, die für eine Erniedrigung der Östrogenspiegel verantwortlich sind, potente Tumorpromotoren, z. T. komplette Kanzerogene darstellen.

Morabia et al. (1996) führten in der Schweiz eine Fall-Kontroll-Studie zum Einfluss von passiver oder aktiver Tabakrauchexposition auf die Häufigkeit des Mammakarzinoms durch. Aktive Raucherinnen hatten ein relatives Risiko von 2,2 (CI: 1,0–4,4) bei einer durchschnittlichen Lebenszeitkonsumation von 1–9 Zigaretten/Tag, von 2,7 (CI: 1,4–5,4) bei 10–19 Zigaretten/Tag und von 4,6 (CI: 2,2–9,7) bei 30 oder mehr Zigaretten pro Tag. Passive Raucherinnen, die durchschnittlich über 25 Jahre täglich 2 Stunden Zigarettenrauch ausgesetzt waren, hatten ebenfalls ein erhöhtes relatives Risiko von 3,2 (CI: 1,6–6,3). Diese Studie ist von besonderer Bedeutung, da sie eine aus toxikologischer Sicht plausible Dosis-Wirkungs-Beziehung erkennen lässt.

Eine dänische Studie (Bennicke et al. 1995) mit einem anderen Design fand bei Raucherinnen nach einem Nikotinabusus von 30 oder mehr Jahren ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko (OR 1,6, CI: 1,1–2,3). Croghan et al. (2009) untersuchten im Kollektiv der Mayo-Klinik anamnestische Daten auf ihre Bedeutung für die Diagnose des Brustkrebses. Es fand sich als signifikanter Prädiktor eine Vorgeschichte des aktiven Zigarettenrauchens, wobei sich ein relatives Risiko von 1,25 ergab. Allerdings gibt es auch widersprechende Ergebnisse. Braga et al. (1996) konnten in einer großen Fall-Kontroll-Studie in Italien keine praktisch relevante Assoziation zum Zigarettenkonsum feststellen. Knight et al. (2009) konnten bei Patientinnen keinen Einfluss auf die Häufigkeit eines kontralateralen Zweittumors nachweisen.

Solche widersprüchlichen Ergebnisse zeigen die Probleme der Interpretation epidemiologischer Studien auf.

Deshalb ist es erforderlich, vermeintliche kausale Zusammenhänge aus epidemiologischen Studien auf ihre biologische Plausibilität hin zu überprüfen und nach experimentellen Bestätigungen oder Gegenargumenten zu suchen.

Einfluss der polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe

Viele polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) sind als native Chemikalien nicht krebserregend, werden aber im Fremdstoffwechsel des Körpers »metabolisch aktiviert« und in einem zweiten Schritt konjugiert und ausgeschieden. Dabei ist die Regulation der beiden zeitlich bzw. funktionell hintereinander geschalteten Schritte kritisch: Kommt es nicht zur raschen, äquimolaren Weiterverarbeitung der metabolisch aktivierten Zwischenprodukte, können diese als ultimale Karzinogene eine Erbgutschädigung bewirken, die z. B. durch die Messung von DNA-Addukten mittels der ³²P-postlabeling-Methode nachgewiesen werden kann.

Li et al. (1996) haben derartige Addukte in Probeexzidaten gemessen. Während aromatische DNA-Addukte in allen Geweben nachgewiesen werden konnten, waren die totalen Adduktkonzentrationen bei Mammakarzinompatientinnen signifikant erhöht. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass PAK, die in hoher Konzentration im Zigarettenrauch vorkommen, eine Rolle in der Mammakarzinogenese spielen. Ambrosone et al. (1995) untersuchten die Aktivität von **Cytochrom P 450 IA1** (ein aktivierendes Phase-I-Enzymsystem) und Glutathion-S-Transferase (ein entgiftendes Phase-II-Enzymsystem) bei Frauen mit postmenopausalem Brustkrebs. Ein erhöhtes Risiko konnte mit Veränderungen der Cytochrom-P450IA1-Aktivität, die mit einem erhöhten mutagenen Potenzial der Produkte vergesellschaftet sind, assoziiert werden. Dies war insbesondere bei Raucherinnen mit ihrem höheren Substratangebot für Cytochrom P 450 IA1 der Fall. So bestätigen Li et al. (2004) das leicht erhöhte Risiko für langjährige Raucherinnen mit bestimmten CYP1A1-Polymorphismen. Bestimmte Polymorphismen bei fremdstoffmetabolisierenden Enzymen, die für die Entgiftung von kanzerogenen aromatischen Aminen, die ebenfalls im Zigarettenrauch vorkommen, verantwortlich sind, wie die **N-Acetyltransferase 2** (NAT2), gehen in ähnlicher Weise mit einem erhöhten Risiko einher. Ambrosone et al. (1996) fanden in einer Fall-Kontroll-Studie bei stark rauchenden sog. langsamen Azetyliererinnen ein in etwa vierfach erhöhtes relatives Risiko.

➤ **PAK als Brustkanzerogene sind aus anderen Quellen natürlich nicht anders einzuschätzen. Bei jeder**

(unvollständigen) Verbrennung organischen Materials entstehen PAK, denen wir meist unwissentlich ausgesetzt sind: beim sommerlichen Grillpicknick (Hanf u. Gonder 2005) genauso wie beim Einatmen von Autoabgasen. Die für das Individuum am leichtesten regulierbare Expositionsquelle stellt aber das Tabakrauchen dar.

Kuhmilchkonsum und Brustkrebsrisiko

Aufgrund epidemiologischer Studien zur Assoziation von Kuhmilchkonsum und erhöhtem Brustkrebsrisiko wurde die Hypothese aufgestellt, dass erhöhte **Steroidkonzentrationen** in Kuhmilchprodukten einen Risikofaktor für die Entwicklung des Mammakarzinoms darstellen könnten.

Die vordergründige Argumentation, dass die Menschen seit ca. 2000 Jahren regelmäßig Kuhmilch konsumieren, ohne dass dies einen offensichtlichen Schaden ausgelöst hätte, erscheint dabei nicht stichhaltig. Ganmaa und Sato wiesen 2005 darauf hin, dass sich die Kuhmilchproduktion und damit die Zusammensetzung der Kuhmilch in den letzten 100 Jahren erheblich verändert hat: In der modernen Milchproduktion werden trächtige Kühe durch Kraftfutter in die Lage versetzt, praktisch während der gesamten Tragzeit einschließlich der letzten Monate Milch zu geben, wenn die endogenen Östrogenspiegel im Blut der Kühe und damit auch in der Kuhmilch sehr stark ansteigen.

Die Autoren korrelierten die Inzidenzraten von Mamma-, Ovarial- und Korpuskarzinomen mit den Ernährungsgewohnheiten in 40 Ländern. Dabei zeigte eine stufenweise Regressionsanalyse, dass der Fleischkonsum in besonders starker Weise mit der Inzidenz des Brustkrebses assoziiert war. Milchkonsum korrelierte im Westen mit der Ovarialkarzinominzidenz. Ganmaa et al. wiesen 2001 daraufhin, dass Milch- und Milchprodukte die Hauptquelle für tierische Östrogene darstellen. Auf diesem Wege werden 60–70 % der tierischen Östrogene konsumiert. Dabei variieren die Östrogengehalte in verschiedenen Milchprodukten erheblich.

Farlow et al. (2009) bestimmten freie und konjugierte Östrogenmetabolite in verschiedenen kommerziell erhältlichen Milchsorten. Diese wiesen große Mengen von Östrogenmetaboliten auf. Dabei unterschieden sich voll- und teilentrahmte sowie Buttermilch z. T. erheblich im Steroidgehalt. Die Autoren werteten einen relativ hohen Anteil von Katechol-Östrogenen als Beleg für die Theorie, dass erhöhter Milchkonsum über die Aufnahme von tierischen Östrogenmetaboliten einen Risikofaktor für die Krebsentwicklung darstellen könnte.

Es gibt auch widersprechende epidemiologische Daten: In einer prospektiven Kohortenstudie unter fast

50.000 Norwegerinnen (Hjartåker et al. 2001) wurden die Assoziationen von Milchkonsum in der Kindheit und während des Erwachsenenlebens mit der Brustkrebsinzidenz untersucht. Während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 6,2 Jahren wurden in der Kohorte 317 Mammakarzinome neu entdeckt. Es fand sich eine signifikante negative Assoziation zwischen einer Milchaufnahme in der Kindheit und einem Auftreten von Brustkrebs zwischen 34 und 39 Jahren, die für Frauen zwischen 40 und 49 Jahren allerdings nicht mehr bestand. Eine Milchaufnahme im Erwachsenenleben war ebenfalls negativ mit der Brustkrebsinzidenz korreliert, wobei das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde. Frauen, die mehr als 3 Gläser Milch pro Tag tranken, hatten eine 44% niedrigere Inzidenzrate als Frauen, die keine Milch konsumierten. Wurden die Angaben zum Milchkonsum in der Kindheit und im Erwachsenenleben kombiniert, zeigte sich ein signifikanter negativer Trend zugunsten einer niedrigeren Inzidenzrate mit steigender Milchkonsumierung.

Moorman und Terry (2004) publizierten einen Review der bis dahin publizierten Literatur. Sie führten aus, dass Milch- und Milchprodukte eine heterogene Gruppe von Nahrungsmitteln darstellen, die möglicherweise das Risiko für Brustkrebs beeinflussen können. Einige Milchprodukte wie Vollmilch und manche Käsesorten haben einen relativ hohen Anteil an **gesättigten Fettsäuren**, die eventuell das Brustkrebsrisiko erhöhen könnten. Darüber hinaus können Milchprodukte mit **Pestiziden** kontaminiert sein, die wiederum ein eigenes karzinogenes Potenzial aufweisen. Natürlicherseits sind in Milch **Hormone** und **Wachstumsfaktoren** wie z. B. »insulin like growth faktor 1« enthalten, für die promovierende Eigenschaften bei Brustkrebszellen nachgewiesen wurden. Andererseits sollen die Spurenelemente Kalzium und Vitamin D in Milch- und Milchprodukten das Brustkrebsrisiko möglicherweise senken. In den meisten berücksichtigten Studien konnte kein durchgehendes Muster für eine erhöhte oder erniedrigte Brustkrebswahrscheinlichkeit festgestellt werden. Moorman und Terry folgerten, dass die verfügbare epidemiologische Literatur keinen starken Hinweis für eine Assoziation zwischen dem Milchkonsum und einem späteren Brustkrebsrisiko aufweist.

Boyd et al. (2003) führten eine Meta-Analyse der verfügbaren Literatur bis 2003 durch. Sie untersuchten, ob es einen Zusammenhang zwischen der alimentären Fettaufnahme und einem Brustkrebsrisiko geben könnte. Individuelle Studien hatten ein widersprüchliches Bild ergeben. In der Meta-Analyse zeigte sich für Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien ein signifikant erhöhtes Risiko (RR 1,11–1,14), wenn die höchste mit der niedrigsten Fettaufnahme verglichen wurde.

! Cave

Zusammenfassend bestand neben der Gesamtfettaufnahme auch für die Aufnahme von gesättigten Fettsäuren und für die Fleischaufnahme eine positive Assoziation mit steigender Aufnahmemenge und einem erhöhten Risiko für Brustkrebs.

Die gesamte Evidenzlage bezüglich einer Risikoerhöhung für Brustkrebs durch den Konsum von Kuhmilch und Kuhmilchprodukten ist unübersichtlich und zum Teil widersprüchlich. Gründe für diese Widersprüche mag u. a. der variierende Expositionszeitpunkt sein. Dabei scheint eine Exposition im Kindesalter prinzipiell nicht vergleichbar mit einer Exposition im Erwachsenenalter. Es bleibt festzuhalten, dass Veränderungen in der Tierproduktion zu einem erhöhten alimentären Eintrag tierischer Steroidmetaboliten geführt haben.

Tipp

Mit Hinblick auf bioakkumulierte lipophile Kontaminanten empfiehlt es sich unter Vorsorgegesichtspunkten, von Vollmilchprodukten auf teilentrahmte Produkte auszuweichen. Offenbar besteht bezüglich der Risikoabschätzung von Kuh- und Kuhmilchprodukten bezüglich des Brustkrebses und anderer steroidabhängiger Karzinomerkrankungen weiterer Forschungsbedarf.

2.4 Substanzen mit endokriner Wirkung

2.4.1 Xenoöstrogene

Bis heute ist für ca. 100 anthropogene Chemikalien, darunter zahlreiche Pestizide und einige in großen Mengen verwendete Industriechemikalien, eine östrogenartige Wirkung in vitro und z. T. auch in vivo nachgewiesen (Sonnenschein u. Soto 1998); Hanf u. Körner 1999; Schlumpf, Cotton et al. 2001). Diese Substanzen unterscheiden sich in ihren chemischen Strukturen stark. Eine gemeinsame spezifische chemische Substruktur, die für die östrogene Wirkung verantwortlich ist, wurde bisher nicht entdeckt. Die Erkennung östrogenen Eigenschaften hängt deshalb weitgehend von einer empirischen Testung ab. Da bis heute eine umfassende systematische Untersuchung von Substanzen auf östrogene (und andere hormonartige) Wirkungen nicht durchgeführt wurde, muss davon ausgegangen werden, dass es noch weitere Verbindungen mit bislang unerkannter östrogenen Wirkung gibt. In die Gesamtbilanz sind allerdings auch solche Chemikalien einzuschließen, die als Xenoantiöstrogene

einen möglichen protektiven Effekt auf die Brustdrüse ausüben, wie dies für die polychlorierten Dioxine und Furane der Fall zu sein scheint (Hanf 2002a).

Im Folgenden sind Chemikalien (mit ihrem wichtigsten Verwendungszweck bzw. Quelle) genannt, deren Östrogenrezeptor(ER)-vermittelte östrogenartige Wirkung sowohl in vitro als auch in vivo nachgewiesen wurde:

- Bisphenol A und andere Bisphenole (Monomere für Epoxidharze und Polycarbonate)
- 4-Nonylphenol, 4-t-Octylphenol, 4-t-Butylphenol (Transformation der nichtionischen Tenside APEO in Kläranlagen, APEO werden in Reinigungsmitteln im industriellen Bereich eingesetzt)
- 4-Nonylphenolmono- und -diethoxylat, 4-Nonylphenoxycarbonsäure (Transformation des nichtionischen Tensids NPEO; Verwendung s. APEO)
- Polychlorierte Biphenyle (PCB), ortho-substituierte (Hydraulik- und Transformatoröle, Weichmacher in Dichtungsmassen und Kunststoffen, Flamm-schutzmittel in Anstrichen)
- O,p'-DDT, o,p'-DDE, Methoxychlor, Kepon (Chlordecon), β -Hexachlorcyclohexan (β -HCH), Endosulfan (alles Insektizide)
- Di-n-butylphthalat (Weichmacher)
- Phenolrot (pH-Indikator)
- Hydroxylierte Triphenylmethan- und Triphenylethanderivate (Farbstoffe, pH-Indikator)

Für zahlreiche weitere Chemikalien wurde eine östrogenartige Wirkung in vitro nachgewiesen. Darunter befinden sich weitere Organochlorinsektizide und -metabolite wie Dieldrin, Toxaphen, cis- und trans-Nonachlor, α - und γ -HCH, o,p'- und p,p'-DDD.

Eigene Proliferationsexperimente mit östrogensensitiven menschlichen Brustkrebszellen sowie Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen zeigen, dass sich bei Gemischen östrogenartiger Substanzen die Wirkung der einzelnen Komponenten addiert (Körner et al. 1999; Soto et al. 1994, 1995). Alle bisher bekannten östrogenartigen Chemikalien zeigten in den verschiedenen Testsystemen eine Potenz, die im Vergleich zu 17 β -Östradiol (E2) 4-6 Größenordnungen schwächer war. Trotz dieser geringen Wirkstärke der einzelnen Substanzen besteht der begründete Verdacht, dass die Vielzahl strukturell z. T. völlig verschiedener Chemikalien(gruppen) einen unregulierten östrogenen Wirkungsdruck ausüben, der im Verhältnis zur physiologischen östrogenen Wirkstärke nicht als irrelevant erachtet werden kann.

Für natürliche und verschiedene synthetische steroidale Östrogene ist bekannt, dass sie durch Bindung an z. T. hochspezifische **Trägerproteine** (»steroid hormone

binding globulin«, SHBG) nur zu einem ganz geringen Anteil frei, d. h. biologisch verfügbar vorliegen.

Für verschiedene Xenoöstrogene wurde hingegen festgestellt, dass sie nur relativ schlecht an Albumin und spezifische Bindungsproteine (z. B. SHBG, α -Fetoprotein) gebunden werden. Aus der geringen Eiweißbindung der Xenoöstrogene resultieren eine geringe Inaktivierung und eine mangelnde Kompartimentbeschränkung (z. B. bei der Plazentapassage).

Folglich wird die In-vivo-Wirksamkeit der Xenoöstrogene im Vergleich zu Östradiol unterschätzt, wenn In-vitro-Experimente mit nur geringem Serumzusatz als Vergleichsbasis herangezogen werden. So erwies sich Bisphenol-A in vivo als 500-mal stärker östrogenartig wirksam als aus In-vitro-Bestimmungen der relativen Östrogenrezeptorbindungsaffinität im Vergleich zu Östradiol abgeleitet wurde (Nagel et al. 1997, 1999).

2.4.2 Xenoantiandrogene

Für einige nichtsteroidale Chemikalien wurde eine durch den Androgenrezeptor(AR)-vermittelte antiandrogenartige Wirkung gezeigt. Bedeutsam dürfte der in vivo nachgewiesene Effekt von **p,p'-DDE**, dem primären Transformationsprodukt von p,p'-DDT, sein (Kelce et al. 1995), denn diese Substanz ist in der Umwelt persistenter und in Organismen stärker bioakkumulierbar als die Ausgangssubstanz selbst. Weiterhin wurden antiandrogenartige Wirkungen in vitro und in vivo für das **Herbizid** Linuron (Cook et al. 1993) sowie für die **Fungizide** Vinclozolin, Procymidon und Prochloraz (Gray et al. 1994; Fail et al. 1995; Vinggaard et al. 2002; Körner et al. 2004) gezeigt.

Für mehrere, insbesondere schwache Xenoöstrogene konnten auch antiöstrogene Wirkungen nachgewiesen werden. Für einige andere Chemikalien wurde gezeigt, dass sie auf nicht rezeptorvermittelte Weise das Sexualhormonsystem beeinflussen können. Da insbesondere während der Reproduktion Störungen des normalen Ablaufs durch diese Xenohormone beobachtet wurden, fasst man die chemisch sehr heterogene Gruppe der hormonartig oder antihormonartig wirkenden Substanzen auch unter dem Begriff »**endokrine Disruptoren**« oder »**hormonell aktive Agenzien**« (HAA) zusammen.

2.4.3 HAA als Faktoren in der Genese des Mammakarzinoms

Für die Brustdrüse sind die Östrogene die wichtigsten Tumorpromotoren. So beträgt die Inzidenz des Mammakarzinoms bei Frauen, die niemals eine ovarielle Ös-

trogenproduktion hatten, lediglich 1% von derjenigen von Frauen mit intakten Ovarien. Der primäre Effekt eines Östrogens besteht in der Proliferationssteigerung östrogensensitiver Gewebe und wird über die Bindung an den intrazytoplasmatischen Östrogenrezeptor (ER) vermittelt.

Wie in ► Abschn. 2.4.1 ausgeführt, sind aber nicht nur endogene und pharmazeutisch erzeugte Steroide in der Lage, sich an den ER zu binden, sondern auch verschiedene nichtsteroidale Verbindungen können auf unerwünschte Weise nachweislich diesen Effekt auslösen und sich damit wie Östrogene (und/oder Antiöstrogene) verhalten.

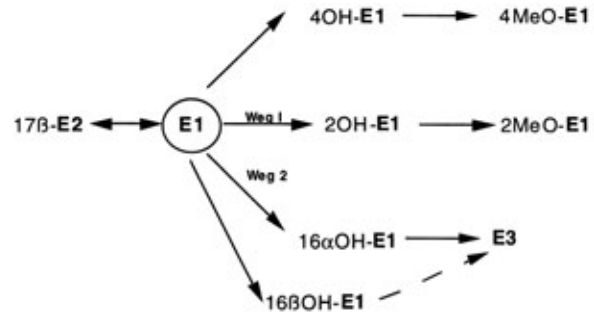
Da für einige Xenoöstrogene, z. B. *o,p'*-DDT, eine östrogenartige, tumorpromovierende Wirkung in der Mamma von Tieren als bewiesen angesehen werden darf, ist anzunehmen, dass für den Menschen Ähnliches gelten könnte. 1993 wurde erstmals die Hypothese aufgestellt, dass ein beträchtlicher Anteil der Brustkrebsfälle mit der Exposition gegenüber persistenten, östrogenähnlich wirkenden Umweltchemikalien zusammenhängen könnte. Auch wenn bis jetzt schlüssige Beweise für diese Hypothese fehlen und nicht wenige Studien zu diesem brisanten Thema ohne Nachweis einer Risikoerhöhung abgeschlossen wurden, so deuten für einige Organochlorinsektizide epidemiologische und experimentelle Hinweise auf einen solchen Zusammenhang hin.

2.4.4 Mammakarzinogene Wirkungsmechanismen der Xenoöstrogene

Es kommen mehrere Wirkungsmechanismen in Betracht, wobei eine Substanz über mehrere dieser Mechanismen wirken kann. Da sich die Xenoöstrogene prinzipiell den steroidalen Östrogenrezeptorliganden ähnlich verhalten, wird in diesem Zusammenhang auf die Erkenntnisse von Emons verwiesen (► Kap. 3). Folgende Mechanismen kommen in Betracht:

- Eigentlicher östrogenartiger, ER-vermittelter Mechanismus: Zellproliferation, Tumorpromotion
- Beeinflussung des endogenen Steroidmetabolismus (■ Abb. 2.1): Adduktbildung (16 α OH-E1-Weg)
- Direkte DNA-Schädigung durch substanzeigene Genotoxizität
- Verschiedene »supportive« Mechanismen: Angiogenese, Immuntoxizität

Insbesondere der sich entwickelnde Embryo ist hormonellen Dysregulationen gegenüber sehr empfindlich. Eine pränatale Exposition der Brustdrüsenzellen gegenüber ungewöhnlich hohen Konzentrationen von (steroidal-



■ **Abb. 2.1** Metabolismus des 17- β -Östradiols (17- β -E2). E1 Östron; 2OH-E1 2-Hydroxyöstron; 2MeO-E1 2-Methoxyöstron; 16 α OH-E1 16- α -Hydroxyöstron; 16 β OH-E1 16- β -Hydroxyöstron; E3 Östriol

Östrogenen könnte auf eine spätere maligne Entartung vorbereiten (primen) (Davis u. Bradlow 1995). Analog könnten auch Xenoöstrogene eine ähnliche Wirkung entfalten. Zumindest die stark lipophilen Substanzen sind für den sich entwickelnden Feten bioverfügbar.

Eine derartige primende Wirkung konnten Birnbaum und Fenton (2003) für die hormonell aktiven Umweltsubstanzen **Atrazin** und **2,3,7,8-TCDD** nachweisen. Zuletzt konnten Jenkins et al. (2007) zeigen, dass das Timing einer Schadstoffeinwirkung von besonderer Bedeutung ist: 2,3,7,8-TCDD ist an sich eine antiöstrogen wirksame Substanz und führt postpuberal appliziert nicht zu einer erhöhten Mammakarzinominzidenz. Eine pränatale Einwirkung führt im Tiermodell aber zu einer postpubertalen erhöhten Empfindlichkeit gegenüber der Induktion von Mammakarzinomen durch Dimethylbenz[a]anthracen (DMBA). Eine pathogenetische Rolle dürfte die Downregulation der Superoxid-Dismutase 1 spielen, die mit einer reduzierten Resistenz gegenüber intermediärer Radikalbildung im späteren Leben einhergeht.

Xenoantiandrogene. Der antiproliferative und damit tumorprotektive Effekt der körpereigenen Androgene auf das Brustdrüsengewebe wird möglicherweise durch Chemikalien, die an den AR binden und diesen blockieren, abgeschwächt, sodass im Endeffekt schließlich eine durch Xenoantiandrogene ausgelöste Tumorpromotion resultieren könnte.

2.4.5 Epidemiologische Studien mit Fremdstoffanalytik im Serum

Es gibt diverse epidemiologische Untersuchungen, die Aussagen zum Zusammenhang von (xenoöstrogenartig wirkenden) Fremdstoffen und Mammakarzinomen erbrachten. Manche dieser Ergebnisse waren positiv,

andere negativ. Es stellt sich aber die Frage, ob eine Fremdstoffeinwirkung auf den sich entwickelnden Körper nicht viel bedeutsamer ist als im späteren Erwachsenenleben.

Möglicherweise kommt die Probenahme zur Bestimmung der Fremdstoffkonzentrationen im Erwachsenenalter viel zu spät, wenn eine pränatale oder frühkindliche Exposition die Weichen in Richtung erhöhter Brustkrebsempfindlichkeit stellt (Jenkins et al. 2007). Zum Zeitpunkt des Erkrankungsausbruches können die Substanzspiegel im Blut bereits wieder auf unauffällige Werte abgefallen sein. Spiegelbestimmungen pränatal sind praktisch unmöglich, bei Kindern ethisch problematisch. Möglicherweise bietet die Analytik im Brustgewebe einen besseren Einblick in das Geschehen.

2.4.6 Epidemiologische Studien mit Fremdstoffanalytik im Brustgewebe

Da sich die bisher besprochenen persistenten chlororganischen Chemikalien im Fettgewebe stark anreichern und das östrogensensitive Brustdrüsengewebe in einem der größten Körperfettdepots der Frau liegt, über dessen Zusammensetzung das Blutfett nur eine indirekte Aussage macht, ist es von besonderem Interesse, Brustfett und Brustdrüsengewebe in Zusammenhang mit dem Auftreten eines Mammakarzinoms zu untersuchen.

Wassermann et al. (1976) fanden eine deutliche Anreicherung von o,p'-DDT, seines Metaboliten o,p'-DDE sowie der Gesamtmenge der PCB im Mammakarzinomgewebe von Verstorbenen im Vergleich zu benachbartem gesunden Brustdrüsen- und Brustfettgewebe. Darüber hinaus war die Metabolisierung von o,p'-DDT zu o,p'-DDE im Tumorgewebe geringer als im gesunden Nachbargewebe.

Falck et al. (1992) fanden im Brustfettgewebe von 20 Frauen mit malignen Mammatumoren eine statistisch signifikante Erhöhung der Konzentrationen von PCB (Summe) und von p,p'-DDE um durchschnittlich 50–60% gegenüber dem Brustfettgewebe von 20 Frauen mit benignen Veränderungen. Bei anderen Chlorpestiziden konnte kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden.

Mussalo-Rauhamaa et al. (1990) fanden im Brustfett von 44 Mammakarzinompatientinnen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von 33 Frauen ohne Krebserkrankung signifikant erhöhte Konzentrationen von β -HCH. β -HCH ist das am stärksten bioakkumulierende Hexachlorzyklohexanisomer und zeigt in vitro wie in vivo eine deutliche östrogene Wirkung (► Abschn. 2.4.1). Die Autoren stellten fest, dass β -HCH-Konzentrationen im

Brustfett über 0,1 mg/kg Fett mit einem fast 11-fach erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden sind. Keine signifikante Konzentrationserhöhung fand sich für die PCB sowie p,p'-DDE und einige weitere chlororganische Verbindungen.

Nur eine einzige Arbeit (Dewailly et al. 1994) berücksichtigt bisher die Menge der Östrogenrezeptoren im Brustgewebe. Die Konzentrationen mehrerer östrogenartig wirkender Chlorpestizide und von 10 PCB-Einzelverbindungen (Kongenere) wurden im Brustfettgewebe und Blut von 20 Brustkrebspatientinnen und 17 Frauen mit benignen Brusterkrankungen bestimmt. Die mittleren Konzentrationen im Blut der Frauen mit Brustkrebs waren im Allgemeinen gegenüber der Kontrollgruppe erhöht, wobei lediglich für Hexachlorbenzol (HCB) der Unterschied signifikant war. Im Brustfettgewebe selbst wurde zunächst kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen entdeckt. Nach Einteilung der Brustkrebsfälle in zwei auf die Östradiolrezeptorkonzentration im Zytosol der Tumorzellen bezogene Untergruppen zeigte die Untergruppe mit dem höheren Rezeptorgehalt statistisch signifikant erhöhte Konzentrationen insbesondere von p,p'-DDE (3-fach erhöht) und einigen weiteren Chlororganika.

In einer Würdigung der vorhandenen epidemiologischen Untersuchungen stellt Davidson 1998 fest, dass die bisher beim Menschen erhobenen Daten aufgrund der oben genannten Limitationen kein klares Bild ergeben konnten und dass es unwahrscheinlich erscheint, epidemiologische Studien in einer Größe durchführen zu können, die in der Lage sind, ein begrenztes Risiko durch Organochlorverbindungen auszuschließen.

2.5 Umwelthygienische Maßnahmen

Experimentelle und epidemiologische Daten belegen, dass es für einen Teil der Mammakarzinome eine Assoziation mit verschiedenen Umweltfaktoren gibt. Einige davon sind durch umwelthygienische Maßnahmen beeinflussbar. Es empfiehlt sich also eine 3-fache Strategie:

- Bei ausreichender wissenschaftlicher Evidenzlage muss von professioneller und ggf. staatlicher Seite reguliert werden. In Bezug auf weite Bereiche in der Röntgenstrahlenanwendung ist dies z. B. bereits geschehen.
- Bei unklarer Evidenzlage muss die Forschung weiter vorangetrieben werden.
- In den Bereichen, in denen eine Sicherheit durch die wissenschaftliche Erkenntnis noch nicht gegeben ist, die Evidenzlage aber dergestalt ist, dass ein weiteres Warten auf letztliche Sicherheit nicht vertreten wer-

den kann, muss die Politik entscheiden, ob nicht das Vorsorgeprinzip Vorrang vor z. B. wirtschaftlichen Interessen haben muss.

! Cave

In letztgenannte Gruppe gehört auch die Karzinominduktion durch passives Rauchen. Nicht-raucher müssen in der Öffentlichkeit auch heute noch besser als bisher vor ungewollter Tabakrauchexposition durch regulative Maßnahmen geschützt werden.

Die Exposition gegenüber endokrin aktiven, in der Umwelt persistenten Chemikalien ist für das Individuum praktisch nicht vermeidbar. Wie Untersuchungen zur Dioxinbelastung als Marker für persistente Chlororganika bei Vegetariern und Omnivoren zeigten, ergibt sich durch die vegetarische Ernährungsweise kein signifikanter Schutz vor persistenten, bioakkumulierenden Chemikalien, da bei Vegetariern Milch und Milchprodukte die Hauptbelastungsquelle darstellen. Nur Veganer (völliger Verzicht auf tierische Lebensmittel) wiesen signifikant erniedrigte Dioxinspiegel im Blutfett auf. Diese Ernährungsweise ist aber nicht empfehlenswert, da eine Mangelversorgung insbesondere bei Kindern mit ihrem großen Protein- und Kalziumbedarf droht. Durch eine auch aus ernährungsphysiologischer Sicht empfehlenswerte Begrenzung des Konsums tierischer Fette kann diese Exposition jedoch eingeschränkt werden.

Tipp

Jede Frau kann selbst dazu beitragen, ihr persönliches Mammakarzinomrisiko zu reduzieren. Da wir von einer Chemoprävention noch weit entfernt sind, bleibt nur die Einhaltung einer »vernünftigen« Lebensführung. Dazu gehört der Verzicht auf regelmäßigen Alkoholkonsum, eine gesunde ausgewogene Ernährung mit einem maßvollen Konsum tierischer Fette unter Vermeidung häufigen Verzehr von Geräuchertem oder scharf Gebratenem. Der regelmäßige Verzehr von frischem Gemüse und Salaten stellt eine ausreichende Folsäureversorgung sicher, ggf. sollte supplementiert werden (Hanf u. Gonder 2005). Kanzerogene sollten gemieden werden, wo dies möglich ist. Am leichtesten sind dabei die Kanzerogene im Tabakrauch zu vermeiden. Eine auch nur geringe Senkung der Inzidenz durch umwelthygienische und persönliche Vorsorgemaßnahmen wäre weltweit mit einer großen Zahl geretteter Frauen verbunden. Dies verhindert nicht nur persönliches Leid, sondern führt zusätzlich zu einer bedeutenden finanziellen Entlastung der Gemeinschaft.

Literatur

- Alpert M, Carome E et al. (2009) Nighttime use of special spectacles or light bulbs that block blue light may reduce the risk of cancer. *Med Hypotheses* 73(3): 324–325
- Ambrosone CB, Freudenheim JL, Graham S et al. (1995) Cytochrome P450 1A1 and glutathione S-transferase (M1) genetic polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer-Res* 55(16): 3483–3485
- Ambrosone CB, Freudenheim JL, Graham S et al. (1996) Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 genetic polymorphisms, and breast cancer risk. *JAMA* 276(18): 1494–1501
- Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (1999) Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends. 2. Aufl., Robert-Koch-Institut, Berlin
- Bailey LB (2003) Folate, methyl-related nutrients, alcohol, and the MTHFR 677C→T-polymorphism affect cancer risk: intake recommendations. *J Nutr* 133 (11): 3748–3753
- Bartsch C, Bartsch H, Jain AK, Laaumas KR, Wetterberg L (1981) Urinary melatonin levels in human breast cancer patients. *J Neural Transm* 52: 269–279
- Beniashvili D, Avinoach I, et al. (2005) Household electromagnetic fields and breast cancer in elderly women. *In Vivo* 19(3): 563–566
- Bennicke K, Conrad C, Sabroe S, Sorensen HT (1995) Cigarette smoking and breast cancer. *BMJ* 310 (6992): 1431–1433
- Bernhardt JH (1999) Hochfrequente elektromagnetische Felder einschließlich Mikrowellen. In: Mersch-Sundermann V (Hrsg): Umweltmedizin – Grundlagen der Umweltmedizin, klinische Umweltmedizin, ökologische Medizin. Thieme, Stuttgart New York, S 118–126
- Bertazzi PA, Pesatori AC, Landi MT (1996) Cancer mortality 1976–1991 in the population exposed to 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Organohalogen Compounds* 30: 294–297
- Birnbaum LS, Fenton SE (2003) Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors. *Environ Health Perspect* 111(4): 389–394
- Boyd NF, Stone J, et al. (2003) Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer* 89(9): 1672–1685
- Bradlow HL, Michnovicz JJ, Telang NT, Osborne MP (1991) Diet, oncogenes and tumor viruses as modulators of estrogen metabolism in vivo and in vitro. *Cancer Prev Dec* 16: 35–42
- Bradlow HL, Sepkovic DW, Telang NT, Osborne MP (1995) Indole-3-carbinol. A novel approach to breast cancer prevention. *Ann NY Acad Sci* 768: 180–200
- Bradlow HL, Telang NT, Sepkovic DW, Osborne MP (1996) 2-hydroxyestrone: the 'good' estrogen. *J Endocrinol* 150: 259–265
- Braga C, Negri E, LaVecchia C, Filiberti R, Franceschi S (1996) Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 5(3): 159–164
- Brown NM, Manziolillo PA, Zhang JX, Wang J, Lamartiniere CA (1998) Prenatal TCDD and predisposition to mammary cancer in the rat. *Carcinogenesis* 19(9): 1623–1629
- Calle EE, Frumkin H, Henley SJ, Savitz DA, Thun MJ (2002) Organochlorines and breast cancer risk. *CA Cancer J Clin* 52(5): 301–309
- Cantor KP, Dosemeci M., Brinton LA, Stewart PA (1995) Re: Breast cancer mortality among female electrical workers in the United States. *J Natl Cancer Inst* 87: 227–228
- Caplan LS, Schoenfeld ER, O'Leary E, Leske MC (2000) Breast cancer and electromegnetic fields — a review. *AEP* 10(1): 31–44
- Coogan PF, Aschengrau A (1998) Exposure to power frequency magnetic fields and the risk of breast cancer among female electrical

- workers in the upper Cape Cod incidence study. *Arch Environ Health* 53: 359–367
- Cook JC, Mullin LS, et al. (1993) Investigation of a mechanism for Leydig cell tumorigenesis by linuron in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 119(2): 195–204
- Croghan IT, Pruthi S, et al. (2009) The role of smoking in breast cancer development: an analysis of a Mayo Clinic cohort. *Breast J* 15(5): 489–495
- Davidson NE (1998) Environmental estrogens and breast cancer risk. *Current Opinion in Oncology* 10: 475–478
- Davis DL, Bradlow HL (1995) Can environmental estrogens cause breast cancer? *Scientific American* 95(10): 144–149
- Davis DL, Bradlow HL, Wolff M, Woodruff T, Hoel DG, Anton-Culver H (1993) Medical hypothesis: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environ Health Perspect* 101: 372–376
- Demers PA, Thomas DB, Rosenblatt KA et al. (1991) Occupational exposure to electromagnetic fields and breast cancer in men. *Am J Epidemiol* 134: 340–347
- Dewailly E, Dodin S, Verreault R, Ayotte P, Sauve L, Morin J (1993) High organochlorine body burden in breast cancer women with estrogen receptors. *Organohalogen Compounds* 13: 385–388
- Dunn JF, Nisula B, Rodbard D (1991) Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endo Metab* 53: 58–64
- Emons G, Gründker C, Hanf V (2003) Are estrogens carcinogens? *Gynäkologie* 36(3): 182–189
- Fail PA, Pearce SW, Anderson SA, Tyl RW, Gray E (1995) Endocrine and reproductive toxicity of vinclozolin (vin) in male Long-Evans Hooded rats. *Fund Appl Toxicol* 15293
- Falck F, Ricci A, Wolff MS, Godbold J, Deckers P (1992) Pesticides and polychlorinated biphenyls residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. *Arch Environ Health* 47(2): 143–146
- Farlow DW, Xu X, et al. (2009) Quantitative measurement of endogenous estrogen metabolites, risk-factors for development of breast cancer, in commercial milk products by LC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 877(13): 1327–1334
- Feychting M, Forssen U (2006) Electromagnetic fields and female breast cancer. *Cancer Causes Control* 17(4): 553–558
- Flesch-Janys D, Berger J, Manz A, Nagel S, Ollroge I (1993) Exposure to polychlorinated dibenzo-p-dioxins and -furans and breast cancer mortality in a cohort of female workers of a herbicide producing plant in Hamburg, FRG. *Organohalogen Compounds* 13: 381–384
- Flodstrom S, Hemming H, Warngard L, Ahlborg UG (1990) Promotion of altered hepatic foci development in rat liver, cytochrome P450 enzyme induction and inhibition of cell-cell communication by DDT and some structurally related organohalogen pesticides. *Carcinogenesis* 11(8): 1413–1417
- Gapstur SM, Potter JD, Drinkard C, Folsom AR (1995) Synergistic effect between alcohol and estrogen replacement therapy on risk of breast cancer differs by estrogen/progesterone receptor status in the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 4(4): 313–318
- Girgert R, Schimming H, Körner W, et al. (2005) Induction of tamoxifen resistance in breast cancer cells by ELF electromagnetic fields. *Biochem Biophys Res Commun* 336(4): 1144–1149
- Girgert R, Hanf V, et al. (2009a) Signal transduction of the melatonin receptor MT1 is disrupted in breast cancer cells by electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics*.
- Girgert R, Emons G, et al. (2009b) Exposure of mcf-7 breast cancer cells to electromagnetic fields up-regulates the plasminogen activator system. *Int J Gynecol Cancer* 19(3): 334–338.
- Girgert R, Grundker C, et al. (2008) Electromagnetic fields alter the expression of estrogen receptor cofactors in breast cancer cells. *Bioelectromagnetics* 29(3): 169–176.
- Hanf V, Körner W (1999) Gynäkologie Teil 2: Umweltmedizinische Bedeutung endokriner Disruptoren. In: Beyer A, Eis D (Hrsg.): *Praktische Umweltmedizin — Klinik, Methoden, Arbeitshilfen*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 1–28
- Hanf V (2002a) Mammakarzinom und Umweltfaktoren. In: Kreienberg R et al. (Hrsg.): *Management des Mammakarzinoms*. 2. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg New York Tokio, S 7–32
- Hanf V (2002b) Electromagnetic fields and breast cancer — A review. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 62(1): 22–29
- Hanf V, Gonder U (2005) Nutrition and primary prevention of breast cancer: foods, nutrients and breast cancer risk. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 123(2): 134–149
- Hjartaker A, Laake P, et al. (2001) Childhood and adult milk consumption and risk of premenopausal breast cancer in a cohort of 48,844 women — the Norwegian women and cancer study. *Int J Cancer* 93(6): 888–893
- Hunter DJ, Hankinson SE, Laden F, et al. (1997) Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 337: 1253–1258
- ICRP (1990) Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 60, Annals of the ICRP 21, No. 1–3, Pergamon Press, United Kingdom
- Jenkins S, Rowell C, et al. (2007) Prenatal TCDD exposure predisposes for mammary cancer in rats. *Reprod Toxicol* 23(3): 391–396
- Katsouyanni K, Trichopoulou A, Stuver S et al. (1994) Ethanol and breast cancer: an association that may be both confounded and causal. *Int J Cancer* 58(3): 356–361
- Kelce WR, Stone CR, et al. (1995) Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature* 375(6532): 581–585
- Kelsh MA, Sahl JD (1997) Mortality among a cohort of electric utility workers 1960–1991. *Am J Industr Med* 31: 534–544
- Knight JA, Bernstein L, et al. (2009) Alcohol intake and cigarette smoking and risk of a contralateral breast cancer: The Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology Study. *Am J Epidemiol* 169(8): 962–968
- Kociba RJ, Keyes DG, Beyer JE et al. (1978) Results of a two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats. *Toxic Appl Pharmacol* 46: 279–303
- Körner W, Hanf V, Faust A, Temmen R, Tinneberg H-R, Hagenmaier H (1994) Concentrations and profiles of PCDDs and PCDFs in human mammary carcinoma tissue. *Chemosphere* 29(9-11): 2339–2347
- Körner W, Hanf V, Schuller W, Bartsch H, Kreienberg R, Hagenmaier H (1996) Validation and application of a rapid in vitro assay for assessing the estrogenic potency of halogenated phenolic chemicals. *Organohalogen Compounds* 27: 297–302
- Körner W, Hanf V, Schuller W, Kempter C, Metzger J, Hagenmaier H (1999) Development of the E-screen assay for sensitive quantitative analysis of estrogenic activity in waste water. *Sci Tot Environ* 225: 33–48.
- Körner W, Vinggaard AM, Térouanne B, Ma R, Wieloch C, Schlumpf M, Sultan C, Soto AM (2004) Interlaboratory comparison of four in vitro assays for assessing androgenic and antiandrogenic activity of environmental chemicals. *Environ Health Perspect* 112, 695–702
- Krieger N, Wolff MS, Hiatt RA, Rivera M, Vogelmann J, Orentreich N (1994) Breast cancer and serum organochlorides: a prospective study among white, black, and Asian women. *J Natl Cancer Inst* 86: 589–599

- LaVecchia C, Negri E, Parazzini F, Boyle P, Fasoli M, Gentile A, Franceschi S (1989) Alcohol and breast cancer: update from an Italian case-control study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 25(12): 1711–1717
- Lamartiniere CA, Moore J, Holland M, Barnes S (1995) Neonatal genistein chemoprevents mammary cancer. *Proc Soc Exp Biol Med* 208: 120–123
- Levine PH, Pogo BG, Klouj A, Coronel S, et al. (2004) Increasing evidence for a human breast carcinoma virus with geographic differences. *Cancer* 101(4): 721–726
- Li D, Wang M, Dhingra K, Hittelman W-NTI (1996) Aromatic DNA adducts in adjacent tissues of breast cancer patients: clues to breast cancer etiology. *Cancer-Res* 56(2): 287–293
- Li Y, Millikan RC, Bell DA et al. (2004) Cigarette smoking, cytochrome P4501A1 polymorphisms, and breast cancer among African-American and white women. *Breast Cancer Res* 6(4): 460–473
- Liburdy RP, Sloma TR, Sokolic R et al. (1993) ELF magnetic fields, breast cancer and melatonin: 60 Hz fields block melatonin's oncostatic action on ER+ breast cancer cell proliferation. *J Pineal Res* 14: 89–97
- Liehr JG, Ricci MJ (1996) 4-Hydroxylation of estrogens as marker of human mammary tumors. *Proc Natl Acad Sci* 93(8): 3294–3296
- Linnet MS, Hatch EE, Kleinerman RA et al. (1997) Residential exposure to magnetic fields and acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 337: 44–46
- Liu H, Wormke M, Safe SH, Bjeldanes LF (1994) Indolo[3,2-b]carbazole: a dietary-derived factor that exhibits both antiestrogenic and estrogenic activity. *J Natl Cancer Inst* 86(23): 1758–1765
- Lloyd RV, Rosen PP, Sarkar NH et al. (1983) Murine mammary tumor virus related antigen in human male mammary carcinoma. *Cancer* 51(4): 654–61
- Loomis DP, Savitz DA, Ananth CV (1994) Breast cancer mortality among female electrical workers in the United States. *J Natl Cancer Inst* 86(12): 921–925
- López-Carillo L, Blair A, López-Cervantes M et al. (1997) Dichlorodiphenyltrichloroethane serum levels and breast cancer risk: a case control study from Mexico. *Cancer Res* 57: 3728–3732
- Löscher W, Wahnschaffe U, Mevissen M, Lerchl A, Stamm A (1994) Effects of weak alternating magnetic fields on nocturnal melatonin production and mammary carcinogenesis in rats *Oncology* 51: 288–295
- Matanoski GM, Breysse PN, Elliott EA (1991) Electromagnetic field exposure and male breast cancer. *Lancet* 337: 737
- McCready D, Aronson KJ, Chu W, Fan W, Vesprini D, Narod SA (2004) Breast tissue organochlorine levels and metabolic genotypes in relation to breast cancer risk Canada. *Cancer Causes Control* 15(4): 399–418.
- McElroy JA, Egan KM, et al. (2007) Occupational exposure to electromagnetic field and breast cancer risk in a large, population-based, case-control study in the United States. *J Occup Environ Med* 49(3): 266–274
- McIntyre IM, Norman TR, Burrows GD, Armstrong SM (1989) Human melatonin suppression by light is intensity dependent. *J Pineal Res* 6: 149–156
- Moennikes O, Loeppen S, Buchmann A et al. (2004) A constitutively active dioxin/aryl hydrocarbon receptor promotes hepatocarcinogenesis in mice. *Cancer Res* 64(14): 4707–4710
- Moorman PG, Terry PD (2004) Consumption of dairy products and the risk of breast cancer: a review of the literature. *Am J Clin Nutr* 80(1): 5–14
- Morabia A, Bernstein M, Heritier S, Khatchatrian N (1996) Relation of breast cancer with passive and active exposure to tobacco smoke. *Am J Epidemiol* 143(9): 918–928
- Mussalo-Rauhamaa H, Häsänen E, Pyysalo H, Antervo K, Kauppila R, Pantzar P (1990) Occurrence of Beta-Hexachlorocyclohexane in breast cancer patients. *Cancer* 66: 2124–2118
- Nagel SC, vom Saal FS, Thayer KA, Dhar MG, Boechler M, Welshons WV (1997) Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens Bisphenol A and octylphenol. *Environ Health Perspect* 105: 70–76
- Nagel SC, vom Saal FS, Welshons WV (1999) Developmental effects of estrogenic chemicals are predicted by an in vitro assay incorporating modification of cell uptake by serum. *J Steroid Biochem Mol Biol* 69: 343–357
- O'Leary ES, Vena JE, Freudenheim JL, Brasure J (2004) Pesticide exposure and risk of breast cancer: a nested case-control study of residentially stable women living on Long Island. *Environ Res* 94(2): 134–144
- Osborne MP, Bradlow HL, Wong GY, Telang NT (1993) Upregulation of estradiol C16 alpha-hydroxylation in human breast tissue: a potential biomarker of breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 85: 1917–1920
- Pollan M, Gustavsson P (1999) High-risk populations for breast cancer in the Swedish female working population. *Am J Public Health* 89: 875–881
- Preston-Martin S (1996) Breast cancer and magnetic fields. *Epidemiology* 7: 457–458
- Pyykkö K, Tuimala R, Aalto L, Perkiö T (1991) Is hydrocarbon hydroxylase a new prognostic indicator for breast cancer? *Br J Cancer* 63: 596–600
- Reichman ME, Judd JT, Longcope C et al. (1993) Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 85(9): 722–727
- Reiter RJ (1985) Action spectra, dose-response relationships, and temporal aspects of light's effects on the pineal gland. *Ann NY Acad Sci* 453: 215–230
- Rosenbaum PF, Vena JE, Zielezny MA, Michalek AM (1994) Occupational exposure associated with male breast cancer. *Am J Epidemiol* 140: 974–979
- Rudel RA, Attfield KR, et al. (2007) Chemicals causing mammary gland tumors in animals signal new directions for epidemiology, chemicals testing, and risk assessment for breast cancer prevention. *Cancer* 109(12 Suppl): 2635–2666
- Savitz D (1994) Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study among white, black, and Asian women. *Journal of the National Cancer Institute* 86: 1255–1256
- Schäfer WR, Zahradnik HP, Frijos-Plessen N, Schneider K (1996) Antropogene Substanzen mit unerwünschter Östrogenwirkung: Auswahl von expositions-relevanten Stoffen. *Umweltmed Forsch Prax* 1: 35–42
- Schernhammer E, Schulmeister K (2004) Light at night and cancer risk. *Photochem Photobiol* 79(4): 316–318
- Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, Haller V, Steinmann B, Lichtensteiger W. (2001) In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens. *Environ Health Perspect* 109: 239–244.
- Segal-Eiras A, Croce MV, Pasqualini CD (1983) Antibodies presumably cross-reacting with mouse retrovirus type B and C in the sera of both leukemia-lymphoma and mammary cancer patients. *Arch Geschwulstforsch* 53 (4): 321–327
- Sonnenschein C, Soto AM (1998) An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. *J Steroid Biochem Molec Biol* 65: 143–150
- Soto AM, Chung KL, Sonnenschein C (1994) The pesticides endosulfan, toxaphene, and dieldrin have estrogenic effects on human estrogen-sensitive cells. *Environ Health Perspect* 102: 380–383.

- Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, Fernandez MF, Olea N, Olea-Serrano MF (1995): The E-Screen assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. *Environ Health Perspect* 103(7): 113–122
- Stevens RG (1987) Electric power use and breast cancer: a hypothesis. *Am J Epidemiol* 125: 556–561
- Stevens RG (1993) Breast cancer and electric power. *Biomed Pharmacother* 47(10): 435–438
- Stevens RG, Davis S (1996) The melatonin hypothesis: Electric power and breast cancer. *Environ Health Perspect* 104(1): 135–140
- Strahlenschutzkommission (1995) Schutz von niederfrequenten elektrischen und magnetischen Feldern der Energieversorgung und -anwendung. Empfehlungen der Strahlenschutzkommission vom 10.5.1995. *Bundesanzeiger* 47, Nr. 147a, Köln
- Vansell NR, Muppidi JR, Habeebu SM, Klaasen CD (2004) Promotion of thyroid tumors in rats by pregnenolone-16- α -carbonitrile (PCN) and polychlorinated biphenyl (PCB). *Toxicol Sci* 81(1): 50–59
- Verordnung zur Durchführung des Bundesimmissionsschutzgesetzes (1996) Verordnung über elektromagnetische Felder. *Bundesgesetzblatt I* vom 16.12.1996. <http://www.bfs.de/elektro/nff/recht.html>
- Vinggaard AM, Nellemann C, et al. (2002) Antiandrogenic effects in vitro and in vivo of the fungicide prochloraz. *Toxicol Sci* 69(2): 344–353
- Wassermann M, Nogueira DP, Tomatis L et al. (1976) Organochlorine compounds in neoplastic and adjacent apparently normal breast tissue. *Bull Environ Contam Toxicol* 15: 478–484
- Westin JB, Richter E (1990) The Israeli Breast-Cancer Anomaly. *Ann NY Acad Sci* 609: 269–279
- Wichmann HE, Schlipkötter HW, Fülgraff G (1992) *Handbuch der Umweltmedizin*. Ecomed-Verlag, Landsberg
- Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, Rivera M, Dubin N (1993) Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 85(8): 648–652
- Wolff MS, Collmann GW, Barrett JC, Huff J (1996) Breast cancer and environmental risk factors: epidemiological and experimental findings. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 36: 573–596

Mammakarzinom

Interdisziplinär

Kreienberg, R.; Moebus, V.; Jonat, W.; Kühn, T. (Hrsg.)

2010, XVII, 398 S., Hardcover

ISBN: 978-3-642-12680-2