

Susanne Hufnagel

Dr. med.

**Belastung durch Chlorkohlenwasserstoffe und Schwermetalle, Vitamin- und Spurenelementstatus bei Mammakarzinompatientinnen im Vergleich zu gesunden Frauen**

Geboren am 22.05.1969 in Frankfurt/Main

Reifeprüfung am 13.06.1988 in Michelstadt

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1988/89 bis SS 1990

Physikum am 01.10.1990 an der Universität des Saarlandes

Klinisches Studium in Heidelberg/Mannheim

Praktisches Jahr in München

Staatsexamen am 06.11.1996 an der Ludwig-Maximilians-Universität München

Promotionsfach: Frauenheilkunde

Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. Ingrid Gerhard

In der vorliegenden klinisch-epidemiologischen Studie wurde 1993-1994 an einem Kollektiv von 22 Mammakarzinompatientinnen der Universitätsfrauenklinik Heidelberg und 22 altersentsprechenden gesunden Kontrollpersonen, ebenfalls aus dem Raum Heidelberg, eine ausführliche Umwelt- und Ernährungsanamnese erhoben und der Zahnstatus erfasst. In Blut bzw. Serum (Entnahme morgens nüchtern), Urin (DMPS-Test), Speichel (Kaugummi-Test) und Knochenbiopsien wurden die Konzentrationen verschiedener CKW und PCB, Schwermetalle, Vitamine und Spurenelemente untersucht. Die Knochenbiopsien wurden bei den Karzinompatientinnen im Verlauf der Operation gewonnen, als gesonderte Kontrollgruppe hierfür dienten Knochenbiopsien (n=17) von altersgleichen Frauen aus rechtsmedizinischen Instituten. Im Jahr 2000 wurden die untersuchten Personen erneut kontaktiert, um ihren Gesundheitszustand bzw. den Krankheitsverlauf zu ermitteln. Beide Gruppen wurden als unabhängige Stichproben ausgewertet. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p=0,05$  festgelegt. Eine  $\alpha$ -Adjustierung wurde nicht durchgeführt, da die Studie der Hypothesengenerierung diene.

Anamnestisch waren die untersuchten Gruppen vergleichbar. Die Karzinompatientinnen wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedrigere PCP-Blutspiegel (Mediane 7/14,5 µg/l; p=0,0006) und signifikant höhere T3/T4-Konzentrationen auf, wobei PCP und T3 bzw. T4 signifikant negativ miteinander korrelierten. Es wird vermutet, dass PCP durch Senkung der T3/T4-Konzentrationen einen tumorprotektiven Effekt haben könnte. Karzinompatientinnen mit Struma hatten signifikant höhere Lindanwerte als solche ohne Struma, Patientinnen mit dem histologischen Grading I-II gegenüber Grading III signifikant höhere DDT-Konzentrationen. Mammakarzinompatientinnen, die im Jahr 2000 tumorfrei (n=11) waren, hatten außerdem signifikant höhere DDE- und PCB-Konzentrationen im Vergleich zu den verstorbenen (n=7) bzw. an einem Rezidiv erkrankten (n=3) Patientinnen. Möglicherweise deutet dies auf antiöstrogene und tumorprotektive Effekte der genannten CKW. Der Zinkverlust durch Urinausscheidung war in der Karzinomgruppe signifikant höher (461/272 µg/l; p=0,0025). Im Jahr 2000 gesunde Karzinompatientinnen zeigten eine signifikant höhere Zinn-Ausscheidung im Urin nach DMPS im Vergleich zu den kranken bzw. verstorbenen. Die Speichelproben ergaben signifikant häufiger nachweisbare Werte der Karzinomgruppe für Cadmium, sowie signifikant höhere Konzentrationen an Zinn, Palladium und Cobalt vor und nach Kaugummikauen (Sn I: 31,7/3,2 µg/l; p=0,0218; Sn II: 25,4/7,2 µg/l; p=0,0234; Pd I: 3,1/0,6 µg/l; p=0,0340; Pd II: 3,0/0,35 µg/l; p=0,0267; Co I: 1,5/0,35 µg/l; p=0,0462; Co II: 1,6/0,5 µg/l; p=0,0099). Es zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit der Konzentrationen an Quecksilber, Zinn und Kupfer im Speichel II von der Anzahl der Amalgamfüllungen. Die Knochenbiopsien ergaben signifikant höhere Calcium- und Magnesium-, sowie signifikant niedrigere Blei- und Silicium-Konzentrationen der Karzinomgruppe (Ca: 108/77 g/kg; p=0,0001; Mg: 1570/1300 mg/kg; p=0,00001; Pb: 240/680 µg/kg; p=0,00000; Si: 4100/8700 µg/kg; p=0,0001), außerdem signifikant häufiger meßbare Quecksilberspiegel bei Karzinompatientinnen mit dem Grading III im Vergleich zu denjenigen mit dem Grading I-II. Die Karzinomgruppe hatte signifikant niedrigere Konzentrationen an Kupfer im Erythrozyten, Strontium, Eisen, Vitamin A, B6 und E im Serum (Cu: 9,7/12,5 µmol/l; p=0,0307; Sr: 20,3/53,2 µg/l; p=0,0005; Fe: 13/17 µmol/l; p=0,0324; Vit. A: 0,52/0,78 mg/l; p=0,0030; Vit. B6: 7/12,9 µg/l; p=0,0015; Vit. E/Fette: 38,1/44,6 %; p=0,0170), sowie signifikant häufiger nachweisbare Lithium-Werte. Signifikant höher dagegen waren β-Carotin

und Magnesium im Serum ( $\beta$ -Carotin: 892/464  $\mu\text{g/l}$ ;  $p=0,0239$ ; Mg: 0,88/0,84 mmol/l;  $p=0,0135$ ).

Ob die Schwermetalle Cadmium, Cobalt, Quecksilber, Palladium und Zinn eine tumorpromovierende Wirkung haben und inwieweit hierbei einerseits der Zahnstatus und andererseits Polymorphismen von Detoxifikationsenzymen eine Rolle spielen, sollte in weiteren Studien untersucht werden. Nach heutigem Wissensstand lässt sich ein additiver bzw. synergistischer Effekt von Schwermetallen auf die Karzinogenese nicht ausschließen. Dies könnte bedeutsam sein angesichts der Tatsache, dass die Karzinompatientinnen zusätzlich zu der höheren Exposition gegenüber einigen Schwermetallen gleichzeitig eine vergleichsweise niedrigere Versorgung mit den wichtigsten antioxidativ wirksamen Vitaminen A, C und E hatten. Ob den Substanzen Strontium, Lithium, Silicium und Vitamin B6 auch eine protektive Wirkung in Bezug auf das Mammakarzinomrisiko zukommt ist unklar und sollte ebenfalls an größeren Kollektiven und in Interventionsstudien untersucht werden.