

Ausgabe: Oktober 2002**2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin
(CAS-NR.: 1746-01-6)****Vorbemerkung**

Die nachfolgende Darstellung der nach den EG-Kriterien einstufigsrelevanten erbgutverändernde und krebserzeugende Wirkung des 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxins (TCDD) stützt sich im wesentlichen auf die Begründungen der Bewertungen der International Agency for Research on Cancer (IARC) von 1997 (IARC, 1997) und der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK – Kommission) der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) von 1999 (MAK, 1999) und, soweit letztere darauf aufbaut, von 1993 (MAK, 1993). Weitere Grundlagen waren darüber hinaus die Bewertungen der US-EPA von 1992 und 2000 (EPA, 1992, 2000).

Die reproduktionstoxischen Eigenschaften des TCDD werden in einem gesonderten Positionspapier bewertet.

Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Elimination

Zur inhalativen Aufnahme wurden keine Daten gefunden, nach intratrachealer Instillation wurde allerdings eine Resorption von 92 % beobachtet (EPA, 1992).

Quantitative Angaben für die Aufnahme über den oralen Pfad belaufen sich für den Menschen auf ca. 90 % Absorption (Poiger und Schlatter, 1986). Bei Säuglingen wird eine Resorptionsrate von > 97 % gefunden (Körner et al., 1992). Im Tierversuch wurden 50 bis 80 % Resorption festgestellt (Ahlborg und Victorin, 1987).

Die dermale Aufnahme bei Ratten betrug in Abhängigkeit von der applizierten Menge und dem Vehikel 17 – 40 % (EPA, 1992). Die dermale Penetrationsrate durch die intakte menschliche Haut wurde unter physiologischen Bedingungen in vitro mit 6 bis 170 pg/cm² und Stunde bestimmt (EPA, 1992). Die Werte deuten auf eine langsame Penetration durch die Haut hin, wobei die Hornschicht als Reservoir dient (Weber et al. 1991). Die Bioverfügbarkeit ist nach dermalen Exposition vermutlich geringer als 1 % (Van den Berg et al. 1994).

TCDD ist sehr lipophil und besitzt ein hohes Bioakkumulationspotential. Es wird schnell im Organismus verteilt und reichert sich bevorzugt in fetthaltigen Matrices an. Bezüglich der Organverteilung existieren große Speziesunterschiede. Die Plazentaschranke wird überwunden (EPA, 1992; Ware, 1988; Krowke, 1987).

Die Metabolisierung des TCDD erfolgt über P450-abhängige Enzyme als Epoxidierung und Chlorabstraktion. Bei der Ratte wurden oxidative und reduktive Dechlorierung, Spaltung der Sauerstoffbrücke und die Bildung von Glucuroniden gezeigt. Der Anteil an nicht metabolisiertem TCDD ist hoch (Ware, 1988). Eine Zusammenfassung der Untersuchungen zum Metabolismus und ein Schema der Stoffwechselwege von TCDD finden sich in Van den Berg et al. (1994).

Die Ausscheidung erfolgt i.w. über die Faeces. Es wurden starke Unterschiede in den Eliminationshalbwertszeiten bei verschiedenen Spezies gefunden. Bei Nagern lagen die Halbwertszeiten bei 10 – 30 Tagen. Bei Primaten wurden bis zu 500 Tagen gemessen (Ware, 1988; Bowman et al., 1989).

Nach oraler Aufnahme einer Dosis von 105 ng [1,6-³H]-TCDD (13,0 µCi) durch einen 42 Jahre alten und 92 kg schweren Mann wurden mehr als 87 % resorbiert. 11,5 % wurden innerhalb von 3 Tagen mit den Faeces ausgeschieden. Zwischen dem 7. und 125. Tag wurden täglich nur noch 0,03 % der Dosis im Stuhl eliminiert. Es resultierte eine Halbwertszeit von 5,8 Jahren (Poiger und Schlatter, 1986).

Die Halbwertszeit von TCDD wurde zudem in einer Reihe von Studien an exponierten Erwachsenen abgeschätzt, wobei Werte zwischen 3,5 und 11,3 Jahren erhalten wurden (Flesch-Janys, 1997; Flesch-Janys et al., 1996; Michalek et al., 1996; Needham et al., 1997/98; Pirkle et al., 1989; Poiger und Schlatter, 1986; Schlatter, 1991; Wolfe et al., 1994). Danach hängt die Halbwertszeit von mehreren physiologischen Faktoren ab und ist nicht konstant (Kreuzer et al., 1997). Sie ist in etwa proportional zur Masse an Fettgewebe und nimmt bis zum Alter von ca. 40 Jahren zu (Filser et al., 1997).

Dioxine können auch über die Muttermilch ausgeschieden werden (EPA, 1992; Ware, 1988; Krowke, 1987).

Genotoxizität, Mutagenität

Von verschiedenen Gremien wurde TCDD als nicht (direkt) genotoxisch bewertet (EC, 2000; COM, 1999; MAK, 1999; IARC, 1997). Der Beraterkreis Toxikologie des Ausschusses für Gefahrstoffe schließt sich diesen Bewertungen an. An dieser Stelle soll deshalb auf die umfangreiche Darstellung der Datenlage verzichtet werden.

Kanzerogenität

Erfahrungen beim Menschen

Epidemiologische Studien, bei denen eine Exposition gegenüber TCDD gegeben war, sind in der Begründung der Einstufung der MAK-Kommission von 1993 zusammengefasst und bewertet. Im folgenden wird auf den damaligen Sachstand (MAK, 1993, dort die Tabellen 2 bis 6 und 8) aufgebaut und nur die danach vorgelegten Aktualisierungen der wichtigsten Kohorten sowie neuere Studien dargestellt. Die Ausführungen basieren dabei vornehmlich auf die Begründung der Bewertung der MAK – Kommission der DFG von 1999 (MAK, 1999).

Kohorten-Studien

Steenland et al., 1999

In dieser Nachfolgeuntersuchung der von Fingerhut et al. (1991) beschriebenen Kohorte von 5.132 Arbeitern aus 12 Betrieben der USA wurde der Beobachtungszeitraum um 6 Jahre bis 1993 erweitert und die Daten reevaluiert.

Für die Gesamtkohorte waren für folgende Lokalisationen die standardisierten Mortalitätsraten (SMR) im Vergleich zur US-Bevölkerung signifikant erhöht (KI = Konfidenzintervall):

alle Tumoren	(SMR 1,13; 95 % KI 1,02 – 1,25; n = 377),
Tumoren des Larynx	(SMR 2,22; 95 % KI 1,10 – 4,10; n = 10) und
Tumoren der Harnblase	(SMR 1,99; 95 % KI 1,10 – 3,20; n = 16).

Siehe auch Tabelle 2.

Im Weiteren wurde die Gesamtkohorte auf Arbeiter eingeschränkt, die aus 8 Betrieben mit nachgewiesenen TCDD – Kontaminationen stammten, und die Tätigkeiten mit „abschätzbarer“ TCDD – Exposition ausführten (n = 3.538). Die Arbeiter wurden in Abhängigkeit von der Höhe der Verunreinigung der Substanzen mit TCDD, der täglichen Dauer des Umgangs mit sowie dem Kontakt (der Expositionsmöglichkeit) zu solchen Substanzen einer von sieben Expositions-Kategorien zugeordnet. Die Mortalitätsverhältnisse für die Tumormortalität unter Berücksichtigung einer Zeit von 15 Jahren seit der ersten Exposition waren in den beiden höchsten, der sechsten und siebten Kategorie der kumulativen Exposition, signifikant erhöht (SMR 1,69; n = 33 bzw. 1,54; n = 34; Konfidenzintervalle nicht berichtet). Auch die Mortalität an Tumoren der Lunge war in der sechsten Expositions-kategorie signifikant erhöht (SMR 2,08; n = 15; Konfidenzintervall nicht berichtet) und in der siebten Expositions-kategorie nicht signifikant erhöht (SMR 1,33; n = 11; Konfidenzintervall nicht berichtet) (Steenland et al., 1999).

Flesch-Janys et al., 1998a, b

Die Kohorte des Betriebes Boehringer-Ingelheim, Werk Hamburg-Moorfleet, wurde von Manz et al. (1991) beschrieben, neue Resultate wurden von Flesch-Janys et al. (1998a, b) und Becher et al. (1998) vorgelegt. In dieser Kohorte wurde die Mortalität von 1.189 Arbeitern im Zeitraum zwischen 1952 und 1992 ausgewertet. Beim Vergleich mit den nationalen alters- und geschlechtsspezifischen Tumormortalitätsraten Deutschlands waren die standardisierten Mortalitätsverhältnisse für folgende Endpunkte signifikant erhöht:

alle Tumoren	(SMR 1,41; 95 % KI 1,17 – 1,68; n = 124),
Tumoren des Rektums	(SMR 2,30; 95 % KI 1,05 – 4,37; n = 9),
Tumoren der Atemwegsorgane einschließlich Mesotheliome	(SMR 1,71; 95 % KI 1,24 – 2,29; n = 44), insbesondere

Tumoren der Lunge (SMR 1,51; 95 % KI 1,07 – 2,08; n = 38) und Tumoren des lymphatischen und hämatopoetischen Systems (SMR 2,16; 95 % KI 1,11 – 3,77; n = 12), insbesondere Lymphosarkome (SMR 3,73; 95 % KI 1,20 – 8,71; n = 5).

Verschiedene andere Lokalisationen waren nicht signifikant erhöht.

Auf der Grundlage aktueller TCDD – Messungen in Blut und Fettgewebe von 236 Männern und 39 Frauen (Mittelwert zum Zeitpunkt der Messungen: 101,3 pg TCDD/g Blutfett, Maximum: 2.252 pg TCDD/g Blutfett) sowie der Arbeitsplatzanamnese wurde ein Regressionsmodell entwickelt, um Schätzungen der früheren Blutkonzentrationen für jeden einzelnen Fall zu erhalten. Nach einer Kategorisierung der so geschätzten Expositionshöhen in Quartile zeigte sich mit zunehmender Expositionskonzentration auch eine Erhöhung der Mortalitätsraten für alle Tumoren. Die Gesamtkrebsmortalität stieg mit steigender Exposition:

< 125,2 pg/g Blutfett x Jahr:	SMR 1,24; 95 % KI 0,82 – 1,79;	n = 28
125,2 bis < 627,1 pg/g Blutfett x Jahr:	SMR 1,34; 95 % KI 0,90 – 1,92;	n = 29
627,1 bis < 2.503,0 pg/g Blutfett x Jahr:	SMR 1,34; 95 % KI 0,91 – 1,90;	n = 31
≥ 2.503 pg/g Blutfett x Jahr:	SMR 1,73; 95 % KI 1,21 – 2,40;	n = 36

und erwies sich in der höchsten Quartile als signifikant. Die Dosis-Wirkungsanalyse ergab als bestes Modell eine nahezu lineare Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen TCDD und Krebsrisiko ($p = 0,013$; Becher et al., 1998).

Ein Einfluss des Rauchens wird ausgeschlossen, da die TCDD – Konzentrationen im Blut nicht mit dem Rauchverhalten korrelierten. Auch war der Trend der Gesamtkrebsmortalität bei Nichtberücksichtigung von Lungenkrebs verstärkt (Becher et al., 1998):

< 125,2 pg/g Blutfett x Jahr:	SMR 1,11; 95 % KI 0,66 – 1,76;	n = 18
125,2 bis < 627,1 pg/g Blutfett x Jahr:	SMR 1,23; 95 % KI 0,74 – 1,91;	n = 19
627,1 bis < 2.503,0 pg/g Blutfett x Jahr:	SMR 1,39; 95 % KI 0,88 – 2,08;	n = 23
≥ 2.503 pg/g Blutfett x Jahr:	SMR 1,77; 95 % KI 1,15 – 2,59;	n = 26.

Eine Exposition gegenüber anderen Kanzerogenen fand hauptsächlich in Bereichen mit niedriger TCDD – Exposition statt (Flesch-Janys et al., 1998b).

Hooiveld et al., 1998

Ein Teil dieser Kohorte wurde von Bueno-de-Mesquita et al. (1993) beschrieben, sie stammt aus einer Fabrik, in der zwischen 1955 und 1985 hauptsächlich 2,4,5-T und deren Derivate hergestellt wurden. Nach einem Unfall 1963 kam es bei 140 männlichen Arbeitern zu einer erhöhten Exposition. Die Nachuntersuchung von Hooiveld et al. (1998) umfasst bereinigt insgesamt 1.031 Arbeiter und 98 Arbeiterinnen mit einem Beobachtungszeitraum bis einschließlich 1991.

Sowohl in der Gruppe der 549 (männlichen) Arbeitern, die gegenüber Phenoxyessigsäure – Herbiziden, Chlorphenolen und deren Kontaminanten exponiert waren, als auch in der Gruppe der 140 Arbeiter, die durch den Unfall exponiert waren, war die Mortalität an Tumoren signifikant erhöht (SMR 1,5; 95 % KI 1,1 – 1,9 bzw. SMR 1,7; 95 % KI 1,1 – 2,7). Dabei zeigte sich für Arbeiter, deren erste Exposition 20 oder mehr Jahre zurück lag, eine signifikant erhöhte Mortalität an Tumoren (SMR 1,6; 95 % KI 1,1 – 2,3), während die Erhöhung für die Gruppen, deren erste Exposition 10 – 19 Jahre oder 0 – 9 Jahre zurück lagen, statistisch nicht signifikant war (SMR 1,2 bzw. SMR 1,5; Konfidenzintervalle nicht berichtet).

Im Vergleich zu 482 nicht exponierten (männlichen) Arbeitern errechnete sich für die Gruppe der 549 exponierten ein nach Alter, Beschäftigungsdauer und Zeit seit der ersten Exposition bzw., bei nicht exponierten, der ersten Beschäftigung adjustiertes relatives Risiko (RR) von 4,1 (95 % KI 1,8 – 9,0).

Bei 47 Personen wurden in 1.993 gesammelten Proben Konzentrationsmessungen von TCDD im Blut durchgeführt:

Bei 16 nicht exponierten Personen wurden im Mittel 7,6 pg,
bei 17 exponierten aber nicht vom Unfall betroffenen Arbeitern 16,6 pg und
bei 14 vom Unfall betroffenen Arbeitern 96,3 pg/g Blutfett gemessen.

Aufgrund dieser gemessenen Konzentrationen wurden auf die früheren TCDD - Konzentrationen zurückgerechnet (zugrundegelegte Halbwertszeit 7,1 Jahre) und zwei Expositionskategorien definiert:

mittelhoch exponiert, n = 259, 7,7 - 124,1 pg/g Blutfett und
hoch exponiert, n = 242, 124,2 - 7.307,5 pg/g Blutfett,
deren Mortalität mit einer internen gering exponierten (Referenz-)Gruppe, n = 530, 7,1 pg/g Blutfett, verglichen wurde.

Im Vergleich zu den 530 gering exponierten Arbeitern war das adjustierte relative Risiko (RR) signifikant erhöht für alle Tumoren

bei mittelhoher Exposition mit RR 4,8; 95 % KI 2,0 – 11,3,
bei hoher Exposition mit RR 4,4; 95 % KI 1,9 – 10,4

und für Tumoren des Respirationstraktes

bei mittelhoher Exposition mit RR 7,7; 95 % KI 1,0 – 63,2 sowie
bei hoher Exposition mit RR 7,7; 95 % KI 1,0 – 61,1.

Nicht signifikant erhöht war das relative Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome (RR 1,2; 95 % KI 0,1 – 19,7 für mittelhohe bzw. 2,4; 95 % KI 0,2 – 27,5 für hohe Exposition) (Hooiveld et al., 1998).

Kogevinas et al., 1997 (internationale Kohorte)

Die von Saracci et al. (1991) beschriebene internationale Kohorte wurde von Kogevinas et al. (1997) aktualisiert und durch die Aufnahme der Arbeiter aus 12 Betrieben der Vereinigten Staaten (Fingerhut et al., 1991) und vier Betrieben aus Deutschland (Manz et al., 1991; Flesch-Janys et al., 1995 und Becher et al., 1996) erweitert. Es handelt sich durchweg um Betriebe zur Produktion von Phenoxyessigsäure – Herbiziden oder Chlorphenolen, wobei in dieser Gesamtkohorte auch Untergruppen enthalten waren, die nicht gegenüber TCDD oder höher chlorierte Dioxine exponiert waren.

In dieser internationalen Kohorte war für die Untergruppe der Arbeiter und Arbeiterinnen, die gegenüber TCDD oder höher chlorierten Dioxinen exponiert waren, die Mortalität an Tumoren aller Lokalisationen leicht, statistisch signifikant erhöht (SMR 1,12; 95 % KI 1,04 – 1,21; n = 710). Bei einer Zeit von mehr als 20 Jahren seit der ersten Exposition betrug die SMR 1,20 (95 % KI 1,09 – 1,33; n = 394).

Statistisch signifikante Erhöhungen der Mortalität zeigten sich für Tumoren des Respirationssystems (SMR 1,13; 95 % KI nicht angegeben), insbesondere des Larynx (SMR 1,72; 95 % KI 0,96 – 2,84; n = 15) und anderer Lokalisationen des Respirationstraktes (ICD 9: 163-165) (SMR 3,2; 95 % KI 1,46 – 6,08; n = 9).

Im Vergleich mit den Arbeitern und Arbeiterinnen der Gesamtkohorte, die nicht gegenüber TCDD oder höher chlorierten Dioxinen exponiert waren, zeigte sich im Vergleich zu den jeweiligen nationalen Mortalitätsraten (gemäß Mortalitätsdatenbank der Weltgesundheitsorganisation) eine Erhöhungen der Mortalität für Tumoren

der Lunge:	SMR 1,12;	95 % KI 0,98 – 1,28;	n = 225
gegenüber	SMR 1,03;	95 % KI 0,87 – 1,21;	n = 148,
der Brust bei Frauen:	SMR 2,16;	95 % KI 0,99 – 4,10;	n = 9
gegenüber	SMR 0,53;	95 % KI 0,11 – 1,56;	n = 3,
der Nieren:	SMR 1,60;	95 % KI 1,05 – 2,35;	n = 26
gegenüber	SMR 0,31;	95 % KI 0,06 – 0,91;	n = 3 sowie für
nicht näher definierte Tumoren (ICD 9: 195-199):			
	SMR 1,34;	95 % KI 0,96 – 1,82;	n = 41
gegenüber	SMR 1,04;	95 % KI 0,63 – 1,63;	n = 19.

Bei diesen Tumorlokalisationen zeigte sich keine Korrelation mit dem Zeitpunkt der ersten Exposition oder der Expositionsdauer.

Ebenso waren die Mortalitätsraten für

Non-Hodkin-Lymphome	(SMR 1,39;	95 % KI 0,89 – 2,06;	n = 24) und
Hodgkin-Lymphome	(SMR 1,29;	95 % KI 0,56 – 2,53;	n = 8) erhöht.

Für Non-Hodgkin-Lymphome stieg die Mortalitätsrate mit zunehmender Zeit seit der ersten Exposition an:

= 9 Jahre seit der ersten Exposition: SMR 0,63; 95 % KI 0,08 – 2,26; n = 2,

10 - 19 Jahre seit der ersten Exposition: SMR 1,45; 95 % KI 0,63 – 2,87; n = 8
und bei

= 20 Jahren seit der ersten Exposition: SMR 1,63; 95 % KI 0,89 – 2,73; n = 14).

Für Weichteilsarkome war die Mortalitätsrate ebenfalls erhöht (SMR 2,03; 95 % KI 0,75 – 4,43; n = 6), wobei sich eine positive Korrelation mit der Expositionsdauer zeigte:

Expositionsdauer 1 bis 4 Jahre: SMR 1,18; 95 % KI 0,03 – 6,56; n = 1,

Expositionsdauer 5 bis 9 Jahre: SMR 4,76; 95 % KI 0,58 – 17,20; n = 2,

Expositionsdauer 10 bis 19 Jahre: SMR 6,52; 95 % KI 1,35 – 19,06; n = 3.

Bertazzi et al., 1997, 1998, 2001

Die 1976 durch einen Unfall in einem Betrieb in der Region von Seveso gegenüber TCDD exponierte Bevölkerung wurde von Bertazzi et al. (1989, 1992) beschrieben. Die "follow-up's" umfassen einen Beobachtungszeitraum bis 1991 bzw. bis 1996.

In der Zone A mit einer relativ geringen Bevölkerungszahl

(Studienpopulation: n = 805, Personenjahre m: 5.541, w: 5.975

geschätzter Median der Belastungen: 443 pg/g Blutfett bei 177 Messungen)

zeigte sich für alle Tumoren ein relatives Risiko für

m: RR 0,4 (95% KI 0,2 – 1,0; 6 beobachtete zu 13,5 erwarteten Fällen) und für

w: RR 1,2 (95% KI 0,6 – 2,2; 10 beobachtete zu 8,5 erwarteten Fällen).

Die unter den Männern beobachteten Fälle betrafen Tumoren

des Pankreas (RR 1,9; 95% KI 0,3 – 13,5; n = 1),

der Harnblase (RR 2,4; 95% KI 0,3 – 16,8; n = 1) und

der Lunge (RR 4,2; 95% KI 0,4 – 2,6; n = 4).

Bei Frauen zeigte sich eine leichte Erhöhung der Mortalität für Tumoren

des Verdauungstraktes (RR 1,5; 95% KI 0,5 – 3,5; Bertazzi et al., 1997).

Hierbei war der Anstieg des relativen Risikos für Tumoren

des Kolons (RR 2,6; 95% KI 0,6 – 10,5; n = 2), für „andere“ Tumoren des Verdauungstraktes (ICD 9: 159; RR 8,1; 95% KI 2,0 – 32,8; n = 2)

und darüber hinaus für

Melanome (RR 9,4; 95% KI 1,3 – 68,8; n = 1) und für Tumoren

des Ovars (RR 2,3; 95% KI 0,3 – 16,5; n = 1) auffallend

(Bertazzi et al., 1998).

In der gegenüber Zone A aufgrund der hohen Bevölkerungszahl aussagekräftigeren Zone B

(Studienpopulation: n = 5.943, Personenjahre m: 42.219, w: 41.391

geschätzter Median der Belastungen: 87 pg/g Blutfett bei 54 Messungen),

zeigten sich bei Männern die höchsten Risiken für Tumoren

des Rektums (RR 2,9; 95% KI 1,3 – 6,2; n = 7) und

des lymphohämatopoetischen Gewebes

(RR 2,4; 95% KI 1,3 – 4,2; n = 12),

mit den größten Anteilen für

Hodgkin-Lymphom (RR 3,3; 95% KI 0,8 – 14,0; n = 2) und

Leukämie (RR 3,1; 95% KI 1,4 – 6,7; n = 7).

Für Tumoren des lymphohämatopoetischen Gewebes war das relative Risiko auch bei Frauen erhöht (RR 1,8; 95% KI 0,8 – 3,8; n = 7, mit einem wesentlichen Anteil durch multiple Myelome, RR 6,6; 95% KI 2,3 – 18,5; n = 4).

In der gering kontaminierten Zone R

(Studienpopulation: n = 38.625, Personenjahre m: 265.408, w: 271.483)

geschätzter Median der Belastungen: 15 pg/g Blutfett bei 17 Messungen),

war bei Männern das Risiko für

Weichteilsarkome (RR 2,1; 95% KI 0,7 – 6,5; n = 4),

bei Frauen für Tumoren der

Knochen (RR 2,4; 95% KI 1,0 – 5,7; n = 7) und für

Hodgkin-Lymphome (RR 1,9; 95% KI 0,6 – 5,8; n = 4) erhöht.

Für den Zeitraum von 15 - 20 Jahren zeigte sich bei den männlichen Bewohnern der Zonen A und B zusammen für alle Tumoren ein erhöhtes Risiko (RR 1,3; 95% KI 1,0 – 1,7; n = 58). Für den gesamten Beobachtungszeitraum von 20 Jahren zeigten sich bei den Männern ein erhöhte Risiken für Tumoren

der Lunge (RR 1,3; 95% KI 1,0 – 1,7; n = 57) und weiterhin

des Rektums (RR 2,4; 95% KI 1,2 – 4,6; n = 9) allerdings ohne latenzzeitabhängige Relationen (Tabelle 1).

Für beide Geschlechter war das Risiko für Tumoren des lymphohämatopoetischen Gewebes erhöht:

w: RR 1,8; 95% KI 1,1 – 3,2; n = 13

m: RR 1,7; 95% KI 1,0 – 2,8; n = 15.

Für myeloische Leukämie erhöhte sich das Risiko weiter mit der Zeit seit der ersten Exposition. Für Hodgkin-Lymphome zeigt sich deutlich nach den ersten 10 Jahre und, ebenso wie für multiple Myelome nur innerhalb der ersten 15 Jahre eine Risikoerhöhung (Bertazzi et al., 2001). Die nach den Beobachtungszeiten gruppierten Daten relevanter Lokalisationen zeigt die Tabelle 1.

Tabelle 1:

Nach Beobachtungszeiten gruppierte altersjustierte Daten zu den Todesursachen für ausgesuchte Krebslokalisationen aus den Zonen A und B des „Seveso – Kollektivs“ (aus: Bertazzi et al., 2001)

Krebslokalisation (w u. m)	Zeitraum seit der ersten Exposition in Jahren											
	0 – 4			5 – 9			10 – 14			15 – 20		
	RR	95 % KI	n	RR	95 % KI	n	RR	95 % KI	n	RR	95 % KI	n
Alle	0,8	0,6 – 1,1	38	1,1	0,9 – 1,4	63	1,0	0,8 – 1,3	65	1,1	0,9 – 1,4	83
nur m	0,9	0,6 – 1,4	28	1,2	0,9 – 1,7	43	0,9	0,6 – 1,2	37	1,3	1,0 – 1,7	58
Rektum, nur m	2,6	0,6 – 10,8	2	1,0	0,1 – 7,6	1	2,8	0,9 – 9,0	3	2,9	0,9 – 9,5	3
Lunge	0,9	0,5 – 1,7	9	1,5	0,9 – 2,4	16	1,0	0,6 – 1,7	15	1,4	0,9 – 2,2	21
nur m	1,0	0,5 – 2,0	9	1,5	0,9 – 2,6	15	1,1	0,6 – 1,9	14	1,5	0,9 – 2,4	19
Lymphohämatopoe. Gewebe	1,4	0,6 – 3,5	5	1,7	0,7 – 3,8	6	2,0	1,0 – 4,1	8	1,7	0,9 – 3,4	9
Hodgkin-Lymphome	3,4	0,4–26,0	1	6,1	1,4–27,5	2	2,6	0,3–19,6	1	-	-	0
Multiple Myelome	-	-	0	3,8	0,9–16,2	2	5,5	1,7–18,4	3	-	-	0
Myeloische Leukämie	1,5	0,2–11,3	1	-	-	0	2,6	0,6–10,9	2	3,8	1,1–12,5	3

Ott und Zober, 1996

In dem vorliegenden Follow-up der von Zober et al. (1990) beschriebenen bei einem Unfall 1953 gegenüber TCDD exponierte Kohorte BASF, Ludwigshafen, wurde die Tumormortalität und -inzidenz 243 männlicher Arbeiter für einen Beobachtungszeitraum bis einschließlich 1992 ausgewertet. Es wurden quantitative Daten zur Exposition und eine Vielzahl möglicher Störfaktoren wie "body mass index", Rauchgewohnheiten und weitere berufsbedingte Expositionen berücksichtigt. Auf der Grundlage von Konzentrationsmessungen von TCDD im Blut bei 138 Arbeitern wurde auf frühere Expositionen zurückgerechnet (zugrundegelegte Halbwertszeit 7 Jahre) und Expositionskategorien gebildet.

Die Gesamtmortalität war nicht erhöht (SMR 0,9; 95 % KI 0,7 – 1,1; n = 92), die Tumormortalität war leicht erhöht (SMR 1,2; 95 % KI 0,8 – 1,7; n = 31), wobei sie mit zunehmender TCDD – Konzentration anstieg (KG = Körpergewicht):

< 0,1 µg	TCDD/kg KG:	SMR 0,8;	95 % KI 0,4 – 1,6;	n = 8
0,1-0,99 µg	TCDD/kg KG:	SMR 1,2;	95 % KI 0,5 – 2,3;	n = 8
≥ 1 µg	TCDD/kg KG:	SMR 1,6;	95 % KI 0,9 – 2,6;	n = 15.

Ein vergleichbares Bild zeigte sich bei Berücksichtigung der Zeit seit der ersten Exposition (kein Fall von Tumormortalität in den ersten zehn Jahren, sieben beobachtete gegenüber sechs erwartete Fälle in der Zeit von 10 bis 19 Jahren und 24 beobachtete gegenüber 17,3 erwartete Fälle bei 20 oder mehr Jahren nach der ersten Exposition), wobei die Tumormortalität nach einer Zeit von ≥ 20 Jahren nach der ersten Exposition wesentlich durch die Erhöhung in der höchsten Expositionsgruppe bedingt war (13 beobachtete gegenüber 6,6 erwartete Fälle). Bei einer Differenzierung bezüglich der Rauchgewohnheiten ergab sich, dass nur bei aktuellen Rauchern die Tumormortalität mit der Höhe der TCDD – Konzentration korrelierte:

< 0,1 µg	TCDD/kg KG:	SMR 1,2;	95 % KI 0,3 – 3,1;	n = 4
0,1-0,99 µg	TCDD/kg KG:	SMR 1,4;	95 % KI 0,3 – 4,2;	n = 3
1,0-1,99 µg	TCDD/kg KG:	SMR 3,0;	95 % KI 1,1 – 6,5;	n = 6
≥ 2,0 µg	TCDD/kg KG:	SMR 4,0;	95 % KI 1,5 – 8,6;	n = 6.

Bei Nichtrauchern war selbst bei der höchsten Expositionsgruppe keine Erhöhung der Mortalität zu erkennen.

Die Mortalität an Tumoren des Atemtraktes (SMR 2,4; 95 % KI 1,0 – 5,0; n = 7) und die Inzidenz an Tumoren von Lunge und Bronchus (SIR 2,2; 95 % KI 1,0 – 4,3; n = 8) waren bei der höchsten Expositionsgruppe erhöht. Die Regressionsanalyse nach Cox erbrachte jedoch keine signifikante Korrelation zwischen der TCDD – Exposition und den Tumoren des Atemtraktes.

Für Tumoren der Verdauungsorgane war die Mortalität bei der höchsten Expositionsgruppe nicht signifikant erhöht (SMR 1,5; 95 % KI 0,4 – 2,9; n = 5). Die Analyse mit dem Cox-Modell zeigte allerdings einen Zusammenhang mit der kumulativen TCDD – Exposition (Ott und Zober, 1996; Zober, 1998).

Wegen der geringen statistischen Aussagekraft aufgrund der geringen Kohortengröße muss diese Studie als begrenzt aussagefähig angesehen werden.

Becher et al., 1996

Diese Kohorte umfasst insgesamt 2.479 männliche Arbeiter aus 4 Betrieben der Produktion von Phenoxyessigsäure – Herbiziden oder Chlorphenolen.

Entsprechend der Auswertung der MAK – Kommission der DFG (MAK, 1999) waren die Arbeiter der Firmen Bayer, Dormagen, (n = 529) und BASF, Ludwigshafen, (n = 680, andere Arbeiter als die von Ott und Zober 1996 beschriebenen) hauptsächlich gegenüber Chlorphen-oxoessigsäuren und Chlorphenolen exponiert, die kein TCDD als Verunreinigung enthielten, bei diesen Arbeitern trat auch keine Chlorakne auf. Knapp die Hälfte der von Becher et al. 1996 beschriebenen Kohorte besteht aus Arbeitern der bereits beschriebenen Kohorte Boehringer-Ingelheim, Hamburg (siehe

oben, Flesch-Janys et al., 1998a, b).

Für die verbleibende und hier bisher nicht diskutierte Subkohorte der 135 Arbeiter der Firma Bayer, Uerdingen (Kohorte II bei Becher et al., 1996), wurde eine Exposition gegenüber TCDD nachgewiesen, bei 8 dieser Arbeiter wurden TCDD – Konzentrationen zwischen 163 und 1.935 pg/g Blutfett gemessen; diese Arbeiter hatten auch Chlorakne. Die Tumormortalität insgesamt war nicht erhöht (SMR 0,80; 95 % KI 0,34-1,58), jedoch traten 2 Fälle von Non-Hodgkin-Lymphomen auf (SMR 12,04; 95 % KI 1,46-43,49) (Becher et al., 1996). Siehe auch Tabelle 2.

Ramlow et al., 1996

Diese Kohorte der Firma DOW, Midland, besteht aus 770 Arbeitern, die gegenüber Pentachlorphenol und damit auch gegenüber hexa- und octachlorierten Dioxinen und in geringerem Maße TCDD exponiert waren.

Bei Berücksichtigung einer kumulativen TCDD – Exposition zeigten sich im Vergleich zur US-Bevölkerung keine signifikant erhöhten Mortalitätsraten und im Vergleich zu nicht exponierten Arbeitern auch keine signifikant erhöhten relativen Risiken. Leicht aber nicht signifikant erhöht waren die Mortalitätsraten bzw. die relativen Risiken bei einer abgeschätzten mittelhohen Exposition gegenüber TCDD für

alle Todesursachen (SMR 1,15; 95 % KI 0,9-1,45; RR 1,17; 95 % KI 0,93-1,47; n = 74),

für alle Tumoren (SMR 1,25; 95 % KI 0,74-1,98; RR 1,20 95 % KI 0,76-1,91; n = 18),

für Tumoren des Atemtraktes

(SMR 1,17; 95 % KI 0,43-2,55; RR 1,14; 95 % KI 0,51-2,54; n = 6)

und der Niere

(SMR 5,87; 95 % KI 0,66-21,18; RR 7,04; 95 % KI 2,09-23,72; n = 2)

(Ramlow et al., 1996). Siehe auch Tabelle 2.

Collins et al., 1993

In dieser Kohorte der Firma Monsanto, Nitro, in der 1949 ein Unfall stattfand, wurde die Mortalität von 754 Arbeitern untersucht. In dieser Fabrik wurde bis 1956 4-Aminobiphenyl verwendet, das mit einem erhöhten Auftreten an Harnblasenkrebs in Verbindung gebracht wird. Unter den Arbeitern, die Chlorakne aufwiesen und nicht als gegenüber 4-Aminobiphenyl exponiert galten (n = 97), war nur die Mortalität an Tumoren der Harnblase und anderer Organe des Harntraktes mit einer SMR von 2,7 (95 % KI 0,1-15,1; n = 1) nicht signifikant erhöht. In der Gruppe, die keine Chlorakne aufwies und ebenfalls nicht als gegenüber 4-Aminobiphenyl exponiert galten (n = 461), war ebenfalls nur die Mortalität an Tumoren der Harnblase und anderer Organe des Harntraktes mit einer SMR von 2,8 (95 % KI 0,8-7,2; n = 4) erhöht (Collins et al., 1993). Aufgrund der starken Koexposition, der geringen Kohortengröße und fehlender TCDD – Messungen ist diese Studie allerdings wenig aussagekräftig.

Eine Zusammenfassung der wichtigen Resultate einzelner oben beschriebener Kohortenstudien sowie der internationalen Kohorte zeigt Tabelle 2.

Fall-Kontroll-Studien

In zwei eingebetteten Fall-Kontroll-Studien aus der internationalen Kohorte (Saracci et al., 1991) waren die "odds ratios" für Weichteilsarkome (OR 5,2; 95% KI 0,85 – 31,36; n = 5) und für Non-Hodgkin-Lymphome (OR 1,93; 95% KI 0,74 – 5,07; n = 11) nicht signifikant erhöht (Kogevinas et al., 1995).

Tabelle 2:

Zusammenfassung einiger wichtiger Kohortenstudien mit meist hoher Exposition gegenüber TCDD (aus: MAK, 1999, erweitert)

Literatur	Gesamtzahl der Personen n	Alle Tumoren (ICD-9: 140-208)		Tumoren des Atemtraktes (ICD-9: 162-165)			Tumoren lymphohämatopoetischer Gewebe (ICD-9: 200-208)		
		n	SMR (95 % KI)	n	SMR (95 % KI)	Lokalisation (ICD-9-Nr.)	n	SMR (95 % KI)	Lokalisation (ICD-9-Nr.)
Resultate einzelner Kohorten									
Flesch-Janys et al. 1998	1.189	124	1,41* (1,17-1,68)	44	1,71* (1,24-2,29)	alle (162 -165)	12	2,16* (1,11-3,77)	alle (200-208)
				38	1,51* (1,07-2,08)	Lunge (162)	5	3,73* (1,20-8,71)	Lymphosarkome (200)
							3	4,29 (0,88-12,52)	Mu1t. Myelome (203)
							4	1,52 (0,41-3,89)	Leukämien (204-208)
Ott und Zober 1996 ¹⁾	69	15	1,6 (0,9-2,6)	7	2,4* (1,0-5,0)	alle (k.w.A.)	1	1,8 (0,0-9,8)	alle (k.A.)
Becher et al. 1996 ²⁾	135	8	0,80 (0,34-1,58)	2	0,70 (0,08-2,53)	Lunge (162)	2	12,04*(1,46-43,49)	Non-Hodgkin-Lymphome (200, 202)
Hooiveld et al. 1998 ³⁾	549	51	1,5* (1,1-1,9) (RR 4,4*) ⁴⁾	16	1,1 (0,6-1,8) (RR 7,7*) ⁴⁾	alle (162 -165)	3	3,8 (0,8-11,0) (RR 2,4) ⁴⁾	Non-Hodgkin-Lymphome (200, 202)
Ramlow et al. 1996 ⁵⁾	< 770 ⁶⁾	18	1,25 (0,74-1,98) (ICDA-8: 140-209)	6	1,17 (0,43-2,55)	ICDA-8: 160-163	1	k. A.	alle (ICDA-8: 200-209)
Steenland et al. 1999	5.132	377	1,13 (1,02-1,25)	125	1,06 (0,88-1,26)	Lunge (162)	10	2,07 (0,99-3,80)	Mu1t. Myelome (203)
Zusammenfassung weltweit aller gegenüber TCDD exponierter Arbeiter (internationale Kohorte)									
Kogevinas et al. 1997 ⁷⁾	13.831	394	1,20* (1,09-1,33)	127	1,15 ^(*) (0,96-1,37)	Lunge (162)	14	1,63 (0,89-2,73)	Non-Hodgkin-Lymphome (200, 202)
							3	2,27 (0,47-6,64)	Weichteilsarkome (171)

KI = Konfidenzintervall;

*: signifikant;

(*): „grenzwertig“ signifikant

- 1) Arbeiter mit hoher Exposition gegenüber TCDD (rückgerechnete Dosis $\geq 1 \mu\text{g TCDD/kg KG}$)
- 2) Kohorte (II) Bayer, Uerdingen
- 3) Tumormortalität von Arbeitern mit nicht näher quantifizierter Exposition gegenüber TCDD
- 4) Relatives Tumorrisiko für 242 Arbeiter mit hoher Exposition gegenüber TCDD
- 5) Arbeiter mit mittelhoher Exposition gegenüber TCDD und einer Latenzzeit von 15 Jahren
- 6) Gesamtkohorte, bestehend aus 770 Pentachlorphenol – exponierten Arbeitern; keine Angaben zur Anzahl TCDD – exponierter Arbeiter
- 7) Arbeiter mit Exposition gegenüber TCDD (nicht quantifiziert) und mit mehr als 20 Jahre seit der ersten Exposition

Tierexperimentelle Untersuchungen

TCDD verursachte dosisabhängig ansteigende Krebsinzidenzen in mehreren tierexperimentellen Studien mit verschiedenen Arten beiderlei Geschlechts (z.B. Maus: B6C3, B6C, (C57BL/6J x C3Hf)F₁ [Della Porta et al., 1987], Swiss/H/Riop [Tóth et al., 1979] und B6C3F₁ [NTP, 1982]; Ratte: Sprague-Dawley [Kociba et al., 1978] und Osborne-Mendel [NTP, 1982]; Syrischer Goldhamster [Rao et al. 1988]).

Einige dieser Studien werden im folgenden ausführlicher dargestellt:

Maus

Gruppen von 45 männlichen zehn Wochen alten Swiss/H/Riop – Mäusen wurde 0,007; 0,7 oder 7,0 $\mu\text{g TCDD/kg}$ in Sonnenblumenöl gelöst per Schlundsonde über ein Jahr einmal die Woche verabreicht (Tóth et al., 1979). Die TCDD – Behandlung verursachte geschwürartige Hautschäden gefolgt von einer allgemein letalen Amyloidose. Es zeigte sich eine zunehmende Häufigkeit an hepatozellulären Adenomen und Karzinomen:

Lösemittelkontrolle:		7 / 38
0,007	$\mu\text{g/kg}$:	13 / 44
0,7	$\mu\text{g/kg}$:	21 / 44 (p = 0,01, χ^2 - Test)
7,0	$\mu\text{g/kg}$:	13 / 43.

In einer NTP – Studie wurden Gruppen von 50 männlichen und 50 weiblichen sechs Wochen alten B6C3F₁ – Mäusen per Schlundsonde

0,01, 0,05 oder 0,5 (m) bzw.
0,04, 0,2 oder 2,0 (w) $\mu\text{g TCDD/kg}$ gelöst in 9:1 Maisöl-Aceton zwei mal pro Woche über 102 Wochen verabreicht (NTP, 1982). Zur Kontrollen blieben Tiere unbehandelt (50 m und 50 w) oder erhielten nur das Lösemittel (75 m und 75 w).

Die Überlebensrate war wie folgt:

	m (nach 105 – 107 w)	w (nach 106 – 107 w)
unbehandelt :	30/50	34/50
Lösemittelkon- trolle:	38/74	58/75
niedrige Dosis:	30/50	37/50
mittlere Dosis:	31/50	36/50
hohe Dosis:	31/50	32/50

Behandlungsbedingte fand sich in den Hochdosisgruppen beiderlei Geschlechts eine erhöhte Lebertoxizität.

Es ergaben sich folgende, mit Ausnahme der Lungentumoren in der hohen Dosen signifikant höhere Tumorinzidenzen:

			Lösemittel- kontrolle	niedrige Dosis	mittlere Dosis	hohe Dosis	
Hepatozelluläre Karzinome			m	8/73	9/49	8/49	17/50
			w	1/73	2/50	2/48	6/47
Follikuläre Schilddrüse	Adenome	der	w	0/69	3/50	1/47	5/46
Lymphom			w	18/74	11/50	13/48	20/47
Subkutane Fibrosarkome			w	1/74	1/50	1/48	5/47
Lungen (Adenome und Karzinome)			m	10/71	2/48	4/48	13/50

Gruppen von 45 – 55 sechs Wochen alten männlichen und weiblichen (C57BL/6J x C3Hf)F₁ – Mäusen wurden 0; 2,5 oder 5,0 µg TCDD/kg per Schlundsonde in 0,01 ml/kg Maisöl (mit 1,2 % Aceton) ein mal pro Woche über 52 Wochen gegeben (Della Porta et al., 1987). (Im Alter von 31 – 39 Wochen wurde 41 männlichen und 32 weiblichen Tieren der 2,5 µg – Gruppe aus versehen 25 µg/kg verabreicht. Bei diesen Tieren wurde die Behandlung für fünf Wochen unterbrochen und dann bis zur 57. Woche wie geplant fortgesetzt.) Beide Dosierungen verursachten deutliche toxische Effekte (z.B. vermindertes Körpergewicht, reduzierte Überlebensrate, Lebernekrosen). Es zeigte sich eine mortalitätsadjustierte erhöhte Tumorinzidenz für

		Kontrollen	niedrige Dosis	hohe Dosis
hepatozelluläre Adenome:	m	10/45	11/51	10/50
	w	2/49	5/42	11/48
hepatozelluläre Karzinome	m	5/43	15/51	33/50
	w	1/49	12/42	9/48

Ratte

An jeweils 50 männlichen und weiblichen sechs bis sieben Wochen alten Sprague – Dawley – Ratten wurde mit dem Futter täglich über zwei Jahre 1; 10 oder 100 ng/kg d verabreicht (Kociba et al., 1978). Zur Kontrolle erhielten 86 männliche und 86 weibliche Ratten mit dem Futter nur das Lösemittel (Aceton). Es resultierte eine

Fettkonzentration von 540 (Niedrigdosis-), 1.700 (Mitteldosis-) oder 8.100 ng/kg (Hochdosisgruppe). In der Hochdosisgruppe der Weibchen und der Mittel- und Hochdosisgruppe der Männchen zeigte sich eine reduzierte Überlebensrate. Toxische Effekte fanden sich speziell in der Leber, die Mittel- und Hochdosisgruppen hatten multiple hepatozelluläre Nekrosen und entzündliche Veränderungen.

Es ergaben sich nachstehende Krebsinzidenzen:

		Kontrollen	1 ng/kg · d	10 ng/kg · d	100 ng/kg · d
hepatozelluläre hyperplastische Knötchen	m	6/85	0/50	3/50	2/50
	w	8/86	3/50	18/50	23/49 ¹⁾
hepatozelluläre Karzinome	m	2/85	0/50	0/50	1/50
	w	1/86	0/50	2/50	11/49 ¹⁾
Karzinome des Gaumen / Nasenturbinat	m	0/85	0/50	0/50	4/50 ¹⁾
	w	0/86	0/50	1/50	4/49 ¹⁾
Karzinome der Lunge	m	0/85	0/50	0/50	1/50
	w	0/86	0/50	0/50	7/49 ¹⁾
Karzinome der Zunge	m	0/85	1/50	1/50	3/50 ¹⁾
	w	1/86	0/50	0/50	2/49

¹⁾ p < 0,05

In der NTP – Studie wurde Gruppen von 50 männlichen und 50 weiblichen sechs Wochen alten Osborne – Mendel – Ratten per Schlundsonde 0,01; 0,05 oder 0,5 µg TCDD/ kg gelöst in 9:1 Maisöl-Aceton zwei mal pro Woche über 104 Wochen verabreicht (NTP, 1982). Die Kontrollen blieben unbehandelt (50 m und 50 w) oder erhielten nur das Lösemittel (75 m und 75 w).

Die Behandlung mit der hohen Dosis hatte im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 55 (m) bzw. 45 (w) Wochen einen negativen Einfluss auf das Körpergewicht. Die Überlebensrate war nach 105 – 108 Wochen nicht beeinflusst:

	unbehandelte Kontrolle	Lösemittelkontrolle	001,µg/kg	0,05µg/kg	0,5µg/kg
m	23/50	29/75	17/50	20/50	19/50
w	29/50	39/75	29/50	34/50	32/50

Es zeigten sich dosisbezogen folgende Tumorinzidenzen:

		Kontrolle	niedrige Dosis	mittlere Dosis	hohe Dosis
Neoplastische Knötchen der Leber	m	0/74	0/50	0/50	3/50
	w	5/75	1/49	3/50	12/49
Follikuläre Adenome der Schilddrüse	m	1/69	5/48	6/50	10/50
Adenome des adrenalen Kortex (für w einschl. Karzinome)	m	6/72	9/50	12/49	9/49
	w	11/73	9/49	5/49	14/46
Subkutane Fibrosarkome	w	0/75	2/50	3/50	4/49

Initiations-Promotions-Studien

Die einmalige Gabe von 7,12-Dimethylbenz[a]anthrazen (DMBA, 0,2 µmol in Aceton) gefolgt von zweimal wöchentlich 20 ng TCDD/Tier für acht Wochen und anschließend 50 ng TCDD/Tier für 17 Wochen zeigte in weiblichen behaarten HRS/J – Mäusen (hr/+) keinen tumorigenen Effekt, in haarlosen HRS/J – Mäusen (hr/hr) fanden sich 1,4 Hauttumoren pro Tier (Überlebensrate 15/19). Wurden haarlose Mäuse nur mit DMBA behandelt, fand sich ein Hautpapillom, nur mit TCDD fand sich kein Hauttumor (Poland et al., 1982).

Wurde jeweils 20 sieben Wochen alten weiblichen haarlosen HRS/J – Mäusen nach einmaliger Hautapplikation von 0,75 mg N-Methy-N-nitro-N-nitrosoguanidin (MNNG, in Aceton) pro Tier zweimal pro Woche über 20 Wochen TCDD verabreicht, zeigten sich folgende Tumorinzidenzen:

Lösemittekontrolle 1/19	3,75 ng TCDD 11/20	7,5 ng TCDD 13/17	15 ng TCDD 10/10	30 ng TCDD 15/19.
----------------------------	-----------------------	----------------------	---------------------	----------------------

In der Positivkontrolle fanden sich mit 1 µg 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetat (TPA) 5/19 und mit 3 µg TCA 13/18 Tumoren (Poland et al., 1982). Diese Ergebnisse wurden im Prinzip von Hébert et al. (1990) bestätigt.

Wurde fünf Wochen alten männlichen Swiss-Mäusen drei Wochen nach einmaliger i.p. – Gabe von 25 mg N-Nitrosodimethylamin/kg KG (NDMA, in Salzlösung) einmalig 1,6; 16 oder 48 µg TCDD/kg KG oder 0,05 µg TCDD/kg KG x Woche in Olivenöl über 20 Wochen ebenfalls i.p. verabreicht, zeigten sich nach 52 Wochen bei 100 % der behandelten Tiere alveoläre Adenome oder Karzinome (Beebe et al., 1995a). Bei vergleichbaren Tests mit 90 mg N-Nitrosodiethylamin (NDEA)/kg KG als Initiator und mit C57BL/6-, DBA/2- oder B6D2F₁-Mäusen fand sich kein vergleichbares Ergebnis, möglicherweise, weil das NDEA allein bereits zu hohen Tumorraten in der Lunge führte (C57BL/6: 20/26; DBA/2: 24/28; B6D2F₁: 33/34) (Beebe et al., 1995b).

Weiblichen im Alter von 56 Tagen ovariektomierten oder scheinoperierten Sprague-Dawley-Ratten wurde nach einmaliger i.p. – Injektion von 200 mg NDEA/kg KG am 70ten Lebenstag weitere 10 Tage später alle 2 Wochen über 60 Wochen 1,4 µg TCDD/ kg KG oral verabreicht. Es zeigten sich bei 4/39 der ovariektomierten vermehrt Karzinome der Lunge, nicht aber bei den scheinoperierten Sprague-Dawley-Ratten (0/37; keine Daten über die Wirkung des NDEA allein; Clark et al., 1991).

Wurde männlichen C57BL/6 –, DBA/2 – oder B6D2F₁ – Mäusen im Alter von 5 Wochen 90 mg NDEA/kg KG und 3 Wochen danach wöchentlich 0,05 µg TCDD/kg KG über 20 Wochen i.p. gegeben, zeigten sich in C57BL/6 – und DBA/2 – Mäusen keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der Lebertumoren:

	C57BL/6:	NDEA allein 4/28;	NDEA + TCDD 6/32,
	DBA/2:	NDEA allein 6/28;	NDEA + TCDD 10/39.
Wohl aber in	B6D2F ₁ :	NDEA allein 7/33;	NDEA + TCDD 17/33,
wobei diese Unterschiede wesentlich durch die Erhöhung der Häufigkeit der Hepatoblastome zu erklären ist:		NDEA allein 1/33;	NDEA + TCDD 8/33

(Beebe et al., 1995b).

Vermeehrt präneoplastische Herde der Leber waren in einer Vielzahl an Studien mit den Weibchen verschiedener Rattenstämme (Sprague-Dawley, Wistar, Fischer-344) nach Gabe von NDEA (oral oder i.p.) – auch mit vorhergehender partieller Hepatektomie – oder N-Nitroso-morpholin (mit dem Trinkwasser) und anschließender TCDD – Gabe (oral, i.m., s.c. oder i.p.) zu beobachten (siehe die Zusammenstellung bei IARC, 1997).

Wirkungsmechanismus

Der Wirkmechanismus des TCDD ist in z.B. EPA (2000) ausführlich diskutiert. Ergebnisse aus Studien zur Struktur-Wirkungs-Beziehungen und Untersuchungen an Knock-out-Mäusen deuten darauf hin, dass die meisten biologischen Effekte, die durch TCDD hervorgerufen werden, über das „aryl hydrocarbon receptor“ – Protein (Ah – Rezeptor – Protein) vermittelt werden. Bei Bindung eines Liganden dissoziiert der bis dahin inaktivierte Ah-Rezeptor-Komplex und wandert in den Zellkern, wo er mit dem „Ah receptor nuclear translocator“ – Protein (ARNT) in Wechselwirkung tritt. Das aus Ah – Rezeptor und ARNT bestehende Heterodimer bindet an spezifische Erkennungssequenzen der DNA („dioxin responsive element“, DRE) und wirkt als ein Liganden – aktivierter Transkriptionsfaktor, durch den die Transkription spezifischer Gene verändert wird.

Es scheint jedoch auch Ah-Rezeptor-vermittelte Effekte auf Gene bzw. Promotoren zu geben, die nicht über DRE verlaufen, sondern über andere nukleäre Transkriptionsfaktoren.

Die Studien zu dem beim Menschen vorkommenden Ah – Rezeptor weisen auf einen ähnlichen Ablauf der Vorgänge bei Mensch und Tier bei der Bindung des Liganden und der Bindung an die DNA hin (Grassman et al., 1998; Wilson und Safe, 1998). Durch Interpretation der vorliegenden Daten wird davon ausgegangen, dass zwischen der Belegung des Ah – Rezeptors und der biologischen Antwort eine proportionale Beziehung besteht.

Die wichtigsten in vitro und in vivo nachgewiesenen Ah – Rezeptor – vermittelten Effekte lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Induktion von Enzymen wie CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, Glutathion-S-Transferase, Glucuronosyl-Transferase, NAD(P)H: Menadion-Oxidoreduktase (DT-Diaphorase), δ -Aminolaevulinsäure-Synthase, epidermale Transglutaminase und Aldehyd-3-Dehydrogenase
2. Hemmung von Enzymen wie Uroporphyrinogen-Decarboxylase, Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase, Glucose-6-Phosphatase und Tryptophan-2,3-Dioxygenase
3. Modulation der Synthese und Aktivität zellulärer Rezeptoren wie Glucocorticoid-, Progesteron-, Östrogen-Rezeptor und „epidermal growth factor“ (EGF)-Rezeptor, Wachstumsfaktoren wie „tumor growth factor β “ und EGF sowie Transkriptionsfaktoren wie c-Fos und c-Jun (Cikryt, 1995; Hoffer et al., 1996; IARC, 1997).

Nach Ausführungen der amerikanischen Umweltschutzbehörde EPA ist es weitgehend akzeptiert, dass die meisten der Dioxinwirkungen über den Ah – Rezeptor vermittelt werden (EPA, 1992). Hinweise auf einen anderen Mechanismus ergaben sich z.B. für die Beeinflussung des hepatischen Glukokortikoid – Rezeptors in Ratten (EPA, 1992) und für einige immuntoxische Wirkungen (Holsapple et al., 1991; EPA, 1992).

Die Ah – Rezeptortheorie erklärt nicht alle beobachteten Spezies- und Organspezifitäten. Es bestehen zahlreiche Hinweise auf eine Modulation der Toxizität von TCDD durch Schilddrüsen- und Glucocorticoidhormone (Rozman, 1989).

Bewertung:

Mutagenität

TCDD zeigte in vitro in Säuger- und Humanzellen widersprüchliche oder zweideutige Ergebnisse. In vivo stehen positiven Resultaten für Strangbrüche negativen Ergebnissen für SCE, Mikrokerne und Chromosomenaberrationen gegenüber. Es wurden bisher keine DNA-Addukte nachgewiesen, ein Felfleckentest verlief negativ. Untersuchungen zur Zytogenetik TCDD – belasteter Personen ergaben mit Ausnahme eines fraglich positiven Ergebnisses in Fetalgewebe negative Ergebnisse in Lymphozyten, Plazenta– und Nabelschnurgewebe. Die Untersuchungen zur Genotoxizität weisen nicht auf eine entsprechende Wirkung von TCDD hin. Allgemein wird davon ausgegangen, dass TCDD nicht gentoxisch ist (EC, 2000; COM, 1999; MAK, 1999; IARC, 1997).

Es erfolgt daher nach den Kriterien der Gefahrstoffverordnung keine Einstufung von 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin als mutagen (M: -).

Kanzerogenität

TCDD hat sich im Tierexperiment als kanzerogen und tumorpromovierend erwiesen. Die experimentellen Ergebnisse weisen TCDD als kanzerogen für eine Reihen von Zielorganen in verschiedenen Arten und beiden Geschlechtern auch unterhalb der maximal tolerablen Dosis (MTD) aus. Beobachtet werden Veränderungen der Genregulation, Störungen der hormonalen Rückkopplung, Rezeptor-vermittelte Wirkungen, Erhöhung der Zellproliferation, Wachstumsstimulation initiiertes Zellen, Störungen der Apoptose sowie der interzellulären Kommunikation (EPA, 2000).

Als relativ konsistentes Ergebnis bei exponierten Arbeitern ist eine entgegen des normalerweise zu beobachten "healthy worker effect" (SMR für Männer für alle Todesfälle der „internationalen Kohorte“ 0,97, 95 % KI 0,94-1,00, Kogevinas et al., 1997) erhöhte Mortalitätsrate für alle Tumoren zu verzeichnen. Die in der Tabelle 2 angegebenen Standardmortalitätsraten liegen, mit Ausnahme der Subkohorte II bei Becher et al. (1996), zwischen 1,13 und 1,6. Ebenso konsistent ist das vermehrte Auftreten von Tumoren des lymphohämatopoetischen Gewebes mit einer SMR von 1,8 bis 12,04 (z.B. Non-Hodgkin-Lymphomen, multiplen Myelomen und Leukämien, Tabelle 2). Für Tumoren des lymphohämatopoetischen Gewebes zeigte sich auch

bei hoher Umweltbelastung (Seveso) ein vermehrtes Auftreten (Tabelle 1). Einzelne Studien zeigten eine Erhöhung der Mortalitätsraten für Tumoren des Atemtraktes oder der Lunge (Tabelle 2). In einer Studie wurden diese als von den Rauchgewohnheiten abhängig ermittelt (Ott und Zober, 1996), in einer anderen Studie als davon unabhängig (Flesch-Janys et al., 1998a, b).

Die epidemiologischen Daten wurden an Kollektiven erhoben, die gleichzeitig auch gegenüber anderen Stoffen, hauptsächlich Phenoxyherbiziden wie 2,4,5 – Trichlor- (2,4,5 – T) und 2,4 – Dichlorphenoxyessigsäure (2,4 – D) oder Chlorphenolen, exponiert waren. 2,4 – D, 2,4,5 – T und Chlorphenole (ausgenommen PCP, vergleiche aber Ramlow et al, 1996) sind nicht als krebserregend oder erbgutverändernd eingestuft. Es gibt zudem aus den Bewertungen von 2,4,5-Trichlorphenol und 2,4,5-T bisher keine Hinweise auf eine Kanzerogenität, wenn sie TCDD als Verunreinigung nicht enthielten (MAK, 1995a, b).

Zudem belegen die epidemiologisch ermittelten Daten in mehrfacher Hinsicht einen Zusammenhang mit TCDD:

- Sie zeigten auf der Grundlage aktueller TCDD-Blutmessungen und Rückrechnungen auf den Expositionszeitraum mit der Dosis auch steigende Standardmortalitätsraten (Flesch-Janys et al., 1998a, b; Hooiveld et al., 1998; eingeschränkt Ott und Zober, 1996)
- Flesch-Janys et al. (1998a, b) weisen zudem darauf hin, dass eine Exposition gegenüber anderen Kanzerogenen hauptsächlich in Bereichen mit niedriger TCDD – Exposition statt fand.
- Die nach Unfällen mit einer verhältnismäßig kurzfristiger Exposition gefundenen erhöhten Risiken (Hooiveld et al., 1998; Bertazzi et al., 2001) oder erhöhten Standardmortalitätsraten (Ott und Zober, 1996; Collins et al., 1993) lassen sich mit der sehr langen Halbwertszeit des TCDD plausibel erklären (Halbwertszeit TCDD: Ø 7 Jahre, siehe oben; 2,4,5-T: Ø 23 Stunden, MAK, 1995a; 2,4,5-Trichlorphenol: keine Daten, Ratte: Ø 24 Stunden, WHO, 1989).
- Mit der „internationalen Kohorte“, die auch Untergruppen enthielt, die nicht gegenüber TCDD exponiert waren, konnte für die TCDD – exponierte Gruppe im Vergleich zur nicht exponierten Gruppe eine erhöhte Standardmortalitätsraten gezeigt werden (Kongevinas et al., 1997).
- Die epidemiologischen Daten zeigen mit zunehmender Zeit seit der ersten TCDD - Exposition (Hooiveld et al., 1998, Kongevinas et al., 1997, Bertazzi et al., 2001) oder mit zunehmender Dauer einer Exposition gegenüber TCDD (Steenland et al., 1999; Kongevinas et al., 1997) steigende Standardmortalitätsraten.

Aufgrund dieser Daten, die durch die tierexperimentellen Daten gestützt werde, kann auf eine Kausalität der erhöhten Tumorraten beim Menschen bei Exposition gegenüber TCDD geschlossen werden. Die kanzerogene Wirkung scheint nach den vorliegenden tierexperimentellen Erkenntnissen, die grundsätzlich auf den Menschen übertragbar sind, über den Ah-Rezeptor vermittelt zu werden, die genaue Rolle dieses Rezeptors ist bisher jedoch noch unklar.

Es ist jedoch davon auszugehen, dass TCDD für die beobachteten erhöhten Tumorraten verantwortlich ist. TCDD muss somit als kanzerogen für den Menschen betrachtet werden. Es erfolgt nach den Kriterien der Gefahrstoffverordnung eine Einstufung von 2,3,7,8-Tetra-chlordibenzo-p-dioxin als krebserzeugend Kategorie 1 (C: 1).

Literatur:

- [1] Ahlborg, U. G., Victorin, K. (1987): Impact on Health of Chlorinated Dioxins and other Trace Organic Emissions, Waste Management and Research 5: S. 203-224
- [2] Alsharif, N.Z., Schlueter, W.J., Stohs, S.J. (1994): Stimulation of NADPH-dependent reactive oxygen species formation and DNA damage by 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rat peritoneal lavage cells, Arch environ Contam Toxicol 26, S. 392-397
- [3] Baker, T.K., Kwiatkowski, A.P., Madhukar, B.V., Klaunig, J.E. (1995): Inhibition of gap junctional intercellular communication by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in rat hepatocytes, Carcinogenesis 16, S. 2321-2326
- [4] Becher, H., Flesch-Janys, D., Kauppinen, T. et al. (1996): Cancer mortality in German male workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins, Cancer Causes Control 7: S. 312-321
- [5] Becher, H., Flesch-Janys, D., Gurn, P., Steindorf, K. (1998): Krebsrisikoabschätzung für Dioxine. Risikoabschätzung für das Krebsrisiko von polychlorierten Dibenzodioxinen- und Furanen (PCDD/Fs) auf der Datenbasis epidemiologischer Krebsmortalitätsstudien, Umweltbundesamt (Hrsg.), Berichte 5/98, Erich Schmidt Verlag, Berlin
- [6] Beebe, L.E., Anver, M.R., Riggs, C.W. et al. (1995a): Promotion of N-nitrosodimethylamine-initiated mouse lung tumors following single or multiple low dose exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, Carcinogenesis 16: S. 1345-1349
- [7] Beebe, L.E., Fomwald, L.W., Diwan, B.A. et al. (1995b): Promotion of N-nitrosodimethylamine-initiated hepatocellular tumors and hepatoblastomas by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin or Aroclor 1254 in C57BL/6, DBA/2, and B6D2F1 mice, Cancer Res 55: S. 4875-4880
- [8] Bertazzi, P.A., Zocchetti, C., Pesatori, A.C. et al. (1989): Ten-year mortality study at the population involved in the Seveso incident in 1976, Am J Epidemiol 129: S. 1187-1200
- [9] Bertazzi, P.A., Zocchetti, C., Pesatori, A.C. et al. (1992): Mortality of a young population after accidental exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin, Int J Epidemiol 21: S. 118-123

- [10] Bertazzi, P.A., Zocchetti, C., Guercilena, S. et al. (1997) : Dioxin exposure and cancer risk: a 15-year mortality study after the "Seveso accident", *Epidemiology* 8: S. 646-652
- [11] Bertazzi, P.A., Bernucci, I., Brambilla, G. et al. (1998): The Seveso studies on early and long-term effects of dioxin exposure: a review, *Environ Health Perspect* 106, Suppl 2: S. 625-633
- [12] Bertazzi, P.A., Consonni, C., Bachetti, S. et al. (2001): Health Effects of Dioxin Exposure: A 20-Year Mortality Study, *Am J Epidemiol* 153, S. 1031-1044
- [13] Bowman, R. E., Schantz, S. L., Weerasinghe, N. C. et al. (1989): Chronic dietary intake of 2,3,7,8-TCDD at 5 or 25 parts per trillion in the monkey: TCDD kinetics and dose-effect estimate of reproductive toxicity, *Chemosphere* 18: S. 243-252
- [14] Bueno-de-Mesquita, H.B., Doornbos, G., van der Kuip, D.A.M. et al. (1993): Occupational exposure to phenoxy herbicides and chlorophenols and cancer mortality in the Netherlands, *Am J Ind Med* 23: S. 289-300
- [15] Cikryt (1995): Toxische Wirkungen von polychlorierten Dibenzo-p-dioxinen und Dibenzofuranen, die für die Gefährdungsabschätzung beim Menschen von Bedeutung sind, *Organohalogen Comp* 22: S. 105-129
- [16] Clark, G.A., Tritscher, A., Maronpot, R. et al. (1991): Tumor promotion by TCDD in female rats; in: Gallo, M.A., Scheuplein, R.J., van der Heijden, K.A. (Hrsg.): *Banbury Report 35: Biological basis for risk assessment of dioxins and related compounds*, Cold Spring Harbor Laboratory Press: S. 389-404
- [17] Collins, J.J., Strauss, M.E., Levinskas, G.J., Conner, P.R. (1993): The mortality experience of workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in a trichlorophenol process accident, *Epidemiology* 4: S. 7-13
- [18] COM (1999): Committee on Mutagenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, 1999 Annual Report of the Committees on Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, Department of Health, United Kingdom
- [19] De Haan, L.H.J., Simons, L.-W.F.A., Bos, A.T. et al. (1994) :Inhibition of intercellular communication by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and dioxin-like PCB's in Mous hepatom cells (Hepa1c1c7): involment of the Ah receptor, *Toxicol appl Pharmacol* 1, S. 283-293
- [20] Della Porta, G., Dragani, T.A., Sozzi, G. (1987): Carcinogenic effects of infantile and long-term 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin treatment in the mouse, *Tumori* 73: S. 99-107
- [21] EC (2000): Opinion of the Scientific Committee on Food on the Risk Assessment of Dioxin and Dioxin-like PCBs in Food, European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, Brussel, http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/outcome_en.html
- [22] Eldridge S.R., Gould, M.N., Butterworth, B.E. (1992): Genotoxicity of environmental agents in human mammary epithelial cells, *Cancer Res* 52, S. 5617-5621

- [23] EPA (1992): Health Assessment for 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and Related Compounds; Workshop Review Draft, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC
- [24] EPA (2000): Exposure and Human Health Reassessment of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin (TCDD) and Related Compounds, Draft Final, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC
- [25] Fahrig, K. (1993): Genetic effects of dioxins on the spot test with mice, *Environ Health Perspectives* 101 (Suppl 3), S. 257-261
- [26] Filser, J.G., Baur, C., Csanády, G.A. et al. (1997): Toxicokinetic modeling as a tool for risk estimation: 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, *Int J Toxicol* 16: S. 433-448
- [27] Fingerhut, M.A., Halperin, W.E., Marlow, D.A. et al. (1991): Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, *N Engl J Med* 324: S. 212-218
- [28] Flesch-Janys, D., Berger, J., Gurn, P. et al. (1995): Exposure to polychlorinated dioxins and furans (PCDD/F) and mortality in a cohort of workers from a herbicide-producing plant in Hamburg, Federal Republic of Germany, *Am J Epidemiol* 142: S. 1165-1175
- [29] Flesch-Janys, D., Becher, H., Gurn, P. et al. (1996): Elimination of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzo-furans (PCDD/F) in occupationally exposed persons, *J Toxicol Environ Health* 47: S. 363-378
- [30] Flesch-Janys, D. (1997): Analyses to exposure to polychlorinated dibenzo-p-dioxins, furans and hexachlorocyclohexane and different health outcomes in a cohort of former herbicideproducing workers in Hamburg, Germany, *Teratogen Carcinogen Mutagen* 17 (Special Issue: Dioxin Exposure and Human Health: An Update): S. 257-264
- [31] Flesch-Janys, D., Becher, H., Berger, J. et al. (1998a): Aspekte zur Dosis-Wirkungsbeziehung bzgl. der Mortalität an bösartigen Nebenwirkungen und kardiovaskulären Erkrankungen und der Exposition gegenüber polychlorierten Dibenzo-Dioxinen und –Furanen (PCDD/F) in einer beruflich belasteten Kohorte, *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed, Sonderheft* 24: S. 54-59
- [32] Flesch-Janys, D., Steindorf, K., Gurn, P., Becher, H. (1998b): Estimation of the cumulated exposure to polychlorinated dibenzo-p-dioxins/furans and standardized mortality ratio analysis of cancer mortality by dose in an occupationally exposed cohort, *Environ Health Perspect* 106, Suppl 2: S. 655-662
- [33] Geiger, L., Neal, R.A. (1981): Mutagenicity testing of 2,3,7,8-TCDD in histidine auxotrophs of *Salmonella typhimurium*, *Toxicol and appl Pharmacol* 59: S. 125-129
- [34] Grassmann, J.A., Masten, S.A., Walker, N.J., Lucier, G.W. (1998): Animal models of human response to dioxins, *Environ Health Perspect* 106, Suppl 2: S. 761-775

- [35] Hébert, C.D., Harris, M.W., Elwell, M.R., Birnbaum, L.S. (1990): Relative toxicity and tumor-promoting ability of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD), 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PCDF), and 1,2,3,4,7,8-hexachlorodibenzofuran (HCDF) in hairless mice, *Toxicol Appl Pharmacol* 102: S. 362-377
- [36] Hoffer, A., Chang, C.Y., Puga, A. (1996): Dioxin induced transcription of fos and jun genes by Ah receptor-dependent and -independent pathways, *Toxicol appl Pharmacol* 141: S. 2238-247
- [37] Holsapple, M.P., Morris, D.L., Wood, S.C., Snyder, N.K. (1991): 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced changes in immunocompetence: Possible mechanisms, *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 31: S. 73-100
- [38] Hooiveld, M., Heederik, D.J.J., Kogevinas, M. et al. (1998): Second follow-up of a Dutch cohort occupationally exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and contaminants, *Am J Epidemiol* 147: S. 891 901
- [39] IARC (1997): Polychlorinated dibenzo-para-dioxins and polychlorinated dibenzofurans. IARC (International Agency for Research on Cancer) monographs on the evaluation of carcinogenic risks of chemicals to humans, Band 69, IARC, Lyon
- [40] Kociba, R.J., Keyes, D.G., Beyer, J.E. et al. (1978): Results of a two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats, *Toxicol Appl Pharmacol* 46: S. 279-303
- [41] Kogevinas, M., Kauppinen, T., Winkelmann, R. et al. (1995): Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins: two nested case-control studies. *Epidemiology* 6: S. 396-402
- [42] Kogevinas, M., Becher, H., Benn, T. et al. (1997): Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. An expanded and updated international cohort study, *Am J Epidemiol* 145: S. 1061-1075
- [43] Körner, W., Dawidowsky, N., Hagenmaier, H. (1992): Fecal excretion rates of PCDD/PCDFs in two breast-fed infants, in: FIOH, Finish Institute of Occupational Health, Dioxin '92, 12th International Symposium on Dioxins and Related Compounds; 24-28 August 1992 University of Tampere, Tampere, Finland; Organohalogen Compounds, Vol. 9, Sources of Exposure, Helsinki, 1992: S. 123-126
- [44] Kreuzer, P.E., Csanády, G.A., Baur, C. et al. (1997): 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and congeners in infants. A toxicokinetic model of human lifetime body burden by TCDD with special emphasis on its uptake by nutrition, *Arch Toxicol* 71: S. 383-400
- [45] Krowke, R. (1987) in: VDI-Kongreß, (1987): Aktuelle Probleme der Luftreinhaltung, Dioxine/Furane: S. 19
- [46] Lundgren, K., Andries, M., Thompson, C., Lucier, G.W. (1986): Dioxin treatment of rats results in increased in vitro induction of sister chromatid exchanges by alpha-naphthoflavone: an animal model for human exposure to halogenated aromatics, *Toxicol appl Pharmacol* 85, S. 189-195

- [47] MAK (1993): 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin, Senatskommission zur Prüfung Gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Greim, H. (Hrsg.). Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. VCH-Verlag, Weinheim, 19. Lieferung, S. 1-40
- [48] MAK (1995a): 2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure (2,4,5-T) einschl. Salze und Ester, Senatskommission zur Prüfung Gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Greim, H. (Hrsg.). Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. VCH-Verlag, Weinheim, 21. Lieferung, S. 1-35
- [49] MAK (1995b): 2,4,5-Trichlorphenol, Senatskommission zur Prüfung Gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Greim, H. (Hrsg.). Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. VCH-Verlag, Weinheim, 21. Lieferung, S. 1-13
- [50] MAK (1999): 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin, Senatskommission zur Prüfung Gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Greim, H. (Hrsg.). Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. VCH-Verlag, Weinheim, 28. Lieferung, S. 1-33
- [51] Manz, A., Berger, J., Dwyer, J.H. et al. (1991): Cancer mortality among workers in chemical plant contaminated with dioxin, *Lancet* 338: S. 959-964
- [52] Massa, T., Esmaeili, A., Fortmeyer, H. et al. (1992): Cell transforming and oncogenic activity of 2,3,7,8-tetrachlorod- and 2,3,7,8-Tetrabromodibenzo-p-dioxin, *Anticancer Res* 12, 2053-2060
- [53] Meyne, J., Allison, D.C., Bose, K. et al. (1985): Hepatotoxic doses of dioxin do not damage mouse bone-narrow chromosomes, *Mutation Research* 157: S. 63-69
- [54] Michalek, J.E., Pirkle, J.L., Caudill, S.P. et al. (1996): Pharmacokinetics of TCDD in veterans of operation Ranch Hand: 10-year follow-up, *J Toxicol Environ Health* 47: S. 209-220
- [55] Needham, L.L., Gerthoux, P.M., Patterson, Jr. D.G. et al. (1997/98): Serum dioxin levels in Seveso, Italy, population in 1976, *Teratogen Carcinogen Mutagen* 17: S. 225-240
- [56] Mortelmans, K., Haworth, S., Speck, W., Zeiger, E. (1984): Mutagenicity testing of Agent Orange components and related compounds, *Toxicol appl Pharmacol* 75, S. 137-146
- [57] Nagayama, J., Nagayama, M., Masuda, Y (1993): Frequency of micronuclei induces in cultured lymphocytes by highly toxic organochlorine congeners, *Fukuoka Acta med* 84, S. 189-194
- [58] Nagayama, J., Nagayama, M., Haraguchi, K. Et al. (1995): Effects of 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran and its analogues on induction of sister chromatid exchanges in cultured human lymphocytes, *Fukuoka Acta med* 86, S. 184-189
- [59] NTP, National Toxicology Program (1982): Carcinogenesis Bioassay of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (CAS No. 1746-01-6) in Osborne-Mendel Rats and B6C3F₁ Mice (Gavage Study), Tech.Rep. Series No. 209, DHEW Publikation No. (NIH) 82-1765, Research Triangle Park, NC

- [60] Ott, M.G., Zober, A. (1996): Cause specific mortality and cancer incidence among employees exposed to 2,3,7,8-TCDD after a 1953 reactor accident. *Occup Environ Med* 53: S. 606-612
- [61] Pirkle, J.L., Wolfe, W.H., Patterson, Jr., D.G. et al. (1989): Estimates of the half-life of 2,3,7,8-TCDD in Viet Nam veterans of operation Ranch Hand. *J Toxicol Environ Health* 27: S. 165-171
- [62] Poiger, H., Schlatter, C. (1986): Pharmacokinetics of 2,3,7,8-TCDD in man, *Chemosphere* 15: S. 1489-1495, zitiert nach EPA, 1992
- [63] Poland, A., Palen, D., Glover, E. (1982): Tumor promotion by TCDD in skin of HRS/J hairless mice, *Nature* 300: S. 271-273
- [64] Ramlow, J.M., Spadecene, N.W., Hoag, S.R. et al. (1996): Mortality in a cohort of pentachlorophenol manufacturing workers, *Am J Ind Med* 30: S. 180-194
- [65] Rao, M.S., Subbarao, V., Prasad, J.D., Scarpelli, D.G (1988): Carcinogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the Syrian golden hamster, *Carcinogenesis* 9: S. 1677-1679
- [66] Rogers, A.M., Andersen, M.E., Back, K.C. (1982): Mutagenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and perfluoro-n-decanoic acid in L5178Y mouse-lymphoma cells, *Mutat Res* 105, S. 445-449
- [67] Rozman, K. (1989): A critical view of the mechanism(s) of toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, *Dermatosen* 37: S. 81-92
- [68] Saracci, R., Kogevinas, M., Bertazzi, P.-A. et al. (1991): Cancer mortality in workers exposed to chlorophenoxy herbicides and chlorophenols. *Lancet* 338: S. 1027-1032
- [69] Schlatter, C. (1991): Data on kinetics of PCDDs and PCDFs as a prerequisite for human risk assessment. In: Gallo, M.A., Scheuplein, R.J., van der Heijden, K.A. (Hrsg.) *Banbury Report 35: Biological basis for risk assessment of dioxins and related compounds*, Cold Spring Harbor Laboratory Press: S. 215-228
- [70] Steenland, K., Piacitelli, L., Deddens, J. et al. (1999): Cancer, heart disease, and diabetes in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, *J Nat Cancer Inst* 91: S. 779-786
- [71] Tenchini, M.L., Crimauco, C., Pacchetti, G. et al. (1983): A comparative cytogenetic study on cases of induced abortions in TCDD-exposed and nonexposed women, *Environ Mutag* 5: S. 73-85
- [72] Tóth, K., Somfai-Relle, S., Sugár, J., Bence, J. (1979): Carcinogenicity testing of herbicide 2,4,5-trichlorophenoxyethanol containing dioxin and of pure dioxin in Swiss mice, *Nature* 278: S. 548-549
- [73] Turteltaub, K.W., Felton, J.S., Gledhill, B.L. et al. (1990): Accelerator mass spectrometry in biomedical dosimetry: relationship between low-level exposure and covalent binding of heterocyclic amine carcinogens to DNA, *Proc natl Acad Sci USA* 87, S. 5288-5292

- [74] Van den Berg, M., de Jongh, J., Poiger, H., Olson, J. R. (1994): The toxicokinetics and metabolism of polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs) and dibenzofurans (PCDFs) and their relevance for toxicity, *CRC Critical Reviews in Toxicology* 24: S. 1-74
- [75] Van Miller, J.P., Lalich, J.J., Allen, J.R. (1977): Increased incidence of neoplasma in rats exposed to low levels of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin, *Chemosphere* 9: S. 537-544
- [76] Wahba, Z.Z., Lawson, T.W., Murray, W.J., Stohs, S.J. (1989): Factors influencing the induction of DNA single strand breaks in rats by 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin, *Toxicology* 58, S. 57-69
- [77] Ware (Environmental Protection Agency) (1988): *Review of Environmental Contamination and Toxicology*, Vol. 107, Springer-Verlag New York, Berlin, Heidelberg, London, Paris, Tokyo
- [78] Weber, L.W., Zesch, A., Rozinan, K. (1991): Penetration, distribution and kinetics of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in human skin in vitro, *Arch Toxicol* 65: S. 421-428
- [79] WHO (1989): Chlorophenols other than pentachlorophenol, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (IPCS), *Environmental Health Criteria* 93
- [80] Wilson, C.L., Safe, S. (1998): Mechanisms of ligand-induced arylhydrocarbon receptor-mediated biochemical and toxic responses, *Toxicol Pathol* 26: S: 657-671
- [81] Wolfe, W.H., Michalek, J.E., Miner, J.C. (1994): Determinants of TCDD half-life in veterans of operation Ranch Hand, *J Toxicol Environ Health* 41: S: 481-488
- [82] Zober, A., Messerer, P., Huber, P. (1990): Thirty-four-year mortality follow-up of BASF employees exposed to 2,3,7,8-TCDD after the 1953 accident, *Int Arch Occup Environ Health* 62: S. 139-157
- [83] Zober, A., Ott, M.G., Pöpke, O., Heidemann, A. (1993): Cytogenetic studies in lymphocytes of workers exposed to 2,3,7,8-TCDD, *Int Arch occup environ Health* 65: S. 157-161
- [84] Zober, A. (1998): Neuere klinische und epidemiologische Untersuchungen an der BASF-Kohorte nach TCDD-Unfall 1953, *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed, Sonderheft* 24: S. 60-63