



Bundesministerium
für Umwelt, Naturschutz
und Reaktorsicherheit

SCHRIFTENREIHE REAKTORSICHERHEIT UND STRAHLENSCHUTZ

EPIDEMIOLOGISCHE FALL-KONTROLLSTUDIE ZUR ÄTIOLOGIE VON LYMPHOMEN

BMU - 2004-639



WIR STEUERN UM AUF ERNEUERBARE ENERGIEN.

BMU – 2004-639

**Epidemiologische Fall-Kontrollstudie zur
Ätiologie von Lymphomen**

Nikolaus Becker

Evelin Deeg

Alexandra Nieters

IMPRESSUM

Dieser Band enthält einen Abschlussbericht über ein vom Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) gefördertes Vorhaben. Verantwortlich für den Inhalt sind allein die Autoren. Das BMU übernimmt keine Gewähr für die Richtigkeit, die Genauigkeit und Vollständigkeit der Angaben sowie die Beachtung privater Rechte Dritter. Der Eigentümer behält sich alle Rechte an der weiteren Nutzung oder Vervielfältigung des Berichts vor.

Der Bericht wurde durch das Deutsche Krebsforschungszentrum (Abteilung Klinische Epidemiologie) erstellt.

Der Bericht gibt die Auffassung und Meinung des Auftragnehmers wieder und muss nicht mit der des BMU übereinstimmen.

Herausgeber:

Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit
Arbeitsgruppe RS I 1
Postfach 12 06 29
53048 Bonn

ISSN 1612-6386

Erscheinungsjahr: 2004

Diesen Bericht hat das DKFZ im Auftrag des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit im Rahmen der Vorhaben StSch 4132 und 4261 erstellt. Der Bericht gibt die Auffassung und Meinung des Auftragnehmers wieder und muss nicht mit der des BMU übereinstimmen.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	6
Danksagungen	8
1. Einleitung	9
2. Stand des Wissens	10
2.1 Klassifikation maligner Lymphome	11
2.2 Deskriptive Epidemiologie	13
2.3 Ätiologische Epidemiologie	15
2.3.1 Immunologische Faktoren: Immundefekt-, Autoimmunkrankheiten und Organtransplantationen	15
2.3.2 Infektiöse Agenzien	17
2.3.3 Allergien	18
2.3.4 Sonstige medizinische Faktoren	22
2.3.5 Rauchen	27
2.3.6 Ernährung	27
2.3.7 Alkohol	26
2.3.8 Übergewicht	27
2.3.9 Ionisierende und nicht-ionisierende Strahlung	27
2.3.10 Berufliche Faktoren	32
2.3.11 Familiäre Faktoren	33
2.3.12 Sonstige Faktoren	34
2.4 Molekulargenetische Aspekte	34
2.4.1 Genetische Faktoren	34
2.4.2 Genetische Polymorphismen	35
3. Die Hypothesen der Studie	37
4. Material und Methoden	40
4.1 Datenerhebung	41
4.1.1 Fragebogen	41
4.1.2 Auswahl der Studienregionen	43
4.1.3 Auswahl und Schulung der Interviewerinnen	45
4.1.4 Identifizierung der Fälle	45
4.1.5 Stichprobenziehung und Auswahl der Kontrollen	48

		4
4.2	Biologische Proben	49
4.2.1	Blutentnahme	49
4.2.2	Blutverarbeitung	49
4.3	Datenbanken	50
4.4	Etablierung der Genotypisierung	51
4.5	Statistische Methoden	52
5.	Ergebnisse	53
5.1	Beschreibung der Studienpopulation	54
5.2	Risikofaktoren	61
5.2.1	Soziodemographische Faktoren	61
5.2.2	Wohnort und Wohnumgebung	66
5.2.3	Anzahl Kinder in der elterlichen Familie	67
5.2.4	Tierkontakte	68
5.2.5	Kinderkrankheiten	71
5.2.6	Krankheitsvorgeschichte im Erwachsenenalter	74
5.2.7	Allergien	77
5.2.8	Fieber und Infekte	79
5.2.9	Impfungen und Einnahme von Antibiotika	81
5.2.10	Sonstige medizinische Faktoren (Krebsvorerkrankungen, Chemotherapie, Operationen, Bluttransfusionen)	84
5.2.11	Röntgenuntersuchungen und Strahlentherapie	89
5.2.12	Rauchen	93
5.2.13	Alkohol	95
5.2.14	Haarfärbemittel	98
5.2.15	Exposition gegenüber natürlicher und künstlicher UV-Strahlung	101
5.2.16	Sonstige Faktoren (Tätowierungen, intravenöse Drogen, Schlafstörungen)	102
5.2.17	Freizeitaktivitäten und private Anwendung von Pestiziden	103
5.2.18	Berufliche Tätigkeiten	108
5.3	Erste Ergebnisse zu Genvarianten und Lymphomen	117
6	Diskussion und Ausblick	102
6.1	Ergebnisse des Vorhabens	121
6.2	Die internationale Kooperationen EPILYMPH und INTERLYMPH	124
6.3	Kooperation mit dem Kompetenznetz Maligne Lymphome	128

6.4	Kooperation mit dem Institut für Arbeitsmedizin, Frankfurt	129
6.5	Kooperation mit der Abteilung Funktionelle Genomforschung des DKFZ	130
6.6	Schlussbemerkung	130
7.	Literaturverzeichnis	132

Anhang

A.1	Interviewer, Ärzte der beteiligten Kliniken und sonstige in das Vorhaben einbezogene Kollegen
A.2	Fälle und Kontrollen in den Studienregionen

Zusammenfassung

Die vorliegende epidemiologische Fall-Kontroll-Studie zur Ätiologie von Lymphomen wurde im Jahr 1998 begonnen, multizentrisch unter Federführung der Abteilung Klinische Epidemiologie des Deutschen Krebsforschungszentrums, Arbeitsgruppe Grundlagen der Krebsprävention, in sechs Regionen Deutschlands (Hamburg, Bielefeld, Würzburg, Ludwigshafen, Heidelberg und München) mit unterschiedlichen Rekrutierungszeiten durchgeführt und im Jahr 2003 abgeschlossen. Sie umfasst 700 geschlechtsgleiche und altersähnliche Fall-Kontrollpaare im Altersbereich 18 – 80 Jahre, für die umfassend durch persönliche Befragung Daten zur Vorgeschichte (demographische und Lebensstilfaktoren einschließlich Rauchen und Alkohol, aber keine Ernährung, sowie Beruf) erhoben sowie für über 90 % der Teilnehmer Blutproben gesammelt wurden. Die Beteiligungsraten betragen unter den die Einschlusskriterien erfüllenden Erkrankungsfällen 87.3 % und den entsprechenden Vergleichspersonen 43.2 %.

Ziel der Studie war es, seit längerem vermutete Risikofaktoren hinsichtlich ihrer tatsächlichen Beteiligung an der Ätiologie von Lymphomen zu überprüfen (z.B. ionisierende und nicht-ionisierende Strahlung, bestimmte immunologische und virale Faktoren sowie Lebensstilfaktoren und berufliche Expositionen) und neu formulierten Hypothesen nachzugehen („Hygienehypothese“ auch bei Lymphomen unter Erwachsenen, bestimmte bisher nicht untersuchte Viren, molekular-genetische Faktoren). Dabei sollte die neue, auf einer internationalen Übereinkunft beruhende REAL- bzw. später WHO-Klassifikation der Lymphome zugrunde gelegt werden.

Die Studie wurde von Beginn an als Teil eines europäischen Vorhabens mit der Bezeichnung EPILYMPH angesehen, dessen Ziel es war, auf der Grundlage eines einheitlichen Studienprotokolls und einer einheitlichen Diagnostik – ebenfalls der REAL- bzw. WHO-Klassifikation – mehrere tausend Fall-Kontrollpaare zu sammeln. Diese Fallzahlen sollten es möglich machen, zu überprüfen, inwieweit die histologisch und immunologisch klar von einander unterscheidbaren Subentitäten von Lymphomen auch unterschiedliche Ätiologien aufweisen. Diese Fragestellung ist wegen der meist viel zu geringen Fallzahlen mit Studien auf nationaler Ebene kaum bearbeitbar.

Die bisherigen Auswertungen lassen als wesentliche Resultate des Vorhabens erkennen:

Kein erhöhtes Risiko für Lymphome durch ionisierende oder nicht-ionisierende Strahlung; inwieweit z.T. signifikant verminderte Odds Ratio Artefakte darstellen oder auf realen Effekten beruhen, muss in weitergehenden Untersuchungen abgeklärt werden.

Nur partielle Übereinstimmung mit der für Allergien diskutierten „Hygienehypothese“: das heißt im einzelnen, keine Risikoverminderung bei Aufenthalt in ländlicher Umgebung, bei engem Kontakt mit vielen Personen in den ersten Lebensmonaten oder Aufwachsen als Einzelkind bzw. mit wenigen Geschwistern; aber z.T. signifikant niedrigere Odds Ratio bei (a) Kontakt zu bestimmten Tierarten, (b) erfolgter Erkrankung an bestimmten Kinderkrankheiten, (c) erfolgter Impfung gegen bestimmte Infektionskrankheiten, (d) Vorerkrankung an bestimmten allergischen Krankheiten, (e) häufigeren Durchfallerkrankungen sowie (f) Appendektomie in der Kindheit. Tonsillektomie erweist sich hingegen als Faktor mit erhöhtem Risiko.

Hinweise auf eine Risikoerhöhung gibt es ferner bei einer Infektion mit Hepatitis-C-Viren, die aber auf Grund sehr geringer Fallzahlen nicht signifikant sind und daher auch eine geringe Relevanz des Risikofaktors für die Lymphomätiologie in Deutschland erkennen lassen.

Eine leichte Risikoerhöhung zeigt sich bei langjährigem und starkem Zigarettenkonsum, dagegen eine deutliche Risikoverminderung bei leichtem bis mäßigem Alkoholkonsum.

Deutlich verminderte Odds Ratio finden sich bei einigen Berufen (bestimmten Bürotätigkeiten und Lehrern), erhöhte Odds Ratio dagegen bei Landwirten, Chemikern und bestimmten Bau- und Elektroberufen.

Schließlich ergeben sich Hinweise auf Assoziationen mit bestimmten immunologisch relevanten Genvarianten.

Die weiteren Arbeiten werden sich – eine Fortführung der Förderung vorausgesetzt - auf die vertiefende Analyse des Datenmaterials und die Publikation der Ergebnisse, experimentell auf die Weiterführung der molekular-genetischen Analysen und auf europäischer Ebene auf die Untersuchung der Reproduzierbarkeit der aufgeführten deutschen Ergebnisse konzentrieren.

Danksagungen

Die Durchführung einer Studie diesen Umfanges ist nicht möglich ohne breite Unterstützung auf den unterschiedlichsten Ebenen. So war Frau Prof. Dr. M. Blettner während ihrer Heidelberger Zeit an Vorbereitung und Antragstellung beteiligt. Herr Prof. Dr. H.-K. Müller-Hermelink beriet uns bei den die Lymphompathologie betreffenden Aspekten des Vorhabens. Er unterstützte uns auch beim Aufbau der Studienregion Würzburg. In der Studienregion Hamburg ebnete uns Herr Prof. Dr. J. Berger die Wege, in der Studienregion Bielefeld, sozusagen in ihrer Bielefelder Zeit, Frau Prof. Dr. M. Blettner, in der Studienregion München Herr Dr. med. M. Dreyling. Die praktische Durchführung lag in Würzburg in den Händen von Frau M. Weikert und Herrn S. Bergelt, in Hamburg bei Herrn J. Hedicke, in Bielefeld bei Herrn Dr. med. J. Gellissen und in München bei Frau Dr. med. S. Schmidt.

Zahlreiche Interviewer und eine noch viel größere Zahl an Ärzten der beteiligten Kliniken, deren Namen mehrere Seiten füllen und daher in einem gesonderten Anhang wiedergegeben werden (siehe Anhang 1), sowie viele hundert Patienten sowie ebenso viele Mitbürger trugen entscheidend zum Gelingen der Studie bei. Darüber hinaus wurden und werden eine wachsende Zahl von Kollegen im In- und Ausland an den experimentellen Arbeiten beteiligt.

Schließlich sind die fördernden Institutionen zu nennen, die erst möglich gemacht haben, diese umfangreiche Infrastruktur für das Vorhaben aufzubauen und über fünf Jahre zu betreiben. Der überwiegende Teil der Förderung wurde vom Bundesamt für Strahlenschutz geleistet. Hier hat Herr Dr. B. Grosche die Studie mit großem Engagement betreut. Eine Ausweitung des Projektes auf eine weitere Studienregion wurde von der Europäischen Gemeinschaft getragen. Eine Arbeitstagung der arbeitsmedizinischen Experten wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. Schließlich wurde ein nicht unerheblicher Teil der erforderlichen Mittel vom Deutschen Krebsforschungszentrum zur Verfügung gestellt.

Ihnen allen sei an dieser Stelle ganz herzlich für die gute und erfolgreiche Zusammenarbeit gedankt.

1. Einleitung

Lymphome gehören zu den wenigen Krebsarten, bei denen Inzidenz und Mortalität bis zum heutigen Tag unverändert ansteigen. Der bei den meisten häufigeren Krebsarten in den letzten Jahren zu beobachtende mehr oder weniger ausgeprägte Rückgang ist bei dieser Krankheitsgruppe bisher ausgeblieben.

Über die Ätiologie ist vergleichsweise wenig bekannt. Als gesichert gilt ein Zusammenhang mit dem Vorliegen einer Immundefektkrankheit oder bestimmten Autoimmunkrankheiten sowie in einigen Regionen der Welt mit bestimmten Viren. Diese Faktoren können allerdings nur etwa ein Prozent der Lymphomerkrankungsfälle erklären. Für zahlreiche andere Faktoren wurden wiederholt Hinweise gefunden, ohne dass sich die Befunde jedoch bisher zu einer gesicherten Evidenz verfestigt hätten.

Die in der Vergangenheit durchgeführten epidemiologischen Studien haben nicht selten – nicht zuletzt wegen der häufig niedrigen verfügbaren Fallzahlen – die ganze Krankheitsgruppe zusammengefasst ausgewertet oder nur bestimmte große Untergruppen betrachtet. Im allgemeinen lag der Einteilung die noch aus den 50er Jahren stammende und als völlig veraltet geltende Klassifikation der WHO gemäß der “Internationalen Klassifikation der Krankheiten“ (ICD) zugrunde.

Die über die letzten Jahre und Jahrzehnte zu verzeichnende Entwicklung von Diagnostik und Therapie hat indessen gezeigt, dass die verschiedenen Subentitäten z.T. sowohl biologisch als auch in ihrem Verhalten unter Therapie so verschieden sind, dass auch unterschiedliche Ätiologien in Betracht gezogen werden müssen. Wenn dies zutrifft, könnten in epidemiologischen Studien, die Subentitäten mit unterschiedlicher Ätiologie zusammengefasst ausgewertet haben, vergleichsweise schwache Risikofaktoren unentdeckt geblieben sein.

Die erwähnte Entwicklung von Diagnostik und Therapie hat dazu geführt, dass die international gebräuchlichen Klassifikationen einer gründlichen Revision unterzogen und durch neue Klassifikationen ersetzt wurden. Von auf dieser Grundlage durchgeführten epidemiologischen Studien sollte erwartet werden, dass sie eher in der Lage sind, subentitätenspezifische Risikofaktoren zu identifizieren.

Ausgangspunkt des Vorhabens, über dessen Ergebnisse hier berichtet wird, war demnach die zunehmende Aufmerksamkeit, die den Lymphomen zuteil wird aufgrund des Anstieges ihrer Inzidenz sowie des unbefriedigenden Wissens über ihre Ätiologie. Darüber hinaus ermutigte

die Einführung von Klassifikationen, die sich auf neue diagnostische und therapeutische Erkenntnisse stützen, zu einem neuen Anlauf ätiologischer Forschung. Außerdem erlaubt die breite internationale Akzeptanz dieser neuen Klassifikationen den Epidemiologen, sich in großen internationalen Kooperationen zusammenzuschließen, um auch seltenere Subentitäten oder Risikofaktoren geringer Prävalenz auf einer einheitlichen diagnostischen Grundlage evaluieren zu können.

So ist diese deutsche Studie zwar auf nationaler Ebene konzipiert und auch im wesentlichen finanziert, doch erfolgte bereits die Entwicklung der Konzeption und insbesondere die Durchführung vor dem Hintergrund erst lockerer und später verbindlicher Kontakte zu anderen europäischen Gruppierungen mit entsprechenden Interessen. Die ersten Initiativen für eine europäische Zusammenarbeit gingen vom Leukemia Research Fund in Leeds (Prof. Dr. R. Cartwright) aus. Die später tatsächlich zustande kommende Kooperation ist vom Internationalen Krebsforschungszentrum (IARC) in Lyon koordiniert (Dr. P. Boffetta), umfasst acht europäische Länder (Finnland, Frankreich, Deutschland, Großbritannien, Irland, Italien, Spanien und Tschechien) und firmiert unter dem Akronym „Epilymph“. Diese ist ihrerseits seit kurzem wiederum eingebettet in eine breite weltweite Zusammenarbeit, der der Name „Interlymph“ gegeben wurde (für Einzelheiten siehe Kapitel Schlussbemerkungen). In wieweit der europäische Verbund die deutsche Studie beeinflusst hat, wird in den entsprechenden Kapiteln jeweils vermerkt.

Für die Arbeitsgruppe *Epidemiologische Grundlagen der Krebsprävention* in der Abteilung Klinische Epidemiologie des Deutschen Krebsforschungszentrums, die das Vorhaben federführend durchgeführt hat, bot die Fragestellung schließlich die Gelegenheit, phänotypische Variationen in der Bevölkerung, wie sie sich durch eine unterschiedliche Neigung zu Allergien oder banalen Infekten darstellen, ihren immunologischen Hintergrund sowie möglichen Bezug zu Krebskrankheiten unterschiedlicher Lokalisationen, weiter zu untersuchen. Diese Thematik war seit etlichen Jahren bereits eines der Forschungsgebiete der Arbeitsgruppe (Abel et al. 1991, Becker et al. 1992 und 1996, Becker und Frosch 2001).

2. Stand des Wissens

Im Folgenden wird ein Überblick über die neuesten Zahlen zu Inzidenz und Mortalität sowie den derzeitigen Wissensstand zu bekannten oder vermuteten Risikofaktoren gegeben. Außerdem wird auf die mehrfach erwähnte, diesem Vorhaben zugrunde liegende Klassifikation eingegangen. Da ein Verständnis zumindest der groben Veränderungen bzw.

Unterschiede im Bereich der Klassifikationen auch für die Lektüre dieses Berichtes unabdingbar erscheint, wird deren Erläuterung jedoch vorangestellt.

2.1 Klassifikation maligner Lymphome

Den Diagnosen der in diese Studie aufgenommenen Fälle liegt die neue WHO-Klassifikation maligner Lymphome zugrunde (Jaffé et al. 2001). Es handelt sich dabei um die erste, auf einem weltweiten Konsensus der Experten beruhenden Klassifikation hämatologischer bösartiger Neubildungen. Ihre Ausarbeitung erfolgte unter Federführung der European Association of Haematopathology und der Society for Haematopathology. Mehr als 50 Pathologen aus vielen Ländern waren beteiligt.

Der Klassifikation liegen die Prinzipien zugrunde, wie sie einige Jahre zuvor in der „Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms“ (REAL) definiert worden waren (Harris et al. 1994). Sie ist hierarchisch aufgebaut und beruht auf der Definition von Krankheitsentitäten, d.h. spezifischen diagnostizierbaren Einzelkrankheiten. Zu deren Charakterisierung werden alle verfügbaren Informationen über Morphologie, Immunphänotyp, Genotyp sowie das klinische Erscheinungsbild herangezogen (Rüdiger und Müller-Hermelink 2002). Je nach relativer Bedeutung sind die Gewichte dieser Aspekte von Entität zu Entität unterschiedlich.

Die Ordnung erfolgt nach Zelllinien, d.h. in Neoplasien myeloischen, lymphoiden, histiozytisch/dendritischen Ursprungs bzw. Ursprungs aus Mast-Zellen. Die lymphoiden Neoplasien, die im Zentrum des vorliegenden Vorhabens stehen und auf die sich im folgenden die Darstellung der Klassifikation beschränkt, sind wiederum in drei Kategorien unterteilt: B-Zell-Lymphome, T- und NK-Zell-Lymphome und das Hodgkin-Lymphom (siehe Tabelle 2.1). Innerhalb der ersten beiden Kategorien wird schließlich nach Entwicklungsstadium der jeweiligen Zellen unterschieden, d.h. in Neoplasien der jeweiligen Vorläuferzellen bzw. der reifen Zellen.

Tabelle 2.1: Die WHO – Klassifikation maligner Lymphome*

Kategorie	
Hodgkin – Lymphom	<ul style="list-style-type: none"> • Noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom
	<ul style="list-style-type: none"> • Klassisches Hodgkin-Lymphom <ul style="list-style-type: none"> • Lymphozytenreich, nodulär oder diffus • Nodulär-sklerosierend • Mischzellig • Lymphozytenarm
B – Zell – Neoplasien	Vorläufer – B-Zell – Neoplasien

Tabelle 2.1: Die WHO – Klassifikation maligner Lymphome* (Fortsetzung)

Kategorie	
	• Vorläufer-B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom
B – Zell – Neoplasien (Fortsetzung)	Reife B-Zell – Neoplasien
	• Chronische lymphatische Leukämie/ lymphozytisches Lymphom
	• B-Zell-prolymphozytisches Lymphom
	• Lymphoplasmazytisches Lymphom
	• Splenisches Marginalzonenlymphom
	• Haarzelleukämie
	• Plasmazellerkrankungen
	• Extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT-Lymphom)
	• Nodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom
	• Follikuläres Lymphom
	• Mantelzelllymphom
	• Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
	• Burkitt-Lymphom/Leukämie
	B-Zell-Proliferationen mit unklarem malignen Potenzial
	• Lymphomatoide Granulomatose
	• Lymphoproliferative Erkrankungen nach Transplantationen
T – Zell- und NK-Zell - Neoplasien	Vorläufer-T-Zell-Neoplasien
	• Vorläufer-T-lymphoblastische Leukämie/Lymphom
	• Blastisches NK-Zell-Lymphom
	Reife T-Zell- und NK-Zell-Neoplasien
	• T-Zell-prolymphozytische Leukämie
	• T-Zell-großzellige granuläre lymphatische Leukämie
	• Adulte T-Zell-Leukämie/Lymphom
	• Extranodales NK/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ
	• Enteropathieassoziiertes T-Zell-Lymphom
	• Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom
	• Subkutanes Pannikulitis-ähnliches-T-Zell-Lymphom
	• Mucosis fungoides
	• Sézary-Syndrom
	• Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom
	• Peripheres T-Zell-Lymphom, unspezifiziert
	• Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom
	• Anaplastisches großzelliges Lymphom
	• Lymphomatoide Papulose

*(Quelle: Rüdiger und Müller-Hermelink 2002)

Eine wichtige Unterscheidung zu früheren Klassifikationen und auch beispielsweise der „Internationalen Klassifikation der Krankheiten“ (ICD) der WHO in ihren verschiedenen Revisionen besteht darin, dass die vorliegende neue Klassifikation auch die lymphoiden

Leukämien umfasst. Das lymphozytische Lymphom und die B-Zell – chronische lymphatische Leukämie (B-CLL) werden heute als solide und zirkulierende Phasen, d.h. unterschiedliche Manifestationen, ein und desselben Krankheitsbildes, und deren Unterscheidung in verschiedenen Entitäten als willkürlich angesehen (Jaffe et al. 2001).

Dieser letztere Gesichtspunkt einer unterschiedlichen Zuordnung von Krankheitsentitäten in verschiedenen Klassifikationen ist ausdrücklich hervorzuheben, weil er Anlass für dauerhafte Missverständnisse geben kann. In der ICD wird in allen für die letzten 50 Jahren relevanten Revisionen (6. – 10. Revision) im wesentlichen unterschieden in „Morbus Hodgkin“ (ICD-9 201), „Lymphosarkome und Retikulumzellsarkom“ (ICD-9 200) bzw. „Sonstige bösartige Neubildungen des lymphatischen und histiozytären Systems“ (ICD-9 202), die meistens nur zusammengefasst betrachtet werden, sowie „multiples Myelom und immunproliferative Neubildungen“ (ICD-9 203). Die „Lymphatische Leukämie“ (ICD-9 204) wird den Leukämien zugeordnet. Da die älteren Daten in aller Regel nur noch in Gruppenzusammenfassungen vorliegen, können deskriptiv-epidemiologische Daten zur säkularen Entwicklung auch in Zukunft nur auf der Grundlage der als veraltet bekannten Klassifikationen zur Verfügung gestellt werden (siehe Kapitel 2.2).

Der Begriff „Lymphome“ ist im deskriptiv-epidemiologischen Kontext damit als Zusammenfassung der ICD-9 – Schlüssel 200 – 203 zu verstehen, während er im heutigen Sprachgebrauch die in Tabelle 2.1 aufgeführten Krankheiten umfasst.

2.2 Deskriptive Epidemiologie

Lymphome (ICD-9 200 – 203) tragen mit etwa 423 000 Neuerkrankungsfällen im Jahr 2000 weltweit etwa 4.2% aller Neuerkrankungsfälle zur Gesamtkrebsinzidenz bei (Parkin et al. 2001). Zusammengefasst sind sie die siebthäufigste Tumorart. Die geschätzte Anzahl an Todesfällen beträgt etwa 243 000 im Jahr. Der prozentuale Anteil an allen Krebstodesfällen ist mit etwa 3.9% ähnlich zu demjenigen bei den Neuerkrankungsfällen. In der nachfolgenden Tabelle sind die Zahlen aufgeschlüsselt nach den einzelnen Entitäten für Männer und Frauen getrennt wiedergegeben.

Tabelle 2.2a: Geschätzte Zahl von Neuerkrankungs- und Todesfällen an Non-Hodgkin-Lymphomen, Hodgkin-Lymphome und multiplen Myelomen weltweit im Jahr 2000 (Parkin et al. 2001)

Entität	Neuerkrankungsrate ¹				Todesfälle ²			
	Männer	Frauen	Gesamt	%	Männer	Frauen	Gesamt	%
Non-Hodgkin-Lymphome	167 000	121 000	287 000	2.9	93 000	68 000	161 000	2.6
Hodgkin-Lymphome	38 000	24 000	62 000	0.6	16 000	9 000	25 000	0.4
Multiple Myelome	39 000	34 000	74 000	0.7	30 000	27 000	57 000	0.9
Insgesamt	244 000	179 000	423 000	4.2	139 000	104 000	243 000	3.9

¹Gesamtzahl: 10 056 000

²Gesamtzahl: 6 209 000

In Deutschland liegt die geschätzte Zahl der Neuerkrankungsfälle bei 13 426 Personen von insgesamt etwa 347 217 Neuerkrankungsfällen im Jahr 1998 (www.rki.de) und stellt damit etwa 3.9% aller Neuerkrankungsfälle dar. Im Jahr 2000 traten 9258 Sterbefälle auf, das sind etwa 4.4% aller Krebstodesfälle. Die nachfolgende Tabelle gibt die Zahlen für die einzelnen Entitäten und getrennt nach Männern und Frauen in Deutschland wieder.

Tabelle 2.2b: Geschätzte Zahl von Neuerkrankungs- und berichtete Zahl von Todesfällen an Non-Hodgkin-Lymphomen, Morbus Hodgkin und multiplen Myelomen in Deutschland im Jahr 1998 (Becker und Wahrendorf (1997); www.dkfz.de, ‚Krebsatlas‘)

Entität	Neuerkrankungsrate ¹				Todesfälle ²			
	Männer	Frauen	Gesamt	%	Männer	Frauen	Gesamt	%
Non-Hodgkin-Lymphome	4482	4933	9415	2.7	2650	2698	5348	2.5
Hodgkin-Lymphome	907	933	1840	0.5	230	214	444	0.2
Multiple Myelome	1096	1075	2171	0.6	1715	1751	3466	1.6
Insgesamt	6485	6941	13 426	3.9	4595	4663	9258	4.4

¹Gesamtzahl: 347 217

²Gesamtzahl: 210 738

Die Inzidenz nimmt international und hierzulande unverändert zu. Um Artefakte aufgrund einer über die Jahrzehnte hinweg möglicherweise präziser werdenden Diagnostik auszuschließen, wurde von Mitte der 1980er bis Anfang der 1990er Jahre in einer Reihe europäischer Länder in Zusammenarbeit mit Krebsregistern auf der Grundlage genauer histopathologischer Diagnosen eine Inzidenzstudie durchgeführt, die diesen Befund bestätigte. Allerdings zeigte sich der Anstieg nur bei Non-Hodgkin-Lymphomen, nicht jedoch bei Hodgkin-Lymphomen (Cartwright et al. 1999).

Auch in Deutschland lassen die Daten des Krebsregisters Saarland einen Anstieg der Inzidenz bei Non-Hodgkin-Lymphomen erkennen, während bei Hodgkin-Lymphomen die Inzidenz langsam zurückzugehen scheint (siehe Abbildungen). Insgesamt betrachtet ergibt sich daraus jedoch ebenfalls ein leichter Anstieg. Die Mortalität lässt hierzulande einen deutlichen Anstieg bei Non-Hodgkin-Lymphomen, einen ebenso deutlichen Rückgang bei Hodgkin-Lymphomen sowie ebenfalls einen Anstieg bei multiplen Myelomen erkennen (siehe Abbildung). Insgesamt betrachtet ist damit auch bei der Mortalität ein Anstieg zu beobachten (Becker & Wahrendorf (1997) sowie www.dkfz.de, „Krebsatlas“).

2.3 Ätiologische Epidemiologie

Es gibt eine Reihe von Risikofaktoren für Lymphome, die als gesichert erscheinen und das Immunantwortverhalten und virale Infektionen betreffen. Sie erklären jedoch nur einen kleinen Teil des Auftretens dieser Krebskrankheiten und insbesondere nicht den starken und fortdauernden Anstieg ihrer Häufigkeit. Auffallend ist, dass in der Vergangenheit keine Hinweise auf Faktoren gefunden wurden, die an der Ätiologie vieler anderer Krebskrankheiten zum Teil maßgeblich beteiligt sind und dem Bereich des Lebensstiles (Rauchen, Ernährung, Körpergewicht und körperliche Bewegung) zuzuordnen sind.

Dieser Wissensstand beginnt sich derzeit zu verändern. Zum einen erscheinen zunehmend Studienergebnisse, die doch eine Beteiligung bestimmter Lebensstilfaktoren (z.B. Ernährungsgewohnheiten) belegen. Zum anderen gibt es Hinweise darauf, dass die Rolle immunologischer und viraler Faktoren in der Ätiologie von Lymphomen bei weitem noch nicht in vollem Umfang erkannt ist und in einer komplexen Wechselwirkung mit Lebensstilfaktoren stehen könnte (z.B. Exposition gegenüber UV-Strahlung als Freizeitgewohnheit, die immunsuppressiv und auf diesem Weg risikoe erhöhend für Lymphome wirkt). Solche Zusammenhänge könnten, falls sie sich bestätigen, auch die Zunahme der Erkrankungshäufigkeiten erklären.

Im folgenden wird ein Überblick über den derzeitigen ätiologischen Wissensstand gegeben, wobei sich die Reihenfolge der erläuterten Faktoren an der Evidenz der verfügbaren Ergebnisse orientiert.

2.3.1 Immunologische Faktoren: Immundefekt-, Autoimmunkrankheiten und Organtransplantationen

Immundefektkrankheiten

Immundefektkrankheiten sind genetisch bedingte erbliche Störungen des Immunsystems, mit denen eine erhöhte Suszeptibilität für Infektionen einhergeht. Bisher wurden mehr als 70

Krankheitsbilder dieser Gruppe zugeordnet (WHO 1997). Aufgrund ihrer sehr geringen Häufigkeit sind diese Krankheiten in epidemiologischen Studien der üblichen Größe mit einigen hundert Erkrankungsfälle hinsichtlich eines Erkrankungsrisikos für Lymphome nur schwer auszuwerten. Die verfügbaren Ergebnisse stammen daher aus einem Krankheitsregister, in dem Neuerkrankungsfälle an Immundefektkrankheiten gesammelt werden und eine Langzeitbeobachtung hinsichtlich weiterer Folgeerkrankungen durchgeführt wurde (Filipovich et al. 1992). Die in dem Register beobachtete Lymphominzidenz wurde verglichen mit derjenigen in der dem Register zugrundeliegenden Allgemeinbevölkerung und zeigte eine erhebliche Risikoerhöhung sowohl für Hodgkin-Lymphome als auch für Non-Hodgkin-Lymphome (Tabelle 2.2.1a).

Tabelle 2.3.1a: Relatives Risiko für Lymphome bei Immundefektkrankheiten

Immundefektkrankheit	Relatives Risiko*	
	Non-Hodgkin-Lymphome	Hodgkin-Lymphome
Schwere kombinierte ID (SCID)	16.4	9.5
Hypogammaglobulinämie	7.4	14.3
Common variable immunodeficiency (CVID)	10.2	6.7
Selektiver IgA – Mangel	3.5	7.9
Hyper-IgM – Syndrom	12.5	25.0
Wiskott-Aldrich-Syndrom	16.8	3.8
Ataxia teleangiectasia	10.2	10.7
Sonstige	10.7	4.0
Gesamt	11.2	8.6

* angenommene Hintergrundprävalenz: 4.5 % (NHL), 1.0 % (HL)

Autoimmunkrankheiten

Bei Autoimmunkrankheiten, zu denen derzeit mehr als 80 Krankheitsbilder gerechnet werden, richtet das Immunsystem irrtümlich Abwehrreaktionen gegen körpereigene Strukturen und schädigt bzw. zerstört sie. (Sibbitt 1991, Greaves 2000). Zu dieser Gruppe werden Krankheiten so unterschiedlicher Häufigkeit wie die weitverbreitete rheumatoide Arthritis oder Diabetes Typ 1, als auch das seltene Sjögren-Syndrom und Lupus erythematodes gerechnet.

Eine Vorerkrankung an dem Sjögren-Syndrom ist der stärkste bekannte Risikofaktor für Lymphome. Verschiedentlich wurden Odds Ratios von hundert und mehr beobachtet. (Kinlen 1992, Hoover 1992). Auch bei Lupus erythematodes wurden konsistent Risikoerhöhungen gefunden (Vineis et al. 2000). Bei rheumatoider Arthritis, Diabetes Typ 1, ulcerativer Colitis und Morbus Crohn ist die Befundlage dagegen weniger eindeutig. Eine Reihe von Studien

weisen Risikoerhöhungen auf (Kinlen 1992, Gridley 1993, Mellekjaer et al. 1996), während andere Autoren von Nullergebnissen berichten.

Organtransplantationen

Auch eine deutliche Risikoerhöhung nach Organtransplantationen ist seit langem bekannt und gesichert (Swinner et al. 1990, Opelz et al. 1993, Birkeland et al. 1995). Die Studien weisen übereinstimmend erhebliche Risikoerhöhungen insbesondere für Non-Hodgkin-Lymphome auf, in begrenztem Maße jedoch auch für Hodgkin-Lymphome und multiple Myelome (Tabelle 2.3.1b).

Table 2.3.1.b: Lymphom-Risiko nach Organtransplantation

Referenz und Zielorgan der Transplantation	Relatives Risiko		
	Non-Hodgkin- Lymphome	Hodgkin-Lymphome	Multiple Myelome
Opelz et al. (1993)			
Niere	37.4 (30.5 – 45.5)	-	-
Herz	155.0 (125.1 – 189.8)		
Birkeland et al. (1995)			
Niere:			
Männer	10.0 (5.8 – 16.0)	1.6 (0.0 – 9.0)	4.2 (0.8 – 12.0)
Frauen	11.0 (4.8 – 20.0)	11.0 (2.2 – 33.0)	no cases

Die beschriebenen immunologischen Befunde lassen sich in zweierlei Weise deuten: zum einen können sie dahin gehend interpretiert werden, dass sie auf eine direkte Beteiligung immunologischer Faktoren an der Ätiologie von Lymphomen hinweisen. Zum anderen könnte eine gestörte Immunantwort als Voraussetzung für die Ausbreitung infektiöser Agenzien angesehen werden, von denen die „eigentliche“ pathogene Wirkung ausgeht. Welche der beiden Interpretationen, die sich zudem nicht gegenseitig ausschließen, zutrifft, kann mit den bisher vorgestellten Daten nicht entschieden werden.

2.3.2 Infektiöse Agenzien

Bei einigen Virusarten gilt eine Beteiligung an der Lymphomätiologie als gesichert (EBV, HTLV1) (Zeeb und Blettner 2001). Bei einigen anderen sowie einem Bakterium gibt es Hinweise auf eine Beteiligung, wobei die Datenlage jedoch nicht konsistent ist (HHV-8, HCV, *Helicobacter pylori*). Bei einer dritten Gruppen infektiöser Agenzien erscheint die Annahme eines Zusammenhanges mit Lymphomen eher spekulativ (SV 40, JC-Virus, TT-Viren, Malaria, Borelia).

Das Epstein-Barr-Virus (EBV) ist die maßgebliche Ursache für das Burkitt-Lymphom in Afrika und zumindest ein relevanter Faktor für das außerhalb von Afrika auftretende sporadische Burkitt-Lymphom. Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass EBV an bestimmten Subentitäten des Hodgkin-Lymphoms beteiligt sein könnte sowie an dem immunoplastischen Lymphom in Zusammenhang mit Immunsuppression nach Organtransplantation, bei HIV-induzierten Non-Hodgkin-Lymphomen sowie bestimmter Formen von T-Zell-Lymphomen (Lyons und Liebowitz 1993, Rickinson 2002).

Bei einer bestimmten Art von Lymphomen („Adult-T-Zell-Leukemia-Lymphoma“, ATL) wurde bereits vor längerer Zeit eine Verursachung durch eine bestimmte Retrovirusart gefunden, die daraufhin nach dem Bezug zu dieser Krankheit „Human-T-Zell-Lymphoma-Virus 1“ (HTLV1) genannt wurde. Das Virus ist endemisch in Japan, der Karibik und dem südlichen Afrika, wobei auch hier die Prävalenz außerordentlich niedrig ist. In Europa spielt es keine Rolle und trägt damit auch nicht zur Ätiologie der hier auftretenden Lymphome bei.

Das Herpesvirus Typ 8 (HHV-8) ist an der Ätiologie der HIV-assoziierten Form des Karposi-Sarkoms beteiligt sowie an der seltenen sporadischen Form des Karposi-Sarkoms, wie sie in Osteuropa, bestimmten Mittelmeerländern und dem Nahen Osten vorkommt. Inwieweit das Virus bei anderen Lymphomentitäten relevant ist, ist derzeit unbekannt.

Im Rahmen einer HIV-Infektion treten schließlich Non-Hodgkin-Lymphome auf, bei denen kein Bezug zu EBV und HHV-8 gefunden wird (siehe oben). Diese werden auf die bei HIV-infizierten Personen vorliegende Immunsuppression zurückgeführt.

Ein erhöhtes Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome des Magens wurde bei Personen gefunden, die seropositiv für *Helicobacter pylori* waren (Parsonnet 1994). So erwies sich bei Personen mit Magenlymphomen die Odds-Ratio für eine vorausgegangene *Helicobacter pylori*-Infektion um das 6.3fache erhöht.

2.3.3 Allergien

Allergien spielen bezüglich Lymphomen in zweierlei Hinsicht eine Rolle: erstens, weil eine Vorerkrankung verschiedentlich als assoziiert mit Lymphomen beobachtet wurde; zweitens, weil zur Erklärung der Ätiologie kindlicher Lymphome und Leukämien die sog. „Hygienehypothese“ entwickelt wurde, die äquivalent ist zu der zur Erklärung der Zunahme

allergischer Erkrankungen in vielen Ländern der Welt formulierten „Hygienehypothese“ für Allergien. Auf beide Aspekte soll im folgenden eingegangen werden.

Assoziation zwischen Allergien und Lymphomen

Es gibt eine Vielzahl von Befunden, die auf einen möglichen Zusammenhang zwischen einer allergischen Disposition und später auftretenden Krebskrankheiten im allgemeinen hinweisen. Trotz zahlreicher diesbezüglicher Untersuchungen erscheint die Datenlage jedoch anhaltend inkonsistent. Vena et al. (1985) nennen in einer Übersicht 11 Studien mit einer inversen Assoziation, zwei Studien, die ein erhöhtes Risiko zeigen, sowie drei Studien mit einem Nullergebnis. In die Übersicht nicht aufgenommene, bzw. später durchgeführte Studien liefern ähnlich inkonsistente Ergebnisse (für Einzelheiten siehe Becker und Frosch 2001).

In den genannten Arbeiten wurde nicht spezifisch auf Lymphome eingegangen. Eine Reihe von Studien zu Lymphomen bei Erwachsenen griff jedoch die Thematik ebenfalls auf und zeigen dasselbe Spektrum an Ergebnissen, das von einer inversen Beziehung über ein Null-Ergebnis zu einem erhöhten Risiko führt. Die einzelnen Resultate können in den nachfolgenden Tabellen eingesehen werden.

Table 2.3.3a: Relatives Risiko für Lymphome bei Allergien und anderen atopischen Manifestationen

Referenz	Relatives Risiko (Konfidenzintervall)		
	Non-Hodgkin Lymphome	Hodgkin - Lymphome	Multiple Myelome
Robinette and Fraumeni (1978) Asthma	88.9 (38.3 – 175.1)	62.5 (20.3 – 145.6)	50.0 (6.1 – 180.5)
Cuzick and De Stavola (1988) Asthma			0.7
Ekzeme (bekannter Ursache)			1.6
Ekzeme (unbekannter Ursache)			0.7
Nicht-ekzematische Hautallergien			1.1
Rhinitis / Heuschnupfen			1.0
Andere Allergien			0.8
Gesamt			1.1
Asthma, Ekzeme oder Allergien bei Verwandten ersten Grades			1.4
			all n.s.
McWhorter (1988)* Allergien (unspezifiziert)	3.8 (1.6 – 9.5)		

Table 2.3.3a: Relatives Risiko für Lymphome bei Allergien und anderen atopischen Manifestationen (Fortsetzung)

Referenz	Relatives Risiko (Konfidenzintervall)		
	Non-Hodgkin Lymphome	Hodgkin - Lymphome	Multiple Myelome
Mills et al. (1992)**			
Asthma	0.4 (0.1 – 2.5)		
Heuschnupfen	1.0 (0.5 – 2.3)		
Mills et al. (1992)** Forts.			
Reaktionen auf Arzneimittel	1.6 (0.8 – 3.1)		
Reaktionen auf Chemikalien	1.3 (0.3 – 5.4)		
Reaktionen auf Räucherstäbchen	1.1 (0.4 – 3.7)		
Reaktionen auf giftige Pflanzen	1.5 (0.8 – 3.0)		
Vorgeschichte an Allergien (unspez.)	1.7 (0.95 – 3.1)		
Holly et al. (1999)		-	-
Männer			
Allergien gegen Arzneimittel	1.0 (0.8 – 1.3)		
andere Allergien	0.8 (0.7 – 1.0)		
Nahrungsmittelallergien	1.0 (0.7 – 1.3)		
Allergien gegen Gras-, Heu-,..., Pollen	0.6 (0.4 – 0.8)		
Allergien gegen Staub, Kreide, Schimmel	0.9 (0.6 – 1.3)		
Allergien gegen Tiere	0.5 (0.3 – 0.8)		
Nesselsucht	1.2 (0.9 – 1.5)		
Asthma	0.9 (0.6 – 1.2)		
Inokulationen gegen Allergien oder Asthma	0.5 (0.3 – 0.9)		
Females			
Allergien gegen Arzneimittel	0.8 (0.6 – 0.9)		
andere Allergien	0.8 (0.6 – 0.9)		
Nahrungsmittelallergien	0.8 (0.6 – 1.0)		
Allergien gegen Gras-, Heu-,..., Pollen	0.5 (0.4 – 0.7)		
Allergien gegen Staub, Kreide, Schimmel	0.7 (0.5 – 0.97)		
Allergien gegen Tiere	0.7 (0.5 – 1.1)		
Nesselsucht	0.7 (0.5 – 0.8)		
Asthma	0.8 (0.5 – 1.2)		
Inokulationen gegen Allergien oder Asthma	0.6 (0.3 – 0.95)		
Tavani et al. (2000)			
Arznei- / Nahrungsmittelallergien	0.9 (0.7 – 1.2)	1.1 (0.7 – 1.8)	
Asthma	0.8 (0.5 – 1.4)	1.1 (0.5 – 2.4)	
Vineis et al. (2000)			
Allergien	0.9 (0.7 – 1.3)	0.9 (0.5 – 1.4)	1.1 (0.6 – 1.8)
Heuschnupfen	0.7 (0.5 – 1.0)	0.5 (0.3 – 0.8)	0.8 (0.4 – 1.5)
(Ekzeme)***	1.2 (0.9 – 1.6)	0.7 (0.4 – 1.3)	0.6 (0.3 – 1.3)

Table 2.3.3a: Relatives Risiko für Lymphome bei Allergien und anderen atopischen Manifestationen (Fortsetzung)

Referenz	Relatives Risiko (Konfidenzintervall)		
	Non-Hodgkin Lymphome	Hodgkin - Lymphome	Multiple Myelome
Fabbro-Peray et al. (2001)			
Asthma	0.8 (0.5 – 1.3)		
Ekzeme	0.5 (0.3 – 0.7)		
Nesselsucht	1.7 (1.2 – 2.2)		

* Lymphome, Leukämien, Myelome zusammengefasst; ** "Lymphome" unspezifiziert; *** unspezifiziert, ob allergisch oder nicht-allergisch.

Grundsätzlich kann eine zu beobachtende inverse Assoziation zwischen Allergien und Krebsrisiko dahingehend interpretiert werden, dass das Vorliegen einer Allergie Indikator für ein abweichendes, möglicherweise verstärktes Immunantwortverhalten darstellt, das eventuell unterstützend bei der Kontrolle maligner Veränderungen wirken könnte. Diese vage Interpretation lässt sich allerdings kaum in die Darstellung eines genauen biologischen Mechanismus überführen. Das in den letzten Jahren entstandene tiefere Verständnis der molekularbiologischen Abläufe bei der Initiierung einer Immunantwort auf antigene Reize lässt im Gegenteil erkennen, dass, sollten sich derartige Assoziationen in der Zukunft bestätigen lassen, weitaus komplexere Zusammenhänge wirksam sein müssen, und eine Berücksichtigung molekularbiologischer Indikatoren auch in epidemiologischen Studien geboten erscheint (siehe hierzu Kapitel 2.4).

Table 2.3.3b: Relatives Risiko für Lymphome bei Allergien und anderen atopischen Manifestationen

Referenz und Art der Allergie	Relatives Risiko für Lymphome			
	Follikuläre	Diffuse	Kleinzellige	Immunoblastische
Briggs et al. (2002)				
Allergien vorhanden	1.0 (0.7-1.3)	0.8 (0.6-1.1)	1.0 (0.6-1.5)	1.4 (0.9-2.1)
Eine Allergie	1.0 (0.7-1.5)	0.7 (0.5-1.0)	0.8 (0.5-1.5)	1.6 (1.0-2.5)
Zwei Allergien	0.8 (0.4-1.4)	0.7 (0.5-1.2)	1.0 (0.5-2.1)	1.3 (0.6-2.6)
>=3 Allergien	1.1 (0.6-1.9)	1.4 (0.9-2.1)	1.3 (0.6-2.9)	0.9 (0.3-2.6)
Pflanzen	0.9 (0.6-1.4)	1.0 (0.7-1.4)	1.1 (0.6-1.9)	1.2 (0.7-2.1)
Staub	0.8 (0.5-1.3)	0.9 (0.6-1.3)	0.8 (0.4-1.6)	1.0 (0.5-2.1)
Nahrungsmittel	1.1 (0.6-2.1)	1.1 (0.6-1.8)	0.5 (0.1-2.0)	1.5 (0.6-3.6)
Tiere	1.5 (0.8-2.8)	0.8 (0.4-1.6)	1.4 (0.5-3.7)	0.7 (0.2-2.8)
Arzneimittel	1.2 (0.7-1.9)	0.6 (0.4-1.0)	1.1 (0.5-2.3)	1.7 (0.9-3.3)
Insektenstich	0.4 (0.1-3.3)	0.7 (0.2-3.4)	2.6 (0.5-12.7)	5.1 (1.4-19.2)
Spez. Chemikalien		4.1 (1.5-11.3)	7.3 (1.8-30.4)	
Tabakrauch	0.8 (0.1-6.7)	1.6 (0.4-6.4)		3.2 (0.4-28.0)

Bei den Lymphomen kommt als weitere Inkonsistenz hinzu, dass Allergien eine überschießende Immunreaktion genau desjenigen immunologischen Zelltyps sind (der B-Zellen), die auch das Gros der Lymphome hervorbringen. Da eine überschießende Immunreaktion nichts anderes als einen verstärkten proliferativen Zustand darstellt, und unkontrollierte Proliferation das Kennzeichen des malignen Prozesses bei Lymphomen ist, wäre es speziell bei Lymphomen eher plausibel, dass Allergien zu einer *Risikoerhöhung* beitragen.

„Hygienehypothese“

Bei kindlichen Leukämien beobachtet man allerdings ein sehr ähnliches Risikomuster wie Allergien, das wiederum auf eine Parallelität der Mechanismen hindeutet: Tierkontakte bzw. Aufenthalt in ländlicher Umgebung in den ersten Lebensmonaten, weniger durchgemachte Kinderkrankheiten, weniger Geschwister bzw. Erstgeborenenstatus bei mehreren Geschwistern oder weniger Kontakte zu anderen Kindern z.B. in Kinderkrippen (Greaves 1988, Greaves und Alexander 1993, Petridou et al. 1993, Kinlen 1994, Schüz et al. 1999).

In der Allergieforschung hat sich als Erklärungsmodell für das geschilderte Risikoprofil die sog. „Hygienehypothese“ entwickelt. Sie besagt in kurzen Worten, dass die Prägung des Immunsystems, die in früheren Zeiten durch mannigfache Auseinandersetzung der körpereigenen Abwehr mit infektiösen Agenzien bereits im frühen kindlichen Alter statt fand, heutzutage infolge der hohen Hygiene-Standards der wohlhabenden Länder anders und vielleicht unzureichend abläuft, wodurch immunologische Fehlentwicklungen (überschießende Reaktionen gegen an sich harmlose Antigene) begünstigt werden (Strachan 1989).

Bei diesem Sachstand erscheint es nahe liegend, das mit der Hygienehypothese zusammenhängende Risikoprofil oder Varianten davon als eine der Kernhypothesen auch für die Ätiologie von Lymphomen bei Erwachsenen aufzugreifen und im Rahmen der Studie zu testen. Dies schließt ein, dass auch auf molekulargenetischer Ebene die bei Allergien wichtigen Gene bzw. Mechanismen im Hinblick auf ihre Relevanz in der Lymphomätiologie überprüft werden.

2.3.4 Sonstige medizinische Faktoren

Bluttransfusionen

Eine Reihe epidemiologischer Studien berichtet über einen möglichen Zusammenhang zwischen Bluttransfusionen und Lymphomen mit teilweise einer Verdoppelung des Risikos (Cerhan et al. 1993, Blomberg et al. 1993, Memon und Doll 1994). Allerdings ist die

Datenlage nicht konsistent, da einige insbesondere neuere Studien den Zusammenhang nicht reproduzieren konnten (Adami et al. 1997, Chow und Holly 2002). Die folgende Tabelle gibt einen Überblick auf die derzeit verfügbaren Resultate.

Table 2.3.4a: Lymphom-Risiko nach Bluttransfusion

Referenz	Relatives Risiko (Konfidenzintervall)		
	Non-Hodgkin-Lymphome	Hodgkin-Lymphome	Multiple Myelome
Cuzick and De Stavola (1988)			0.8 n.s.
Blomberg et al. (1993)	4.1 (1.7 – 8.4)	3.5 (0.1 – 19.3)	2.7 (0.3 – 9.9)
Memon and Doll (1994)	2.2 (0.6 – 5.5)		
Brandt et al. (1996)			
NHL insgesamt:	1.7 (1.2 – 2.4)		
Niedrig-maligne nodale:	2.0 (1.2 – 3.5)		
<i>B-CLL</i> :	4.2 (1.9 – 9.0)		
Niedrig-maligne extranodale:	3.3 (0.1 – 9.1)		
Hoch-maligne nodale:	1.3 (0.6 – 2.5)		
Hoch-maligne extranodale:	3.3 (1.3 – 8.2)		
Adami et al. (1997)			
Transfusion unspez.:	0.9 (0.7 – 1.2)		
100 % Leukozyten:	0.7 (0.5 – 0.97)		
undef. Transfusion:	3.7 (1.5 – 9.2)		
Cerhan et al. (1997)	1.9 (1.3 – 2.7)	-	-
Maguire-Boston et al. (1999)	0.8 (0.5 – 1.4)	-	-
Tavani et al. (1999)	0.6 (0.4 – 1.0)	-	-
Cerhan et al. (2001)		-	-
Alle NHL	1.6 (1.2 – 2.1)		
Nodal	1.8 (1.3 – 2.4)		
Extranodal	1.2 (0.7 – 2.1)		
Niedrig-maligne	2.7 (1.7 - 4.5)		
Intermediär	1.0 (0.7 – 1.6)		
Hoch-maligne	2.0 (0.5 – 8.5)		
Diffus	1.0 (0.7 – 1.5)		
Folliculär	2.8 (1.5 – 4.9)		
Klein-lymphozytisch	3.4 (1.4 – 8.2)		
CLL	1.9 (1.1 – 3.4)		
Chow et al (2002)		-	-
Alle NHL*	0.89 (0.73 – 1.1)		
Niedrig-maligne**	0.87 (0.65 – 1.2)		
Intermediär**	0.89 (0.7 – 1.1)		
Hoch-maligne**	0.92 (0.53 - 1.6)		
Mycosis fungoides**	0.67 (0.26 – 1.7)		

*adjustiert für Alter

**multivariate OR

Bluttransfusionen können auf mehreren Wegen eine Rolle bei der Ätiologie von Lymphomen spielen: erstens können infektiöse Erreger übertragen werden; zweitens können chemische Karzinogene an den Wirt weitergegeben werden; drittens ist bekannt, dass eine Bluttransfusion humorale Immunreaktionen aktiviert und dadurch möglicherweise für die Krebsabwehr maßgebliche T-Zell-vermittelte Immunreaktionen behindert.

Kinderkrankheiten und andere infektiöse Krankheiten

In einer Reihe von Studien wurden mögliche Zusammenhänge zwischen in der Kindheit bzw. auch im Erwachsenenalter durchgemachte Kinderkrankheiten sowie sonstigen infektiösen Krankheiten und dem späteren Auftreten von Lymphomen betrachtet. Die nachfolgende Tabelle zeigt die derzeit verfügbaren Ergebnisse, die bis auf wenige Ausnahmen negativ sind. Eine Risikoerhöhung wurde für Herpes Zoster gefunden, von dem auch die Windpocken verursachenden Varizella-Virus hervorgerufen wird; außerdem für Hepatitis und Malaria. Auf den Hintergrund der Fragestellung wurde z.T. bereits in Abschnitt 2.3.3 (Allergien) eingegangen.

Table 2.3.4b: Lymphom-Risiko nach ausgewählten Infektionskrankheiten

Infektionskrankheit	Relatives Risiko (Konfidenzintervall)		
	Non-Hodgkin-Lymphome	Hodgkin - Lymphome	Multiple Myelome
Windpocken	1.0 (0.7 – 1.2) ³ 1.1 (0.9 – 1.3) ⁴	0.8 (0.6 – 1.2) ³ 0.8 (0.5 – 1.1) ⁴	1.0 n.s. ¹ 0.8 (0.5 – 1.2) ⁴
Mumps	0.9 (0.7 – 1.2) ³	0.9 (0.6 – 1.3) ³	1.0 n.s. ¹
Masern	0.8 (0.6 – 1.0) ³	0.9 (0.6 – 1.4) ³	0.6 n.s. ¹
Röteln	1.0 (0.8 – 1.3) ³	0.9 (0.6 – 1.3) ³	1.0 n.s. ¹
Gürtelrose	1.8 (1.2 – 2.7) ³	2.9 (1.6 – 5.2) ³	2.1 (p < 0.001) ¹
Keuchhusten	0.9 (0.7 – 1.1) ³	1.0 (0.7 – 1.4) ³	0.9 n.s. ¹
Scharlach	1.2 (0.9 – 1.6) ³	0.6 (0.4 – 1.0) ³	1.0 n.s. ¹
Infektiöse Mononucleosis	2.9 (0.8 – 11.2) ³	4.0 (0.9 – 18.5) ³	5.1 n.s. ¹
Typhus / Paratyphus	1.1 (0.7 – 1.9) ³	0.4 (0.1 – 1.7) ³	
Tuberkulose	1.8 (0.9 – 3.6) ³	2.3 (0.9 – 6.3) ³	
Grippe	1.6 (1.05 – 2.5) ⁴		
Chronische Bronchitis	1.2 (0.8 – 1.9) ³	0.9 (0.4 – 2.1) ³	
Hepatitis	1.8 (1.4-2.3) ⁴		
Malaria	1.9 (1.1 – 3.2) ³	1.2 (0.4 – 4.1) ³	
Kinderlähmung	2.5 (1.1 – 5.7) ^{2a} 0.8 (0.3 – 1.9) ^{2b}		
Gonorrhö	1.5 (1.0 – 2.1) ^{2a} 0.9 (0.5 – 1.8) ^{2b}		

Table 2.3.4b: Lymphom-Risiko nach ausgewählten Infektionskrankheiten (Fortsetzung)

Infektionskrankheit	Relatives Risiko (Konfidenzintervall)		
	Non-Hodgkin-Lymphome	Hodgkin - Lymphome	Multiple Myelome
Herpes labialis	1.0 (0.8 – 1.1) ⁴	0.8 (0.6 – 1.1) ⁴	0.8 (0.6 – 1.2) ⁴
Herpes genitalis	0.8 (0.3 – 1.7) ⁴	2.1 (0.7 – 5.8) ⁴	2.3 (0.8 – 6.5) ⁴
Pyelonephritis	4.9 (2.1 – 11.4) ³	3.3 (0.8 – 13.1) ³	

¹ Cuzick and De Stavola (1988)^{2a} Holly et al. (1999) / Männer; ^{2b} Holly et al. (1999) / Frauen³ Tavani et al. (2000)⁴ Vineis et al. (2000)

Weiter kann die Frage gestellt werden, ob eine Impfung gegen bestimmte Infektionskrankheiten einen Einfluss auf das Lymphom-Risiko hat. Die nachfolgende Tabelle zeigt, dass sowohl Hinweise auf risikovermindernde als auch risikoe erhöhende Zusammenhänge gefunden wurden.

Table 2.3.4c: Lymphom-Risiko bei *Impfung* gegen ausgewählte Infektionskrankheiten

Infektionskrankheit	Relatives Risiko (Konfidenzintervall)		
	Non-Hodgkin-Lymphome	Hodgkin - Lymphome	Multiple Myelome
Keuchhusten			1.7 n.s. ¹
Scharlach			2.3 n.s. ¹
Tuberkulose (BCG)	1.6 (1.2 – 2.2) ³	1.2 (0.8 – 1.9) ³	1.0 n.s. ¹
Grippe	0.9 (0.8 – 1.1) ^{2a} 0.8 (0.6 – 1.0) ^{2b}		
Kinderlähmung	Alter unter 10 Jahre: 0.5 (0.3 – 0.8) ^{2a} 0.9 (0.6 – 1.5) ^{2b} Jedes Alter: 1.6 (1.2 – 2.3) ³	1.4 (0.8 – 2.3) ³	0.9 n.s. ¹
Diphtherie	0.8 (0.6 – 1.2) ³	0.6 (0.4 – 0.9) ³	1.8 n.s. ¹
Tetanus	0.4 (0.3 – 0.6) ³	0.5 (0.3 – 0.7) ³	1.0 n.s. ¹
Typhus			1.2 n.s. ¹
Gelbfieber	0.7 (0.6 – 0.9) ^{2a} 0.6 (0.4 – 0.9) ^{2b}		1.3 n.s. ¹
Cholera	0.7 (0.6 – 0.9) ^{2a} 0.7 (0.5 – 0.9) ^{2b}		1.2 n.s. ¹
Smallpox	0.8 (0.6 – 0.98) ^{2a} 0.8 (0.6 – 0.99) ^{2b} 0.5 (0.4 – 0.7) ³	1.3 (0.6 – 2.8) ³	1.0 n.s. ¹
Gesamtzahl der Impfungen mehr als 5 Impfungen	0.7 (0.5 – 0.8) ^{2a} 0.7 (0.5 – 0.9) ^{2b}		

¹ Cuzick and De Stavola (1988)^{2a} Holly et al. (1999) / males; ^{2b} Holly et al. (1999) / females³ Tavani et al. (2000)⁴ Vineis et al. (2000)

Sowohl die Frage nach den durchgemachten Kinderkrankheiten wie erst recht diejenige nach möglicherweise in der Kindheit vorgenommene Impfungen sind bei zumeist eher älteren Erwachsenen allerdings nur sehr schwer zuverlässig zu beantworten.

Krebskrankheiten

Bestimmte Krebskrankheiten scheinen das Risiko für eine nachfolgende Lymphomerkkrankung zu erhöhen. Insbesondere wurde ein solcher Zusammenhang beschrieben für eine vorausgegangene Erkrankung an Hautkrebs (für Einzelheiten siehe Kapitel 2.3.9). Es wurden jedoch auch zu anderen Krebsarten (Brust, Kolon) Assoziationen gefunden (Cerhan et al. 1997). Die Beziehung zu Hautkrebs, dessen Hauptrisikofaktor Sonnenlichtexposition darstellt, könnte auf eine gemeinsame Ätiologie durch UV-Licht Exposition hinweisen (siehe unten). Gemeinsame Verursachungsmechanismen mit Brust- und Darmkrebs sind indessen nicht bekannt.

Sonstige Krankheiten

In den wiederholt zitierten Arbeiten wurden schließlich Assoziationen zu anderen Krankheiten, darunter Funktionsstörungen endokriner Drüsen bzw. Medizinischen Behandlungen (Milzexstirpation) gefunden (siehe Tabelle).

Table 2.3.4.d: Sonstige Krankheiten oder medizinische Behandlungen

Krankheit oder Behandlung	Relatives Risiko / Odds ratio (Konfidenzintervall)		
	Non-Hodgkin-Lymphome	Hodgkin - Lymphome	Multiple Myelome
Tonsillektomie	1.1 (0.9 – 1.3) ⁴	1.0 (0.7 – 1.3) ⁴	0.9 n.s. ^{1a} 0.5 (p=0.01) ^{1b} 0.7 (0.4 – 1.1) ⁴
Endocrine gland disorder	1.3 (0.4 – 4.1) ^{2a} 3.0 (1.0 – 8.7) ^{2a}		
Splenectomy	3.6 (1.1 – 12) ²		
Peptic ulcer	1.1 (0.7 – 1.7) ³	1.6 (0.8 – 3.1) ³	
Psoriasis	2.5 (0.8 – 7.3) ³ 1.2 (0.8 – 1.8) ⁴	2.7 (0.6 – 12.0) ³	
Adenoidectomy	1.1 (0.9 – 1.3) ⁴		

^{1a} Cuzick and De Stavola (1988): age below 10

^{1b} Cuzick and De Stavola (1988): age 10 and above

^{2a} Holly et al. (1999) / males; ^{2b} Holly et al. (1999) / females

³ Tavani et al. (2000)

⁴ Vineis et al. (2000)

Da die Präsentation solcher Befunde häufig datenorientiert ist und nicht erfolgen würde, wenn keine Assoziation gefunden worden wäre, besteht bei derartigen Resultaten die Gefahr von Zufallsbefunden. Nachfolgestudien wie die vorliegende können die Reproduzierbarkeit dieser Resultate überprüfen.

2.3.5 Rauchen

Im Unterschied zu vielen anderen Krebsarten scheint Rauchen für Lymphome zumindest kein bedeutender Risikofaktor zu sein. Doll et al. (1994) berichten aus der berühmten britischen 'Ärztstudie' von einem mäßig erhöhten Risiko ($RR = 2$), das sich jedoch nicht statistisch sichern ließ. In einer Übersichtsarbeit stellten Peach und Barnett (2001) fünf Kohorten- und 14 Fall-Kontrollstudien zusammen, die insgesamt ein inkonsistentes Bild lieferten und ebenfalls nicht den Schluss auf eine rauchbedingte Risikoerhöhung zuließen. Stagnaro et al. (2001) fanden eine schwach signifikante Risikoerhöhung für NHL insgesamt mit einer deutlicher ausgeprägten positiven Assoziation bei follikulären Lymphomen.

2.3.6 Ernährung

Auch hinsichtlich eines Zusammenhanges zwischen Ernährung und Lymphomen gab es in der Vergangenheit kaum relevante Ergebnisse. Hier scheint sich die Situation jedoch nun zu verändern. Zhang et al. (2000) berichten von einem protektiven Effekt eines hohen Konsums von Obst und Gemüse in der berühmten prospektiven Studie unter Krankenschwestern mit einem z.T. erheblichen Risikounterschied zwischen der höchsten und der niedrigsten Konsumgruppe.

2.3.7 Alkohol

Diverse epidemiologische Studien untersuchten die Assoziation zwischen Alkohol-Konsum und Lymphomen (Holly et al. 1997, Nelson et al. 1997, De Stefani et al. 1998, Chiu et al. 2000, Briggs et al. 2002). Wiederholt zeigte sich ein protektiver Effekt von Weinkonsum auf das Lymphom-Risiko, während der Konsum von Bier und Spirituosen keine Assoziation zeigte (Chiu et al. 1999, Holly et al. 1999, Briggs et al. 2002).

2.3.8 Übergewicht

Während in der Gesamtabstätzung der vermeidbaren Risikofaktoren für Krebs von Doll & Peto (1981) Übergewicht noch mit Ernährungsfaktoren zusammengefasst worden war, wird in den letzten Jahren Übergewicht zunehmend als eigenständiger Faktor angesehen und seine Bedeutung gravierender eingeschätzt, als es in der Vergangenheit der Fall war. In einer

quantitativen Risikoabschätzung aus dem Jahr 2001 kommen Bergström et al. (2001) zu dem Ergebnis, dass möglicherweise 5% aller Krebsfälle in der Europäischen Union allein dem Faktor Übergewicht zuzuschreiben sind. Es gilt als nachgewiesen, dass Übergewicht ein bedeutender Risikofaktor für bösartige Tumoren der Niere, des Endometriums, des Kolons, der Prostata, der Gallenblase und der Brust bei postmenopausalen Frauen darstellt.

Bei Lymphomen wurde dieser Faktor bisher nicht identifiziert bzw. möglicherweise nicht beachtet, und dem gemäß werden Lymphome in den einschlägigen Arbeiten auch praktisch nie berücksichtigt (siehe z.B. Bergström et al. 2001, IARC 2002).

Diese Befundlage scheint sich nun ebenfalls zu wandeln. Bereits in einer Arbeit aus dem Jahr 1999 erwähnen Holly et al. (1999) einen erhöhten Körpermassenindex (BMI) als einen Risikofaktor mit einer bei starkem Übergewicht für beide Geschlechter erheblich erhöhten Odds Ratio (OR = 3.1 für Männer und OR = 2.6 für Frauen).

In einer neuen Arbeit, die sich spezifisch mit dem Zusammenhang zwischen Übergewicht und Krebsrisiko auseinandersetzt, wird ebenfalls von einem erhöhten Risiko für eine Erkrankung an Lymphomen berichtet (RR = 1.4, Wolk et al. 2001). Hier erweisen sich die Befunde allerdings für die beiden Geschlechter als unterschiedlich. Während das relative Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome lediglich bei Frauen erhöht ist (RR = 1.6), ist das relative Risiko für Hodgkin-Lymphome nur bei Männern erhöht (RR = 3.3). Alle zitierten Odds Ratios bzw. relativen Risiken sind statistisch signifikant.

In einer ebenfalls prospektiv durchgeführten amerikanischen Studie ist schließlich das relative Risiko für NHL und MM sowohl unter Frauen als auch unter Männern konsistent erhöht mit einem statistisch signifikanten Anstieg bei zunehmendem Körpergewicht (Calle et al. 2003). Die biologischen Mechanismen für den Zusammenhang zwischen Übergewicht und, wie sich nun zunehmend herausstellt, den meisten Krebsarten bleiben allerdings weitgehend unverstanden. Die üblicherweise genannten hormonellen Faktoren, Insulin und das Insulin-like Growth factor – System (IGF) sowie mechanische Prozesse sind nicht an der Karzinogenese aller betroffenen Krebsarten beteiligt (Adami und Trichopoulos 2003). Zu der Liste hinzuzufügen wären immunologische Faktoren, die ebenfalls durch das Körpergewicht moduliert werden können und im Hinblick auf die Kernfragestellungen des vorliegenden Vorhabens, Strahlung, immunologische und virale Faktoren, von besonderer Bedeutung sein könnten.

2.3.9 Ionisierende und nicht-ionisierende Strahlung

In der Vergangenheit wurde ein mögliches Lymphom-Risiko nahezu ausschließlich unter dem Gesichtspunkt ionisierender Strahlung diskutiert. Nicht-ionisierende Strahlung blieb als

denkbarer Risikofaktor weitgehend unberücksichtigt. In den letzten Jahren rückte jedoch genau dieser Aspekt einer Beteiligung einer zunehmenden Exposition gegenüber nicht-ionisierender Strahlung, nämlich UV-Licht (Sonnenlicht), im Rahmen einer Zunahme von Freizeitaktivitäten an der Sonne, bzw. zumindest im Freien, oder eventuell der Nutzung von Sonnenbänken in den Vordergrund wissenschaftlicher Untersuchungen. Eine mögliche Risikoerhöhung für Lymphome durch exzessive Sonnenlichtexposition gehört auch zu den Kernfragestellungen dieser Studie in Deutschland wie des europäischen Vorhabens Epilymph.

Ionisierende Strahlung

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand stellen ionisierende Strahlen nur für einen Teil der Lymphome einen Risikofaktor dar.

Für Hodgkin-Lymphome wurde konsistent in keiner der durchgeführten Studien eine Risikoerhöhung gefunden (Beir V, 1990; Boice, 1992, Pierce et al. 1996, Pierce und Preston 2000, UNSCEAR 2000).

Unter den NHL wurde ein Zusammenhang am durchgängigsten bei multiplen Myelomen gefunden. In seiner Übersichtsarbeit beschreibt Cuzick (1981) 17 strahlenexponierte Kohorten, unter denen 12 eine Risikoerhöhung aufwiesen mit einer durchschnittlichen Risikoerhöhung von $RR = 2.3$. Die Latenzzeit erweist sich bei MM jedoch länger als z.B. bei Leukämien, das relative Risiko fällt niedriger aus und die Verteilung des Ersterkrankungsalters liegt höher (Beir V, 1990).

Bei den chronisch lymphatischen Leukämien wurde, wie bei Hodgkin-Lymphomen, ebenfalls in keiner der Studien eine Risikoerhöhung gefunden (Boice, 1992).

Bei den übrigen NHL gibt es schwache und inkonsistente Hinweise, dass ionisierende Strahlung möglicherweise eine Rolle spielen könnte. Sie stammen ausschließlich der Beobachtung von Personengruppen mit sehr hoher therapeutischer Strahlenexposition. Weder die Studien unter den Überlebenden der Atombombeneinsätze in Japan noch die Beobachtung von Personengruppen mit wiederholter diagnostischer Strahlenexposition weisen Zusammenhänge mit einem vermehrten Auftreten von NHL (ohne MM) auf (Boice, 1992).

Die unter therapeutischer Bestrahlung auftretende Risikoerhöhung wurde konsistent bei Patienten mit ankyl. Spondylitis ($RR = 2.2$), bei Frauen unter Behandlung gutartiger gynäkologischer Beschwerden sowie nach Bestrahlung von Gebärmutterhalskrebs ($RR = 2.5$) beobachtet (Beir V, 1992).

Mit einer Ausnahme konnte schließlich auch unter beruflich strahlenexponierten Personen keine Assoziation zu NHL gefunden werden (Boice, 1992). Die Ausnahme sind amerikanische Radiologen, die ihre Tätigkeit in den 1920er Jahren begonnen hatten. Bei

ihnen war das Risiko einer Erkrankung an einem Lymphosarkom erhöht. Für spätere Jahre war das Ergebnis jedoch nicht reproduzierbar. Die Vermutung liegt daher nahe, dass die in der damaligen Zeit noch sehr viel stärkere Strahlenexposition bei dieser Tätigkeit für das erhöhte Risiko verantwortlich war (Beir V, 1990).

Nicht-ionisierende Strahlung

Die erstmalige Formulierung der Hypothese, dass eine Exposition gegenüber UV-Licht ein Risikofaktor für Lymphome sein könnte, wird Zheng et al. (1992) zugeschrieben. Unter Bezugnahme auf den Anstieg der Hautkrebsinzidenz aufgrund einer zunehmenden Sonnenlichtexposition verweisen die Autoren darauf, dass die schädliche Wirkung von UV-Strahlung nicht auf die Haut beschränkt ist und beispielsweise auch bekanntermaßen zu einer Immunsuppression führt. Immunsuppression sei wiederum ein erwiesener Risikofaktor für Lymphome. Als weiterer Beleg wird die in verschiedenen epidemiologischen Studien beobachtete Assoziation zwischen Hautkrebs und Lymphomen angeführt.

Diese Hypothese wurde in den folgenden Jahren von einer Vielzahl von Autoren aufgegriffen und mit den unterschiedlichsten Ansätzen auf ihre Richtigkeit überprüft. Die Ergebnisse sind bis heute nicht konsistent für oder gegen einen derartigen Zusammenhang.

Eine Vorgehensweise bestand darin, die zeitliche und geographische Variation von Hautkrebs und Lymphomen miteinander in Beziehung zu setzen. Hierbei wurde von einigen Autoren eine Korrelation bestätigt (Cartwright et al. 1994, Bentham 1996, McMichael und Giles 1996), von anderen jedoch nicht (Hartge et al. 1996, Freedman et al. 1997).

Andere Autoren untersuchten einen möglichen Zusammenhang zwischen Hautkrebs und Lymphomen auf individueller Basis. Hierbei zeigte sich konsistent eine positive Assoziation (siehe Tabelle 2.3.9). Obwohl das Auftreten von Hautkrebs als ein guter Indikator für Sonnenlichtexposition angesehen werden kann, kann diese indirekte Beweisführung jedoch nicht als abschließende Evidenz angesehen werden. Auch andere Faktoren (z.B. eine gemeinsame virale Ätiologie) könnte zu derartigen Zusammenhängen führen.

Tabelle 2.3.9: Epidemiologische Studien zu einem möglichen Zusammenhang zwischen Hautkrebs und Lymphomen

Autoren	Relatives Risiko bzw. Odds Ratio (Konfidenzintervall)	
	NHL	CLL
Hautkrebs als Vorerkrankung für Lymphome:		
Hall et al. (1995)		
Maligne Melanome	1.3 (0.8 – 2.1)	
Hautkrebs	1.8 (1.2 – 2.5)	
Adami et al. (1995)		
Maligne Melanome	1.4 (1.1 – 1.7)	0.9 (0.4 – 1.6)
Hautkrebs	2.0 (1.7 – 2.4)	2.4 (1.9 – 3.0)
Levi et al. (1996)	2.1 (1.6 – 2.6)*	1.2 (0.6 – 2.2)
Levi et al. (1998)	1.9 (1.4 – 2.6)	
Friedman und Tekawa (2000)	1.3 (0.8 – 2.2)	
Hautkrebs als Zweittumor nach einem Lymphom:		
Hall et al. (1995)		
Maligne Melanome	1.7 (0.8 – 3.1)	
Hautkrebs	4.8 (3.6 – 6.2)	
Adami et al. (1995)		
Maligne Melanome	2.4 (1.8 – 3.2)	3.1 (2.1 – 4.4)
Hautkrebs	5.5 (4.6 – 6.6)	8.6 (7.2 – 10.3)
Levi et al. (1996)	4.5 (3.5 – 5.6)	3.5 (2.1 – 5.4)
Brennan et al. (2000) (Melanoma only)	2.4 (1.9 – 2.9)	

* eigene zusammengefasste Auswertung

Ein weitere Gruppe von Arbeiten untersuchte schließlich das Lymphom-Risiko in bestimmten Berufsgruppen, die klassifiziert waren nach Grad der Beschäftigung im Freien. Bei dieser Vorgehensweise zeigten sich bis auf eine Ausnahme (Hakansson et al. 2001) durchweg Nullergebnisse (Adami et al. 1999, Freedman et al. 1997, Wijngaarden und Savitz 2001).

Molekular-genetische Aspekte

In den letzten Jahren sind weiterhin eine Reihe von molekulargenetischen Arbeiten erschienen, die die Hypothese einer UV-Licht-induzierten systemischen Immunsuppression unterstützen (siehe z.B. Shreedhar et al. 1998) und Hinweise auf mögliche Mechanismen liefern (siehe z.B. Ullrich 1996, Schmitt und Ullrich 2000).

Eine Veränderung des Charakters der Immunreaktivität im Sinne einer Unterdrückung des T-Zell-vermittelten Anteiles (wichtig für die Tumorabwehr) zugunsten einer Antikörper-vermittelten Abwehr (begünstigt atopische Erkrankungen) lässt es zudem als möglich erscheinen, dass aufgrund der in den daran beteiligten Genen vorliegenden Polymorphismen Bevölkerungsgruppen existieren, die bei gleicher Exposition gegenüber Sonnenlicht ein genetisch bedingt erhöhtes Risiko einer Erkrankung an einem Lymphom haben. Da exzessives Sonnenbaden ein weit verbreitetes Freizeit- bzw. Urlaubsverhalten der Bevölkerung darstellt, und die Genvarianten der beteiligten Gene keineswegs selten sind (siehe die Prävalenzangaben z.B. in Nieters et al. 2001 und 2003), könnte die Existenz solcher Hochrisikogruppen eine erhebliche präventivmedizinische und gesundheitspolitische Relevanz haben.

Anmerkung

Die Untersuchung eines möglichen Zusammenhanges zwischen UV-Strahlung und der Entstehung von Lymphomen hat jenseits der grundsätzlichen Relevanz eine besondere Aktualität aufgrund einer jüngst erschienenen Veröffentlichung in einer angesehenen wissenschaftlichen Fachzeitschrift (*Cancer*) gewonnen, in der ein protektiver Zusammenhang zwischen Sonnenlichtexposition und Krebsrisiko, darunter auch für Lymphome, behauptet, und eine regelmäßige UV-Bestrahlung empfohlen wird (Grant 2002).

Die verwendete Methodik der Arbeit („ökologische Studie“, d.h. statistische Korrelation aggregierter Daten ohne individuelle Expositionsdaten) erscheint allerdings angreifbar, und das Ergebnis, das ein Nord-Südgefälle der Krebsinzidenz in den USA, das in Europa ebenfalls existiert, hier aber einer Obst- und gemüsereicheren Ernährung in den sonnenreichen Gebieten zugeschrieben wird, willkürlich der Sonnenexposition zuschreibt, vermutlich als ökologischer Trugschluss.

2.3.10 Berufliche Faktoren

Eine ganze Reihe von *Agenzien* sind in der Monographienserie des Internationalen Krebsforschungszentrums (IARC) zur Evaluation karzinogener Risiken beim Menschen als

erwiesenermaßen karzinogen, als wahrscheinlich oder als möglicherweise karzinogen für den Menschen eingestuft, wobei das hämatopoietische System Zielorgan ist.

Zu der Gruppe 1 der erwiesenermaßen karzinogenen Agenzien gehören Ethylenoxid (IARC 1994), 2,3,7,8-TCDD („Dioxin“, IARC 1997). In die Gruppe 2a sind derzeit eingeordnet Trichlorethylen, Tetrachlorethylen und polychlorierte Biphenyle (PCB).

Ferner gibt es eine Reihe von *Berufen*, in denen möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Lymphome besteht. Darunter sind Tätigkeiten in Reinigungen, bei der Metallverarbeitung, Malerberufe, landwirtschaftliche Tätigkeiten, Fleischverarbeitung, Lehrer und möglicherweise Tätigkeiten mit Asbestexposition.

Jenseits der spezifischen oben genannten Agenzien verweisen die erwähnten Berufe auf die Möglichkeit eines erhöhten Lymphom-Risikos durch die Expositionen gegenüber Pestiziden (landwirtschaftliche Berufe), Lösungsmittel (Malerberufe, metallverarbeitende Berufe) und infektiöse Agenzien (landwirtschaftliche Berufe, fleischverarbeitende Berufe, Lehrer). Bei den Pestiziden fokussierten sich einige Studien insbesondere auf Phenoxyherbizide, Chlorphenole, Organochlorin- und Organophosphatinsektizide. Die Ergebnisse dieser Studien erwiesen sich jedoch nicht als durchweg konsistent.

2.3.11 Familiäre Faktoren

Wie bei vielen anderen Krebsarten, wurden auch bei Lymphomen in den letzten Jahren familiäre Assoziationen gefunden, die auf eine genetische Komponente hinweisen. Zhu et al. (1998) fanden ein dreifach erhöhtes Risiko (OR=3.0, CI=1.7-5.2) bei einer Vorgeschichte an Lymphomen unter Verwandten ersten Grades. Die Risikoerhöhung erwies sich als spezifisch für hämatologische Vorerkrankungen, da für hämatologische Krebsarten im allgemeinen ebenfalls eine Risikoerhöhung gefunden wurde (OR=2.0, CI=1.2-3.4), nicht jedoch für andere Krebsarten (z.B. Lunge, Brust, Prostata, kolorektale Tumoren usw.). Analog fanden Paltiel et al. (2000) unter den Geschwistern von Lymphompatienten ein etwa dreifach erhöhtes Risiko für Hodgkin-Lymphome (RR=3.1, CI=1.01-7.3) sowie ein etwa verdoppeltes Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome (RR=2.2, CI=0.5-6.3). Shugart et al. (2000) schätzten den Anteil der genetischen Komponente am Erkrankungsrisiko für Hodgkin-Lymphome und gelangten auf einen Wert von etwa 28%. Derartige Zahlenangaben sind jedoch mit Vorsicht zu bewerten, da sich attributable Risikoanteile, um die es sich dabei handelt, nicht auf 100% aufsummieren müssen.

2.3.12 Sonstige Faktoren

Im Rahmen des vorliegenden Berichtes kann nicht für alle Faktoren, die möglicherweise in Zusammenhang mit der Ätiologie von Lymphomen stehen, oder durch entsprechende Befunde in Zusammenhang mit Lymphomen gebracht wurden, der Stand des Wissens im einzelnen ausgeführt werden. In diesem Abschnitt werden diejenigen Beobachtungen zusammengestellt, die im Hinblick auf eigene Auswertungen erwähnenswert sind, jedoch nicht detailliert erörtert werden sollen.

Soziodemographische Faktoren

Verschiedentlich wurde ein erhöhtes Risiko in gehobenen sozialen Schichten berichtet (siehe Scherr und Mueller 1996). Auch Pukkala (1995) berichtet von derartigen Beobachtungen in den Daten des finnischen Krebsregisters. Diese sind jedoch auf die frühen 1970er Jahre beschränkt und verschwinden in den 1980er Jahren. Möglicherweise hängt dieser Effekt mit einer sozialen Abhängigkeit der Qualität der Diagnostik zusammen, die in diesen Jahrzehnten deutlich zugenommen hat. Neuere Studien fanden keine Assoziationen zu soziodemographischen Faktoren (z.B. Holly et al. 1999).

Tätowierungen und Einnahme intravenöser Drogen

Die Einnahme intravenöser Drogen wurde in mehreren Studien mit einem erhöhten Risiko für NHL korreliert (Barbieri et al. 1986, Zhu et al. 2001). Eine Infektion mit HIV oder anderen Viren (z.B. HTLV1) wird als mögliche Ursache eines erhöhten Risikos für NHL in Drogenkonsumenten und Trägern von Tattoos diskutiert.

Milch-Konsum

Der Konsum von Milch wurde mehrfach mit einem erhöhten Lymphom-Risiko assoziiert (zusammengefasst in Cerhan 1997, Baris und Zahm 2000).

2.4 Molekulargenetische Aspekte

2.4.1 Genetische Faktoren

Die meisten lymphoiden Neoplasien besitzen genetische Abnormalien, vor allem spezifische Translokationen, denen eine wichtige Rolle in der Aufklärung der Pathogenese und in der Klassifikation der Lymphom-Subentitäten zukommt. Bestimmte Translokationen wie z.B. die den Bcl-2 Locus auf Chromosom 18 betreffenden Translokationen t(14;18), t(18;22) kommen in bis zu 80% der Follikulären Lymphome vor und sind mit einer Über-Expression des Bcl-2

Gens verknüpft. Bcl-2 kodiert für ein anti-apoptotisches Protein, welches eine wichtige Funktion in der Regulation des Zelltodes ausübt. Mantelzell-Lymphome sind häufig mit einer Translokation des Bcl-1 Locus auf Chromosom 11 mit dem Ig_H Locus auf Chromosom 14 assoziiert (t11;14). Im Rahmen dieses Prozesses kommt es zu einer Deregulation des für cyclin D1 kodierenden Bcl-1 Gens, einem wichtigen Faktor in der Zellzyklus-Regulation. Eine Reihe weiterer Translokationen, die entweder zu einer Aktivierung von Onkogenen oder zu einer Fusion zweier Gene führen, charakterisieren diverse Lymphom-Arten und werden zur detaillierteren Beschreibung der jeweiligen Subentitäten eingesetzt (Harris et al. 2001). Weiterer Forschungsaufwand ist notwendig, um die Krankheitsrelevanz dieser Translokationen, die auch in gesunden Probanden vorkommen, intensiver zu beleuchten.

2.4.2 Genetische Polymorphismen

Wie bereits einleitend erwähnt, beschäftigte sich die federführende Arbeitsgruppe bereits seit längerem mit Fragen der Heterogenität in der Bevölkerung hinsichtlich der Empfänglichkeit gegenüber bestimmten Krankheiten mit immunologischem Hintergrund und einem möglichen Zusammenhang mit dem Risiko für Krebskrankheiten (siehe z.B. Abel et al. 1991, Schlehofer et al. 1992, Becker und Frosch 2001). Ein besonderes Interesse galt der Integration experimentell anhand biologischer Proben zu bestimmender Größen, die Auskunft über mögliche Mechanismen liefern könnten. Begleitende serologische Analysen bestimmter immunologischer Parameter (Zytokine und lösliche Zelloberflächenrezeptoren, die bei der Aktivierung einer Immunantwort eine Rolle spielen, siehe unten) lieferten in Folgestudien zwar einige interessante Resultate, zeigten jedoch in erster Linie die große Variabilität der betrachteten Größen *in vivo* und die damit verbundenen Schwierigkeiten hinsichtlich der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse (Becker et al. 1992 und 1996).

Wenn man davon ausgeht, dass die beobachteten Unterschiede in der Empfänglichkeit von Personen gegenüber verschiedenen Krankheiten nicht zufälliger Natur sind, kann eine Antwort auf die Frage nach möglichen Determinanten aber auch der Hinweis auf erblich bedingte Unterschiede in der genetischen Ausstattung sein. Tatsächlich zeigte die Genomforschung der letzten Jahre eine beträchtliche interpersonelle Variation in den DNA-Sequenzen, wobei davon ausgegangen wird, dass für deren überwiegenden Teil sogenannte „single nucleotide polymorphisms“ (SNPs), d.h. Unterschiede in einzelnen Basenpaaren, verantwortlich sind.

Im Jahr 2001 waren bereits mehr als 1.4 Millionen SNPs im gesamten Genom bekannt, das sind durchschnittlich ein SNP je 1900 Basenpaare (Sachidanandam et al. 2001). Es wird geschätzt, dass insgesamt etwa 17 Millionen SNPs gefunden werden, d.h. ungefähr sechs pro

Gen (Collins et al. 1998). Die Mehrheit davon sind in nicht-kodierenden Regionen angesiedelt. Allerdings konnte und kann für eine zunehmende Zahl eine funktionelle Relevanz nachgewiesen werden, und für eine wachsende Anzahl von SNPs gibt es Hinweise auf Assoziationen mit unterschiedlichen Krankheiten einschließlich Krebs (Syvänen 2001, Wahlestedt and Mottagui-Tabar 2003).

Da im Unterschied zu den erwähnten stark variierenden serologisch bestimmten Größen erblich bedingte Eigenschaften des Genoms stabiler Natur sind und die praktische Bestimmung genetischer Polymorphismen im Labor vergleichsweise einfach zu etablieren ist, wurde ein Fokus des Vorhabens auf die Bestimmung funktionell relevanter SNPs in für die Genese von Lymphomen bekanntermaßen oder mutmaßlich wichtigen Genen, sog. „Kandidatengen“ gelegt.

Auch in den Genen, die für die Zytokine und löslichen Oberflächenrezeptoren kodieren, die in den erwähnten experimentellen Projekten serologisch untersucht worden waren, sind SNPs bekannt. Der Ansatz, längs der für die Aktivierung spezifischer Immunantworten relevanten Pfade die kodierenden Gene in die Betrachtung einzubeziehen und die darin bereits bekannten funktionell relevanten SNPs zu identifizieren, wurde daher im Rahmen des vorliegenden Vorhabens systematisiert und im Labor praktisch umgesetzt (zu letzterem siehe Abschnitt 4.4).

Die in Betracht kommenden immunologischen Aktivierungspfade überschneiden sich mit denjenigen, die auch bei der Auslösung von Allergien eine Rolle spielen. Das hierbei eine grundlegende Rolle spielende biologische Modell besagt in kurzen Worten, dass ein von außen kommender antigener Reiz von körpereigenen Erkennungssystemen identifiziert und an die T-Zellen als den zentralen Schaltstellen der Immunabwehr weitergeleitet werden. Dort werden in Abhängigkeit von der Form des aufgetretenen antigenen Reizes sowie der vorhandenen immunologischen Mikroumgebung entweder T-zellvermittelte Immunreaktionen, sog. Th1-Reaktionen, oder humorale, B-zellvermittelte Reaktionen, sog. Th2-Reaktionen ausgelöst. Letztere sind diejenigen, die bei allergischen Reaktionen vorherrschend sind.

In diese Terminologie übersetzt, besagt die oben eingeführte „Hygienehypothese“ für die Entstehung von Allergien, dass infolge der verbesserten hygienischen Verhältnisse in den wohlhabenden Ländern das Immunsystem, das bei der Geburt grundsätzlich auf die Dominanz Th2-vermittelter Immunantworten konditioniert ist, in der frühen Kindheit weniger Gelegenheiten hat, durch Auseinandersetzung mit infektiösen Erregern auch Th1-vermittelte Reaktionen aufzubauen oder gar deren Dominanz auszuformen. Die Folge ist eine

Anfälligkeit für Th2-vermittelte Immunantworten auch im späteren Leben und auch gegenüber harmlosen Antigenen.

Zu den Mediatoren für diese beiden Reaktionspfade gehören Zytokine, wobei Interferon- γ (IFN- γ) das Leitzytokin für Th1-Reaktionen und Interleukin-4 (IL-4) das Leitzytokin für Th2-Reaktionen darstellt. Beide lösen Kaskaden von Folgeprodukten aus, die ihrerseits unterschiedliche Effekte haben und in die Betrachtung einzubeziehen sind.

Diese Moleküle spielen auch bei Lymphomen eine zentrale Rolle. Zellen, die gegenüber UV-Strahlung exponiert waren, produzieren weniger IFN- γ und IL-2, aber vermehrt IL-4 und IL-10 (Shreedhar et al. 1998; Schmitt und Ullrich 2000). Die Serum-Konzentration von IL-6 ist ein wichtiger prognostischer Faktor für multiple Myelome (Frassantino et al. 2001). EBV-transformierte B-Zellen produzieren konstitutiv IL-12 (Benjamin et al. 1996).

Für diese und an den Prozessen ebenfalls beteiligte assoziierte Produkte, auf die im einzelnen nicht eingegangen werden kann, wurden SNPs identifiziert, die Nachweise im Labor etabliert und erste Analysen vorgenommen (siehe hierzu unten).

Die Anwendung dieser Methoden auf das in der vorliegenden Studie gesammelte biologische Material kann in diesem Bericht allerdings nur anhand der Resultate zu einigen wenigen Zytokinen exemplarisch demonstriert werden. Die umfassende Umsetzung würde den zeitlichen und finanziellen Rahmen des laufenden Projektes sprengen und ist Folgeprojekten vorbehalten.

3. Die Hypothesen der Studie

Auf der Grundlage des beschriebenen Wissensstandes wurden zu Beginn des Vorhabens bzw. des Hauptteiles des Vorhabens die folgenden Hypothesen formuliert:

A) Hypothesen zu Strahlung

Lymphome sind assoziiert mit einer Exposition gegenüber ionisierender und nicht-ionisierender Strahlung:

- Im beruflichen Bereich (ionisierend: z.B. im medizinischen Bereich, nukleartechnischen Anlagen; nicht-ionisierend: UV-Strahlung z.B. in Bauberufen);
- In der Umwelt (z.B. Exposition gegenüber UV-Strahlung in der Freizeit).

B) Immunologische Hypothesen

Lymphome sind assoziiert mit einem veränderten Antwortverhalten des Immunsystems, das zusammenhängt mit

- genetisch bedingter oder erworbener Immunschwäche
- Immunsuppression im Rahmen von Organtransplantationen, bei Bluttransfusionen, durch Medikamente oder exzessive Exposition gegenüber Sonnenlicht
- einer verminderten Auseinandersetzung mit infektiösen Erregern in der Kindheit (Indikatoren: Einzelkind oder erstes Kind bei mehreren Geschwistern, Stillen, geringe Zahl von Impfungen und viralen Infekten in der Kindheit, z.B. Kinderkrankheiten)
- einer niedrigen Häufigkeit von Infekten und Allergien im Erwachsenenalter (Indikatoren: wenig oder keine Erkältungskrankheiten, häufiger Gebrauch von Antibiotika, wenig oder keine Allergien).

C) Hypothesen zu infektiösen Agentien

Lymphom Subentitäten sind assoziiert mit :

- bestimmten Viren: EBV, HCV, HIV, HHV6, HHV8, Papilloma, Polyoma (Indikatoren: Häufigkeit von Bluttransfusionen, Drogenkonsum, Tätowierungen; Vorerkrankung an Hepatitis; Genmaterial dieser Viren im Tumorgewebe oder Blut der Krebspatienten; Antikörper gegen EBV, HCV oder HIV im Serum)
- dem Polyoma-Virus SV 40 (nachzuweisen im biologischen Material)
- bestimmten Viren-Typen (wie z. B. EBV Typ A oder Typ B) oder genetischen Varianten (wie z.B. EBV LMP-1 Deletions-Varianten)
- besonderen Expressionsmustern detektierbarer Viren (wie z.B. Expressionen von EBERs, LMP-1, EBNA1)
- Prävalenz von *Helicobacter pylori* bei Lymphomen des Magens.

D) Hypothesen zu genetischen Faktoren

- Lymphome sind assoziiert mit bestimmten genetisch bedingten Vorerkrankungen:
 - Autoimmunkrankheiten (z.B. Rheumatoide Arthritis, Lupus)
 - Diabetes
 - Übergewicht
 - anderen chronischen Krankheiten einschließlich früherer Krebskrankheiten.
- Lymphome sind assoziiert mit genetischen Variationen für die Funktionalität des Immunsystem bedeutender Faktoren, wie z.B.

- Varianten von Zytokin-Genen
- Varianten von Adhäsionsmolekülen
- Varianten von Transkriptionsfaktorgenen.
- Gen-Umwelt-Interaktionen: Lymphome sind assoziiert mit Umweltfaktoren in Abhängigkeit von der modulierenden Wirkung genetischer Faktoren, wie z.B.
- CYP1A1 und Dioxine, polyzyklische Kohlenwasserstoffe (PAHs) und Tabakrauch
- CYP1A2 und Arylamine, heterozyklische Amine (HAAs) und Aflatoxine
- CYP2E1 und N-Nitrosamine, Benzol und andere chemische Stoffe
- GSTM1 und PAHs, Äthylenoxid und Styrol
- NAT2 und aromatische Amine.

E) Hypothesen zur beruflichen Vorgeschichte

Lymphome sind assoziiert mit bestimmten beruflichen Tätigkeiten bzw. Expositionen:

Zu den beruflichen Expositionen mit besonderer Relevanz für die Studie zählen:

- Berufliche Strahlenexposition: a) medizinischer und industrieller Einsatz von ionisierenden Strahlen und b) berufliche Exposition gegenüber UV-Strahlung
- Anorganische Pestizide (Klassifiziert nach Zusammensetzung einschließlich Arsengehalt)
- Organische Pestizide (Klassifiziert nach Zusammensetzung einschließlich 1) Organophosphat-Verbindungen 2) Organochlorat-Verbindungen, 3) Chlorphenole, 4) Phenoxy- Verbindungen
- Fleisch und Fleischprodukte (Klassifiziert nach Tierart)
- Organische Stäube (Klassifiziert nach Mehl-, Holz-, Textilstäuben)
- Organische Lösemittel (klassifiziert wie folgt: 1) Benzol, 2) Toluol, 3) Xylol 4) Trichlorethylen 5) Tetrachlorethylen 6) Tetrachlorkohlenstoff
- Benzin und andere Kraftstoffe
- Ethylenoxid
- Asbest
- Kontakt zu Kindern (Virenexposition).

F) Hypothesen zu sonstigen Expositionen

Lymphome sind assoziiert mit einer Exposition gegenüber bestimmten Chemikalien im privaten Bereich (Pestizide, Haarfärbemittel).

Weitere Ziele bestehen in der genetischen Mutationsanalyse spezifischer Gene wie z.B. Bcl-1, p53 y PRAD-1 in Lymphom-Subentitäten und in der Messung der Expression einiger zur Unterstützung der Tumorklassifikation beitragender Antigene wie z.B. CD3, CD5, CD15, CD20, CD30, CD43, CD45, CD45R0, CD57, CD68, CD75W und bcl-2.

Wie man sieht, ist ein Teil der Hypothesen auf der Grundlage von Angaben der in die Studie einbezogenen Personen, wie sie durch eine Befragung erhalten werden können, bearbeitbar. Ein anderer Teil erfordert jedoch weiter gehende molekulargenetische Untersuchungen. Der vorliegende Bericht ist auf den ersteren Bereich fokussiert und erwähnt lediglich erste Ergebnisse aus dem zweiten Bereich.

4. Material und Methoden

Aufgrund der internationalen Einbettung der Studie gab es bei der praktischen Vorgehensweise Bereiche, die durch das internationale Studienprotokoll weitgehend festgelegt waren, und Bereiche ohne spezifische Vorgaben. Zu ersteren gehörten Kernelemente des Fragebogens, eine 1 : 1 Zuordnung von Fällen und Vergleichspersonen mit alters- und geschlechtsgleichen Kontrollen und die Sammlung von Blutproben. Zu letzteren gehörten die Anzahl und Auswahl der nationalen Zentren, in denen rekrutiert wurde, und auch so weitgehende Entscheidungen wie diejenige, ob die Vergleichsgruppe aus ‚Bevölkerungskontrollen‘ oder ‚Krankenhauskontrollen‘ bestehen sollte (siehe unten). Im folgenden wird die Vorgehensweise in der deutschen Studie beschrieben, wobei an den betreffenden Stellen jeweils darauf verwiesen wird, wenn bei einer Festlegung auf das internationale Studienprotokoll Bezug genommen werden musste.

Kurz gesagt, wurde die deutsche Studie als multizentrische, bevölkerungsbezogene Fall-Kontrollstudie mit geschlechtsgleichen und altersähnlichen Vergleichspersonen konzipiert. In jedem der Zentren wurden für einen definierten Zeitraum die Neuerkrankungsfälle an Lymphomen bei Erwachsenen von 18 bis 80 Jahren in die Studie aufgenommen. Parallel wurde eine ebenso große alters- und geschlechtsgleiche (individual Matching) Zufallsstichprobe von nicht an einem Lymphom erkrankten Kontrollen aufgebaut. Bei Fällen und Kontrollen wurden standardisierte Interviews durchgeführt sowie Blutproben gesammelt. Studienregionen waren: 1) Stadt Ludwigshafen, Landkreis Ludwigshafen, Speyer, Frankenthal, Neustadt a.d. Weinstraße und der Kreis Bad Dürkheim, 2) Stadt Heidelberg, Rhein-Neckar-Kreis, 3) Städte Würzburg, Aschaffenburg, Schweinfurt, Landkreise Würzburg, Aschaffenburg, Schweinfurt, Kreis Bad Kissingen, Kreis Kitzingen und Kreis

Main-Spessart, 4) Hamburg, Samtgemeinde Elbmarsch, Geesthacht, Reinbek sowie die Gemeinden Aumühle-Wohltorf, Börnsen u. Escheburg und Wentorf, 5) Bielefeld und Umgebung und 6) München. Die Rekrutierung von Fällen und Kontrollen wurde in den Zentren zum Teil zu unterschiedlichen Zeiten und verschieden lange durchgeführt.

Voten der Ethikkommissionen

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Heidelberg wurde bereits vor der Bewilligung des Vorhabens unterrichtet. Ein positives Votum wurde im Mai 1998 erteilt. Für die Einbeziehung der Studienregion Ludwigshafen, die dem Land Rheinland-Pfalz angehört, erwies es sich als notwendig, auch die Einwilligung der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz einzuholen. Dies erfolgte im Dezember 1998 ohne Schwierigkeiten, aber unter nicht unbeträchtlichen Kosten. Für die Studienregion Würzburg/Unterfranken war die Einwilligung der Ethikkommission der Universität Würzburg erforderlich. Sie wurde im Juni/Juli 1999 eingeholt. Analog wurde für die Studienregion Hamburg die Einwilligung der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg im Juni/Juli 2001 eingeholt und für Bielefeld/Gütersloh der Ärztekammer Westfalen-Lippe im Juli 1999. In München war eine entsprechende Zustimmung bereits im Vorfeld erwirkt worden, da die dortige Studiengruppe eigenständige Interessen an der Durchführung einer epidemiologischen Studie zu Lymphomen hatte.

4.1 Datenerhebung

4.1.1 Fragebogen

Im August 1998 wurde mit den Vorarbeiten für die Konzeption des für die Studie zu verwendenden Fragebogens begonnen. Unter Berücksichtigung der in dem Projektantrag genannten Hypothesen und neuerer Erkenntnisse wurden Fragen für den allgemeinen Teil der deutschen Fragebogenversion aus vorausgegangenen Vorhaben übernommen oder neu formuliert. Teilbereiche des Fragebogens flossen in den zu diesem Zeitpunkt ebenfalls in Arbeit befindlichen europäischen Fragebogen ein. Gemeinsam mit den anderen europäischen Partnern wurde der allgemeine Teil eines 'Kernfragebogens' entwickelt, der dann im Winter 1998 zur Verfügung stand. Insgesamt enthält der Fragebogen somit Kernfragen, die in Absprache mit den anderen europäischen Studienzentren entwickelt wurden, und Fragen, die ausschließlich auf nationaler Ebene eingesetzt werden.

Der Fragebogen besteht aus zwei Teilen, einem ersten 'Allgemeinen Teil', der relevante Fragen der Lebensweise erfasst, und einem zweiten beruflichen Teil, der spezifisch auf die Berufsgeschichte des Studienteilnehmers eingeht.

Der erste Teil enthält Fragen zu den Themengebieten: I. Angaben zur Person, II. Wohnungen und Haustiere, III. Familiengeschichte, IV. Medizinische Vorgeschichte, V. Auslandsreisen, VI. Rauchen und Alkohol, VII. Haare und Haarfärbemittel, VIII. Hauttyp und Sonnenexposition, IX. Sonstiges.

Auf europäischer Ebene aktiv mitgestaltet wurde auch die Entwicklung des Fragebogenteils zur Ermittlung der Berufsgeschichte und der beruflichen Expositionen. Hierzu wurde der vom Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS) entwickelte Fragebogen als Basis gewählt. Inhaltlich galt es, den ursprünglichen Fragebogen des BIPS um die im Rahmen der Lymphomstudie relevanten Expositionen und Berufe zu ergänzen (Bolm-Audorff et al. 1989).

Der Berufsteil des Fragebogens dient der chronologischen Erfassung aller beruflichen Tätigkeiten, die die Studienteilnehmer länger als ein Jahr ausgeübt haben. Zu den verschiedenen 'Berufsphasen' werden allgemeine Fragen zur genauen Tätigkeit, zum Einsatz von Geräten und Ähnlichem gestellt. Bei für diese Studie besonders wichtigen Berufsgruppen werden die Studienteilnehmer gebeten, in sogenannten 'Jobmodulen' detaillierte Fragen zu besonders relevanten Tätigkeiten zu beantworten. Zusatzfragebögen dieser Art wurden eingesetzt für Tätigkeiten in bzw. als: Land- oder Forstwirtschaft, Viehhaltung, Fleischverarbeitende Industrie, Textilindustrie, Lederverarbeitende Industrie, Bäcker, Holzverarbeitende Industrie, Chemische Industrie, Maler/Anstreicher, Metallverarbeitende Industrie, Chemische Reinigung, Friseure, Gesundheitswesen, Lehrer, Drucker sowie berufliche Strahlenexposition.

Nach Abschluss der Befragung wurden von den Interviewern auf Beurteilungsbögen Dauer und Besonderheiten der Befragung vermerkt. Je nach Länge der Berufsgeschichte überschritt das Interview die Dauer von ca. 1,5 Stunden. In diesem Fall war eine Unterbrechung mit Fortsetzung zu einem späteren Zeitpunkt gestattet. Dies wurde jeweils auf den Bögen vermerkt.

Kodierung des Berufsteiles der Fragebögen

Das Konzept der Erfassung möglicher beruflicher Risiken bestand darin, dass von den Probanden eine möglichst präzise Beschreibung ihrer beruflichen Vorgeschichte hinsichtlich des erlernten Berufes, der Branchen und der jeweiligen Betriebe, in denen gearbeitet wurde,

sowie der konkreten Tätigkeit in diesen Betrieben eingeholt wurde, aus denen dann von Experten eine Beurteilung der auf diese Weise vermutlich gegebenen stofflichen Expositionen gegenüber nachgewiesenen oder möglichen Karzinogenen vorgenommen wird („Job-Exposure-Matrix“). Für diesen Schritt wurde eine Zusammenarbeit mit dem Institut für Arbeitsmedizin (Prof. Dr. med. G. Elsner) der Universität Frankfurt aufgenommen. Es wurde vereinbart, dass alle Berufsteile der Fragebögen aus allen Studienregionen zunächst nach Frankfurt geschickt und dort in dem beschriebenen Sinne kodiert werden. Die Ergebnisse wurden in Frankfurt in einer eigenen anonymisierten arbeitsmedizinischen Datenbank gehalten und später dann mit den unten beschriebenen Datenbanken im Studienzentrum Heidelberg zusammengeführt.

Es wurde Wert darauf gelegt, dass der Berufsteil der Fragebögen unmittelbar nach Eingang von Heidelberg nach Frankfurt geschickt und dort kodiert wurde. Die kurzfristigen Abläufe sollten sicherstellen, dass bei eventuellen Rückfragen die zuständigen Arbeitsmediziner sich sofort mit den Interviewerinnen oder gegebenenfalls auch mit den Probanden in Verbindung setzen und auf das noch vergleichsweise kurz zuvor stattgefundene Interview beziehen konnten.

Die in Frankfurt zuständigen Mitarbeiter unterhielten ihrerseits direkten engen Kontakt zum IARC in Lyon, das im Rahmen eines bei der EU gestellten und bewilligten Zusatzantrages die Federführung der Koordination der europäischen Kooperation bei der Bearbeitung der beruflichen Risikofaktoren übernommen hatte. Dort wurden wiederholt bis zu einwöchige Schulungen durchgeführt, auf denen die Verantwortlichen der beteiligten Länder im Hinblick auf eine einheitliche Kodierungspraxis eingeübt wurden.

4.1.2 Auswahl der Studienregionen

Nach Bewilligung der Finanzierung wurde im August 1998 in der Studienregion Heidelberg/Mannheim/Ludwigshafen sofort damit begonnen, alle die Lymphome diagnostizierenden Krankenhäuser und niedergelassenen Ärzte zu ermitteln, über die Studie zu informieren und für eine Kooperation zu gewinnen, bzw. die bereits im Vorfeld kontaktierten Einrichtungen über das Zustandekommen des Vorhabens zu informieren. Für die Asservierung von Blutproben *vor Beginn der Therapie* war es wichtig, nicht nur die behandelnden Ärzte in die Studie einzubeziehen, sondern auch Ärzte, die Lymphomverdachtsdiagnosen stellen, sowie Chirurgen und Pathologen.

Hierzu wurden die in die Lymphomdiagnostik und -therapie involvierten Ärzte zunächst brieflich über das Vorhaben unterrichtet, um einen Gesprächstermin gebeten und

anschließend persönlich aufgesucht, um vor Ort den Ablauf der Studie zu besprechen. In den Gesprächen mit Ärzten der betreffenden Kliniken sowie der Pathologischen Institute wurde gleichzeitig nach weiteren in die Lymphomdiagnostik der jeweiligen Studienregion involvierten Krankenhäusern und Privatpraxen gefragt, die uns bis dahin möglicherweise unbekannt geblieben waren. Auch diese Institutionen wurden dann angeschrieben und in den soeben beschriebenen Ablauf eingebunden.

Bei diesen Gesprächen wurde deutlich, dass, wie erwartet, in nahezu allen Institutionen die Ärzte die Meldung der Fälle, nicht jedoch weitere Arbeitsschritte, wie die Blutabnahme oder die Aufklärung der Patienten über die Studie, leisten können. Es wurde den Klinikern versichert, dass die Studie zu keiner nennenswerten Mehrbelastung führt, da das Studienkonzept die Einbeziehung von freien Mitarbeitern für die aktive Rekrutierung der Fälle, die Interviews sowie die Blutentnahmen, vorsieht.

Über die Auswahl der letztendlich aktiven Studienregionen entschied nicht zuletzt die Kooperationsbereitschaft der einzubeziehenden Ärzte bzw. Kliniken. Beispielsweise deuteten sich in einer Klinik, die unverzichtbar für die Beteiligung des Stadtgebietes Mannheim an dem Vorhaben gewesen wäre, gleich zu Beginn aufgrund der vielfältigen Einbindung der relevanten Abteilungen in andere Forschungsprojekte Schwierigkeiten hinsichtlich der Teilnahmebereitschaft an. Da eine tragfähige Regelung nicht erzielt werden konnte, fiel diese Klinik und damit zwangsläufig auch das gesamte Stadtgebiet Mannheim als mögliche Studienregion aus.

Das angesprochenene Kriterium der Kooperationsbereitschaft war auch bei der Auswahl der anderen Studienregionen entscheidend. Die Studienregion Würzburg bot sich wegen der bestehenden Kooperationsstrukturen des Instituts für Pathologie, dessen Direktor Berater der Studie auf dem Gebiet der Pathologie ist, mit den Kliniken des Umlandes als Studienregion an. Sie brachte städtische wie auch ausgedehnte ländliche Gebiete in das Vorhaben ein.

Mit dem Universitätsklinikum der Stadt Hamburg bestand bereits im Vorfeld der Studie eine Zusammenarbeit hinsichtlich der Bewertung der Rolle von Asbest in der Ätiologie von Lymphomen (siehe Becker et al. 2001). Die Hansestadt bot sich außerdem als Studienregion an gerade wegen des Aspektes der Asbestexposition, die hier aufgrund des Vorhandenseins einer traditionsreichen Werftindustrie sicher gegeben war. Eingeschlossen wurde in diese Studienregion auch die Elbmarsch aufgrund der bekannten Diskussion um erhöhte Raten von Leukämien und Lymphomen auch bei Erwachsenen und der Frage eines möglichen Zusammenhanges mit den dort ansässigen kerntechnischen Anlagen.

Auch in den Studienregionen Bielefeld und München gaben aus dort jeweils geleisteten Vorarbeiten resultierende Hinweise auf gute Kooperationsmöglichkeiten mit den einzubeziehenden Kliniken den Ausschlag für eine Einbeziehung in das Vorhaben.

4.1.3 Auswahl und Schulung der Interviewerinnen

Für die Studienregionen 1 und 2 (Ludwigshafen und Umgebung sowie Heidelberg und Umgebung), die als erste die Arbeit aufnahmen, wurde auf zwei Mitarbeiterinnen zurückgegriffen, die ehemalige Interviewerinnen des EPIC-Projektes (Boeing et al. 1999) waren und nach Ende von dessen Rekrutierungsphase für andere Projekte zur Verfügung standen. Sie brachten dadurch für das vorliegende Projekt eine jahrelange Erfahrung in der Durchführung von Interviews und der Entnahme von Blutproben mit.

Diese und weitere Interviewerinnen der Studienregion 1 und 2 wurden im Februar 1999 in einer 1 ½-tägigen Veranstaltung geschult. Für die Schulung konnten auch externe Referenten, z.B. aus dem Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS) und dem Zentrum für Umfragen und Methoden in Mannheim (ZUMA) gewonnen werden. Im Verlauf der Studie führte die Studienleitung vor allem für die hingekommenen Studienregionen in regelmäßigen Abständen weitere 12 Interviewerschulungen mit insgesamt weiteren 47 Interviewern durch.

Es kamen 31 verschiedene Interviewer in der Studie zum Einsatz. In der Region 1 und 2 waren dies im wesentlichen die oben genannten beiden Interviewerinnen, die bis zum Rekrutierungsende die Interviews durchführten und phasenweise durch eine weitere Interviewerin unterstützt wurden. In der Studienregion 3 unterstützte vor allem eine Interviewerin die Studie über einen längeren Zeitraum. Die Studienregion 4 hatte anfänglich zwei, dann drei Interviewer, phasenweise stand eine vierte Interviewerin zur Verfügung. In der Studienregion 5 waren zwischen zwei und vier Interviewer im Einsatz. Die Studienregion 6 hatte während der gesamten Rekrutierungszeit dieselben beiden Interviewer zur Verfügung.

4.1.4 Identifizierung der Fälle

Für die Fälle wurden folgende Einschlusskriterien definiert:

- wohnhaft innerhalb der oben definierten Studienregion
- mindestens 18 Jahre alt
- Erstdiagnose Lymphom nach REAL-Klassifikation
- Höchstalter 80 Jahre (seit 15.11.1999)

Außerdem wurden HIV-positive Patienten ausgeschlossen, dagegen ALLs (aufgrund der diagnostischen Nähe zur Vorläufer-B-lymphoblastisches Leukämie/Lymphom) vorerst

eingeschlossen (sie sind in die vorliegende Auswertung – weil nicht zu den Lymphomen gehörend (siehe Tabelle 5.1.c) – aber nicht berücksichtigt). Die Überprüfung der Einschlusskriterien erfolgte bei der Fallrekrutierung entweder direkt durch das Studienzentrum DKFZ, die Interviewer/innen oder die Studienkoordinatoren in den übrigen Studienregionen.

Zu Beginn der Rekrutierung ermittelte die Studienleitung in den Studienregionen alle relevanten Kliniken und niedergelassenen Ärzte, die nachfolgend schriftlich und persönlich über die Inhalte und Hintergründe der Studie informiert und um Unterstützung gebeten wurden. Entgegen den ursprünglichen Erwartungen stellte sich in den ersten Monaten der Rekrutierungsphase jedoch heraus, dass die teilnehmenden Kliniken und Ärzte aufgrund der Arbeitsauslastung selten von sich aus automatisch die inzidenten Lymphomfälle an das DKFZ bzw. die zuständigen Studienkoordinatoren meldeten.

Die Rekrutierung der Fälle erfolgte daraufhin überwiegend aktiv, entweder durch die Interviewer/innen selbst oder die Studienkoordinatoren. Die Kliniken und Ärzte mit wenig Fällen pro Jahr wurden zusätzlich regelmäßig telefonisch kontaktiert, um auch hier eine möglichst vollständige Erfassung der Fälle zu gewährleisten.

Das Rekrutierungsergebnis wurde in allen Regionen auf Meldebögen dokumentiert bzw. zur schnelleren Datenübermittlung in den Regionen 4 und 6 in elektronischen Tabellen erfasst und später mit den Stammdaten in die Datenbank eingegeben.

Studienregionen 1 und 2

Beginn der Fallrekrutierung war in beiden Regionen der 1. März 1999. In der Studienregion 1 wurden außerdem seit Dezember 1999 Lymphomfälle aus der Pathologie des Klinikums Ludwigshafen direkt an das DKFZ gemeldet. Damit wurde eine frühere und vollständigere Fallrekrutierung möglich. Ferner erklärte sich die Pathologie Bersch / Bertling in Speyer bereit, ein Hinweisblatt auf unsere Studie jedem neu diagnostizierten Lymphomfall beizulegen und damit den empfangenen Arzt auf unsere Studie aufmerksam zu machen. Dadurch wurde möglich, auch die Meldung von inzidenten Lymphomfällen niedergelassener Ärzte zu erfassen.

In der Studienregion 2 wurde im März 2001 eine Meldestruktur mittels „Tumorweb“ des Pathologischen Instituts im Klinikum Heidelberg aufgebaut. Sie diente ebenfalls der früheren und vollständigeren Fallrekrutierung.

Studienregion 3

Am 1. November 1999 begann die Fallrekrutierung in Unterfranken. Durch den Umstand, dass das Koordinationszentrum in der Region Unterfranken direkt das Pathologische Institut war, konnte das Auftreten inzidenter Lymphomfällen in der Region 3 direkt überwacht werden. Die Involvierung weiterer Pathologien wurde nicht durchgeführt.

Es zeichnete sich im Laufe der Studiendauer jedoch trotzdem eine deutliche Untererfassung an Fällen ab, was u.a. dazu führte, die Fallrekrutierung in Region 3 vorzeitig zum 15.07.2001 einzustellen.

Studienregion 4

Beginn der Fallrekrutierung war in Hamburg der 1. August 2001. Auch hier musste durch intensive Recherchen des Studienkoordinators die Vollständigkeit der Fallerfassung unterstützt werden. Als Besonderheit wurde in dieser Studienregion die Möglichkeit der Fallmeldung per Faxformular intensiv genutzt, insbesondere von Seiten der einbezogenen Pathologen, aber auch vereinzelt der behandelnden Ärzte. Die Anzahl der anfänglich zu informierenden und später regelmäßig zu kontaktierenden Ärzte war aufgrund der Größe der Studienregion größer als in den anderen Studienregionen.

Studienregion 5

In Bielefeld wurden ab 1.11.2001 die ersten Patienten in die Studie eingeschlossen. In dieser Studienregion war die Meldefreudigkeit der behandelnden Ärzte auffallend, so dass die Fallmeldung über die Pathologie weniger in Anspruch genommen werden musste.

Studienregion 6

In München wurde im April 2002 mit der Fallrekrutierung begonnen. Durch die Beteiligung des Tumorregisters konnten schnell die wichtigsten Kliniken bzw. niedergelassenen Ärzte ermittelt und durch die Studienkoordinatorin in München v.a. durch ein persönliches Gespräch zur Kooperation bewegt werden. Die Fallmeldungen erfolgten v.a. durch persönliche Recherchen der Interviewer in den Kliniken vor Ort. Das Klinikum Schwabing verweigerte allerdings trotz intensiver Bemühungen die Kooperation mit der Studie.

Die Fallrekrutierung endete in allen aktiven Studienregionen zum 15.12.2002.

4.1.5 Stichprobenziehung und Auswahl der Kontrollen

Die Rekrutierung der Kontrollgruppe erfolgt durch zufällige Ziehung alters- und geschlechtsgleicher Einwohner der jeweiligen Studienregionen aus den betreffenden Einwohnermelderegistern. Die Ziehung sollte zeitnah zum Beginn der Rekrutierung der Lymphomfälle erfolgen. Eine Genehmigung zu einer Stichprobenziehung wurde vor der Ziehung von jeder einzelnen Gemeinde aller Studienregionen schriftlich eingeholt. Für die Gemeinden des AKDB (s. unten) übernahm die Anstalt selbst diese Aufgabe.

Für die Studienregion Heidelberg einschließlich Rhein-Neckar-Kreis stellte das *Kommunale Rechenzentrum Franken-Unterer Neckar GmbH in Heilbronn* eine Stichprobe zur Verfügung, für die Region Ludwigshafen das *Daten- und Informationszentrum Rheinland-Pfalz* in Mainz. Die kommunale Datenverarbeitung der Städte und Gemeinden des Regierungsbezirkes Unterfranken (Würzburg) erfolgt zum überwiegenden Teil durch die private Datenverarbeitungsfirma *Anstalt für Kommunale Datenverarbeitung in Bayern (AKDB)* mit Zentrale in Bayreuth. Das *Amt für Meldewesen und Statistik der Stadt Schweinfurt* sowie die *Stadtverwaltung Lohr am Main* stellten uns Einzelstichproben zur Verfügung, die dann mit der Stichprobe des AKDB für die Studienregion 3 zusammengeführt wurden und letztlich 79 % der Bevölkerung abdeckten.

Für die Studienregion Hamburg/Elbmarsch wurden ebenfalls mehrere Einzelstichproben zu einer Gesamtstichprobe zusammengeführt. Die *Stadt Hamburg* stellte dem kooperierenden *Institut für Datenverarbeitung in der Medizin der Universität Hamburg* eine Stichprobe zur Verfügung. Diese wurde in der Studienzentrale mit den Einzelstichproben des *Ordnungsamtes der Stadt Reinbek* für Reinbek und Wentorf, des *Amtes Hohe Elbgeest in Dassendorf* für Börnsen und Escheburg, der *Datenzentrale Schleswig-Holstein in Altenholz* für Geesthacht, der *Gemeinde Wohltorf* sowie des *Rechenzentrums des Landkreises Harburg* in Winsen (Luhe) für Drage, Marschacht und Tespe zusammengeführt. Lediglich die Gemeinde Aumühle ließ Schwierigkeiten erkennen, eine entsprechende Stichprobe zur Verfügung zu stellen.

Für der Studienregion Bielefeld/Gütersloh wurden die Genehmigungen der einzelnen Gemeinden der Studienregion direkt von der Fakultät für Gesundheitswissenschaften an der Universität Bielefeld eingeholt. Die Datenhaltung der Kontrollstichprobe befindet sich ebenfalls vor Ort.

Für die Studienregion München wurde dem Institut für Biometrie und Epidemiologie des Klinikum Großhadern eine Stichprobe der *Stadt München* zur Verfügung gestellt. Die Datenhaltung wurde ebenfalls von der Studienzentrale in Heidelberg übernommen.

4.2 Biologische Proben

Das zentrale Interesse, im Rahmen der Studie immunologische und virale Parameter zu untersuchen, wobei genetische Kofaktoren berücksichtigt werden sollten, stellte besondere Ansprüche an das Blutentnahme- und –verarbeitungsprotokoll. Zu Beginn des Förderungszeitraum wurde eine intensive Literaturrecherche und Expertenbefragung durchgeführt, um ein Protokoll zu entwickeln, aus dem qualitativ hochwertige Blutfraktionen, die auch zukünftigen Entwicklungen in der molekularbiologisch/immunologischen Forschung genügen, bereitzustellen.

Ziel des erarbeiteten Protokolls war es, neben Serum für serologische Fragestellungen auch Plasma für die Detektion neuer und bekannter RNA-Viren bereitzustellen sowie Lymphozyten so zu asservieren, dass eine Isolation genomischer DNA und mRNA und eventuell darüber hinaus eine Lymphozytenkultivierung möglich war.

4.2.1 Blutentnahme

Die Probanden wurden gebeten, 24 ml Blut für biochemische, immunologische und virologische Fragestellungen zur Verfügung zu stellen. Für die Blutabnahme wurden drei Vacutainer-Röhrchen der Firma Becton-Dickinson eingesetzt, die eine schnelle und effektive Separation der Blutbestandteile erlauben. Für die Gewinnung von Serum wurden SST-Vacutainer-Röhrchen von Becton Dickinson verwendet. Plasma und mononukleäre Zellen wurden aus CPT-Vacutainer-Röhrchen mit Natrium-Citrat als Antikoagulant gewonnen.

Die Bedingungen, unter denen die Blutentnahme zu erfolgen hatte, wurden genau definiert (z.B. Blutentnahme erst nach dem Interview, in halbsitzender oder liegender Position, große Armvene, Reihenfolge der Röhrchen, mehrmaliges Invertieren der Röhrchen nach Blutentnahme). Die Interviewerinnen wurden beauftragt, das entnommene Blut innerhalb von zwei Stunden im entsprechenden die Blutverarbeitung durchführenden Labor abzuliefern.

4.2.2 Blutverarbeitung

In den Labors wurde das Blut ohne Wartezeit sogleich weiterverarbeitet, und die gewonnenen Fraktionen bei -80°C eingefroren. Der durchschnittliche Zeitaufwand betrug etwa zwei Stunden. Grundsätzlich wurde kein Material verworfen. Pro Person wurden asserviert: 7 x 500 μl Serum, 16 x 500 μl Plasma, 4 x 1 ml Lymphozyten, der gesamten Blutkuchen aus den SST-Röhrchen und 2 – 4 x 500 μl Restmaterial aus CPT-Röhrchen (Erythrozyten etc.).

Das Blut konnte in der Praxis allerdings nicht von allen Patienten *vor* Therapiebeginn gewonnen werden, wie es für einige der Fragestellungen der Studie erforderlich gewesen wäre. (Blutproben von Studienteilnehmern, bei denen bereits mit einer Chemotherapie

begonnen wurde, sind durch die Chemotherapeutika z.T. stark beeinflusst. Unbeeinflusst bleibt natürlich die genetische Konstitution.) Von den Interviewern wurde daher auf dem Blutverarbeitungszettel vermerkt, ob der Patient bei der Blutentnahme antherapiert war.

Ein organisatorisches Problem entstand mit der Verarbeitung der Blutproben insofern, als nicht selten Blutproben erst in den Abendstunden eintrafen, wenn Interviews in den Nachmittagsstunden stattgefunden hatten. Für solche Situationen, in denen die während der regulären Arbeitszeiten arbeitenden Mitarbeiter nicht ohne weiteres zur Verfügung standen, wurden ungeprüfte wissenschaftliche Hilfskräfte bzw. Mitarbeiter, die zu solchen Springertätigkeiten bereit waren, angeworben.

4.3 Datenbanken

Neben der bereits erwähnten arbeitsmedizinischen Datenbank, die in Frankfurt gepflegt wurde, wurden für die Datenhaltung der Studie folgende Datenbanken im Studienzentrum in Heidelberg aufgebaut:

- Stammdaten-Datenbank in Microsoft ACCESS 97 zur Haltung der Stammdaten aller Studienregionen, wie Name, Adresse, Geburtsdatum, Meldedatum, Interviewdaten, Diagnosedaten und zur Haltung der Kontrollstichprobe.
- Fragebogen-Datenbank in Microsoft ACCESS 97 zur Haltung der Fragebogendaten (außer arbeitsmedizinischer Teil) aller Studienregionen.
- Labor-Datenbanken in Microsoft EXCEL 97 zur Dokumentation der Aufarbeitung und Lagerung der Blut- und Gewebeproben. Diese Datenbank wurde von jeder Studienregion, die selbst biologische Proben aufarbeitete und lagerte, auch selbst gepflegt. Sie hatte jeweils die gleiche Struktur, und die Daten konnten einfach zusammengeführt werden. Im Jahr 2001 wurde sie angesichts der wachsenden Datenmengen ebenfalls auf ACCESS 97 umgestellt.

Alle Datenbanken wurden im Jahr 2002 von ACCESS 97 in ACCESS 2000 konvertiert. Die Datenbanken sind über Netzwerkpasswörter, Zugriffsrechte und zusätzliche Datenbankpasswörter vor unberechtigtem Zugriff von außen geschützt. Alle Daten der Fragebogen-Datenbank und Labor-Datenbank sind mit Hilfe einer Studien-Identifikationsnummer anonymisiert und verblindet.

Die Verschlüsselung der Fragebogendaten wurde teilweise durch Programmierung von Auswahllisten für die Dateneingabe automatisiert. Bestimmte Daten zu Krankheiten wurden nach der Eingabe manuell kodiert und zwar sowohl nach ICD-9 als auch ICD-10. Die Lymphomdiagnosen wurden nach REAL bzw. WHO verschlüsselt.

4.4 Etablierung der Genotypisierungs-Tests

Aufbau der erforderlichen Laboraktivitäten

Mit dem Start der Rekrutierung der Patienten und Kontrollen bestand der Bedarf an Laborarbeitsplätzen für die Verarbeitung der eingehenden biologischen Proben. Für die ersten Monate ergab sich die Möglichkeit, in Kooperation mit einer befreundeten Abteilung das biologische Material zu verarbeiten, ehe Ende 1999/ Anfang 2000 die neuen Laborräume der Arbeitsgruppe bezogen und die weiteren Arbeiten im eigenen Labor durchgeführt werden konnten.

Im Laufe der Zeit wurde das Methodenspektrum über die Blutverarbeitung und Asservierung biologischer Proben in Richtung analytischer Verfahren ausgeweitet, um die Grundlage für die molekulargenetische Bearbeitung der Materialien zu schaffen. Im Zentrum bisheriger Aktivitäten stand die Etablierung von Labor-Tests für die Genotypisierung von Probanden-DNA bezüglich wichtiger Varianten in Cytokin-Genen und anderen Regulatorgenen des Immunsystems.

Exemplarische praktische Anwendungen

Während der Rekrutierungsphase der Lymphom-Studie wurde zunächst an Blutproben von Allergikern der Ablauf der Genotypisierungsassays erprobt. Wie für die Lymphom-Ätiologie, wird auch für Allergien eine Beteiligung genetischer Faktoren an der Ausprägung inter-individueller Risiko-Unterschiede postuliert. Eine erste Arbeit wurde aufbauend auf eine frühere Studie durchgeführt und veröffentlicht (Nieters et al. 2001). Als ein weiteres Beispiel für die Integration molekulargenetischer Informationen in epidemiologische Studien sei kurz auf die beendete und zur Publikation eingereichte Studie zu Heuschnupfen hingewiesen (Nieters et al. 2003). In diesem Projekt wurden 320 Fälle mit der Selbstangabe ‚Heuschnupfen‘ und 320 alters- und geschlechtsgleiche Vergleichspersonen bezüglich 15 Varianten in Cytokin-Genen genotypisiert. Zusätzlich zu den Fragebogen-Informationen zu ärztlich diagnostiziertem Heuschnupfen wurde eine Bestimmung von Immunglobulin E gegen Inhalationsantigenen im Plasma durchgeführt und in Abhängigkeit von den im eigenen Labor bestimmten Cytokin-Genotypen ausgewertet. Genetische Varianten in Interleukin (IL-)6 und IL2 zeigten eine Assoziation zu der Selbstangabe ‚Heuschnupfen‘, und Polymorphismen in IL6, IL18, dem IL4 Rezeptor und IL13 korrelierten mit den gemessenen IgE-Werten. Dieses Projekt ist auf der einen Seite ein Beispiel für die Bestätigung von bereits früher in der Literatur angedeuteten Assoziationen zwischen Genvarianten und Allergien (IL13, IL18), und konnte darüber hinaus auch neue Zusammenhänge zwischen Genotypen und Phänotypen aufdecken (IL6 und IgE-Konzentrationen). Analog wurden auch erste Genotypisierungsdaten

zu den jüngst extrahierten DNA-Proben der Lymphpatienten und Vergleichspersonen generiert (siehe Kapitel 5.3.a).

4.5 Statistische Methoden

Auswertung der Daten des Fragebogens

Die Paarbildung (individuelles 1 : 1 Matching) erhöht die Effizienz einer Fall-Kontroll-Studie, indem sie die Verfügbarkeit von jeweils vergleichbaren Daten im gesamten Bereich der Variablen sicherstellt, hinsichtlich derer die Paarbildung vorgenommen wurde (z.B. für den gesamten Altersbereich bei der Matching-Variablen „Alter“). Sie führt jedoch nicht zu einer Beseitigung von Verzerrungen (Confounding) durch die betreffenden Variablen. Im Gegenteil kann sie ihrerseits Quelle von Verzerrung sein, die bei der Auswertung zu berücksichtigen ist (Rothman und Greenland 1998, Seite 151). Fall-Kontroll-Studien mit individueller Paarbildung müssen daher mit konditioneller logistischer Regression für gematchte Fall-Kontroll-Studien ausgewertet werden (Breslow und Day 1980). Hierzu wurde die SAS-Prozedur PHREG mit den Fall-Kontrollpaaren als Strata verwendet.

In Teilen der Auswertungen wurden Adjustierungen auf den Bildungsstatus vorgenommen. Dies ist im Text jeweils vermerkt und die Vorgehensweise beschrieben.

Fehlende Werte wurden bei der Auswertung ausgeschlossen. Desgleichen wurden gegebenenfalls Ausreißer ausgeschlossen.

Assoziationsuntersuchungen zu genetischen Polymorphismen

Hinsichtlich der Auswertung von Daten zu genetischen Polymorphismen wurden im Rahmen des Vorhabens eigene Vorstellungen zur statistischen Vorgehensweise entwickelt und veröffentlicht (Becker et al. 2003). Grundsätzlich stellt die Betrachtung eines möglichen Zusammenhanges zwischen einem molekulargenetischen Faktor und einer Krankheit das konventionelle Design einer Assoziations- oder Fall-Kontroll-Studie dar und ist nach den üblichen Verfahren auszuwerten.

Da der Nachweis genetischer Polymorphismen jedoch (a) häufig ohne Beachtung epidemiologischer Grundsätze zur Rekrutierung geeigneter Krankheitsfall- und Vergleichspersonengruppen erfolgt, (b) mitunter eine Vielzahl verschiedener Polymorphismen gleichzeitig untersucht werden und (c) bei der statistischen Auswertung nicht immer mögliche Störfaktoren berücksichtigt werden, ließen sich die bisher publizierten Befunde zu Assoziationen zwischen genetischen Polymorphismen und bestimmten Krankheiten häufig nicht reproduzieren und haben eine grundsätzliche Methodendiskussion ausgelöst (für Literatur siehe Becker et al. 2003). Außerdem stellt sich bei der Vielzahl der

möglichen zu untersuchenden Polymorphismen (siehe Kapitel 2.4.2) die Frage einer effizienten Nutzung des in epidemiologischen Studien nur begrenzt verfügbaren und in aller Regel unwiederbringlich einmaligen biologischen Material dar.

Im Rahmen einer Methodenarbeit wurde für diese Problematik in Anknüpfung an klinische Studien als eine Lösungsmöglichkeit ein sequentielles Verfahren vorgeschlagen. Hierbei wird in einem ersten Schritt auf der Grundlage einer begrenzten Probandenzahl zunächst überprüft, ob überhaupt Hinweise auf eine mögliche Assoziation bestehen, und, wenn ja, ob die Assoziation mit einer Risikoerhöhung oder Risikoverminderung einhergeht. Nach diesem ersten Schritt kann in aller Regel für die Mehrheit der betrachteten Polymorphismen die Untersuchung aufgrund eines Nullergebnisses abgebrochen werden. Als ein erster Vorteil des Verfahrens wird dadurch schon einmal biologisches Material, Materialkosten für weiterführende Untersuchungen sowie die Zeit für die Durchführung dieser Untersuchungen eingespart.

Für die bei dieser Prozedur als möglicherweise für weitere Untersuchungen aussichtsreich erscheinende Polymorphismen wird sodann die Hypothese hinsichtlich der zu erwartenden Risikoveränderung (Erhöhung oder Verminderung) spezifiziert und mit einer weiteren Gruppe von Probanden, deren Stichprobengröße ebenfalls mit dem Instrumentarium dieser Methodik abgeschätzt werden kann, eine zweite Runde Genotypisierungen durchgeführt. Deren Ergebnis entscheidet dann, zusammen mit den Resultaten der ersten Runde, ob eine statistisch sicherbare Assoziation mit einer gegebenen Risikoveränderung gefunden wurde oder nicht. Das Herzstück der Methodik ist eine geeignete Grenzfestsetzung für die in den beiden Schritten maximal zulässigen p-Werte im Hinblick auf eine statistische Absicherung des Gesamtergebnisses (für Einzelheiten siehe Becker et al. 2003).

5. Ergebnisse

Im folgenden werden zunächst in einem Überblick beschreibende Angaben zur Studienpopulation zusammengestellt. Im Hinblick auf die Leserlichkeit des Berichtes sind Details zu den einzelnen Studienregionen in einen Anhang verwiesen. Danach folgt eine Übersicht über erste Ergebnisse der Auswertungen. Der Umfang der aufgeworfenen Hypothesen macht deutlich, dass die detaillierte Auswertung des in dem Vorhaben zusammengetragenen Materials erheblich länger dauern wird und z.T. Jahre in Anspruch nehmen kann.

5.1 Beschreibung der Studienpopulation

Fallzahlen

Während der Laufzeit des Vorhabens ist es gelungen, genau 700 Fall-Kontrollpaare in die Studie aufzunehmen (Tabelle 5.1.a). Davon sind 178 aus der Studienregion Ludwigshafen / Vorderpfalz, 210 aus der Studienregion Heidelberg / Rhein-Neckar, 30 aus der Studienregion Würzburg / Unterfranken, 143 aus der Studienregion Hamburg / Elbmarsch, 79 aus der Studienregion Bielefeld / Gütersloh und 60 aus der Studienregion München (siehe Tabellen in Anhang 2). Dabei stammen in der Studienregion Hamburg 10 der insgesamt 143 Lymphomfälle aus den in die Studie einbezogenen Gemeinden außerhalb Hamburgs (Samtgemeinde Elbmarsch: 1 Fall / 2 Kontrollen, Geesthacht 2 Fälle / 4 Kontrollen, Reinbek und übrige Gemeinden 7 Fälle / 1 Kontrolle).

Insgesamt drei Lymphomfälle (zwei in Heidelberg, einer in Bielefeld) haben sich zwar grundsätzlich bereit erklärt, an dem Vorhaben teilzunehmen, einer verweigerte jedoch die Befragung und stimmte nur der Entnahme der Blutprobe zu, ein Patient verstarben bevor das Interview durchgeführt werden konnte und bei einem anderen Patienten verschlechterte sich sein Allgemeinzustand und machte eine Befragung nicht mehr möglich. Dadurch stehen vollständige Fragebogendaten lediglich von 697 Fall-/Kontrollpaaren zur Verfügung.

Tabelle 5.1.a zeigt, dass in den beteiligten Kliniken mit insgesamt 1631 Personen erheblich mehr Lymphomfälle identifiziert wurden, als tatsächlich in die Studie aufgenommen werden konnten. Dabei sind von den 931 nicht aufgenommenen Personen vergleichsweise wenig (102 Personen) Verweigerer, so dass die Teilnahmerate mit 87,3 % recht hoch ist. Die bei weitem größte Gruppe nicht in die Studie aufgenommener Personen (insgesamt 400) betrifft vielmehr Patienten, die von außerhalb der jeweiligen Studienregion zur Behandlung in die betreffenden Kliniken gekommen sind. Die Tabellen in Anhang 1 zeigen, dass diese Personengruppe von Studienregion zu Studienregion verschieden umfangreich ist.

Tabelle 5.1a: Anzahl der Fälle und Vergleichspersonen in der Gesamtstudie

	Fälle	Vergleichspersonen
In die Studie aufgenommen	700 (87,3 %**)	700 (43,2 %**)
Gemeldet / angeschrieben, aber nicht aufgenommen	931 *	1163
<i>Gründe für Ausschluss:</i>	830	242
<i>Außerhalb der Studienregion</i>	400	64
<i>Außerhalb des Altersbereiches</i>	97	0
<i>Sprachprobleme</i>	33	30
<i>Nicht interviewfähig</i>	41	31
<i>Proband verstorben</i>	21	42

Tabelle 5.1a: Anzahl der Fälle und Vergleichspersonen in der Gesamtstudie (Fortsetzung)

	Fälle	Vergleichspersonen
<i>F: Diagnose nicht inzident K: Diagnose Lymphom</i>	131	8
<i>Nicht gefunden / Unbekannt Verzogen</i>	99	42
<i>Sonstige Gründe</i>	8	25
<i>Gründe für Ausfälle/Verweigerungen:</i>	102 (12,7 %**)	921 (56,8 %**)
<i>Desinteresse</i>	98	461
<i>Schlechter Gesundheitszustand</i>	0	94
<i>Erfolglose Kontaktversuche</i>	2	245
<i>Sonstige Gründe</i>	2	121

* 96 weitere Meldungen, jedoch keine Lymphomfälle

** Prozent der die Einschlusskriterien erfüllenden Personen

Der zweithäufigste Ausschlussgrund ist eine z.T. bereits seit Jahren bestehende Lymphomerkrankung, d.h. eine nicht-inzidente Lymphomdiagnose. Bei Aufnahme dieser Patienten in die Studie wäre eine völlig unvergleichbare Interviewsituation bei Fällen und Kontrollen entstanden mit einem hohen Risiko verzerrter Angaben, weil die Patienten teilweise jahrelang Zeit hatten, sich mit ihrer Krankheit und möglichen Ursachen auseinander zu setzen. Diese Überlegungen wären möglicherweise in die Befragungen eingeflossen.

Bei den Vergleichspersonen ist der bei weitem häufigste Grund der Nicht-Teilnahme die Verweigerung der Beteiligung an dem Vorhaben, zumeist aus Desinteresse. Dies führt dazu, dass die Teilnehmerate unter den Vergleichspersonen bei 43.2 % liegt, einem Wert, der den Beteiligungsraten anderer, vergleichbarer Projekte entspricht, aber deutlich unter den 60 – 70 % Beteiligung liegt, wie sie noch in den 1980er Jahren zu beobachten waren.

Blutproben

Blutproben konnten erfreulicherweise von der weitaus überwiegenden Zahl von Studienteilnehmern, nämlich von 674 Patienten (96.3 %) und 657 Vergleichspersonen (93.9 %), gewonnen werden (Tabelle 5.1.b).

Tabelle 5.1.b: Daten zur Verfügbarkeit und Eigenschaften von Blutproben

Studienregion	Fälle		Kontrollen	
	Anzahl	Anteil in %	Anzahl	Anteil in %
Ludwigshafen/Vorderpfalz	159	89,3	163	91,6
<i>nicht therapiert</i>	<i>109</i>	<i>68,6</i>	<i>163</i>	<i>100</i>
<i>therapiert / unbekannt</i>	<i>50</i>	<i>31,4</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
Heidelberg/Rhein-Neckar-Kreis	208	99,0	197	93,8
<i>nicht therapiert</i>	<i>146</i>	<i>70,2</i>	<i>196</i>	<i>99,5</i>
<i>therapiert / unbekannt</i>	<i>62</i>	<i>29,8</i>	<i>1</i>	<i>0,5</i>
Würzburg/Unterfranken	30	100	25	83,3
<i>nicht therapiert</i>	<i>19</i>	<i>63,3</i>	<i>24</i>	<i>96,0</i>
<i>therapiert / unbekannt</i>	<i>11</i>	<i>36,7</i>	<i>1</i>	<i>4,0</i>
Hamburg/Elbmarsch	140	97,9	140	97,9
<i>nicht therapiert</i>	<i>56</i>	<i>40,0</i>	<i>140</i>	<i>100</i>
<i>therapiert / unbekannt</i>	<i>84</i>	<i>60,0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
Bielefeld/Gütersloh	78	98,7	76	96,2
<i>nicht therapiert</i>	<i>62</i>	<i>79,5</i>	<i>76</i>	<i>100</i>
<i>therapiert / unbekannt</i>	<i>16</i>	<i>20,5</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
München	59	98,3	56	93,3
<i>nicht therapiert</i>	<i>29</i>	<i>49,2</i>	<i>56</i>	<i>100</i>
<i>therapiert / unbekannt</i>	<i>30</i>	<i>50,8</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
Gesamt	674	96,3	657	93,9
<i>nicht therapiert</i>	<i>421</i>	<i>62,5</i>	<i>655</i>	<i>99,7</i>
<i>therapiert / unbekannt</i>	<i>253</i>	<i>37,5</i>	<i>2</i>	<i>0,3</i>

Der Versuch, die Blutprobe vor Beginn der Therapie, d.h. noch unbeeinflusst von Chemotherapeutika, zu erhalten, war jedoch nur teilweise, nämlich in 62,5 % der Erkrankungsfälle, erfolgreich. Tabelle 5.1.b zeigt, dass die Werte von Studienregion zu Studienregion, je nach logistischen Gegebenheiten, z.T. recht unterschiedlich ist.

Diagnosen

Mit 584 Patienten sind die überwiegende Zahl der in die Studie aufgenommenen Lymphomerkrankungsfälle Non-Hodgkin-Lymphome, 115 sind Hodgkin-Lymphome (Tabelle 5.1.c). Unter den NHL sind 549 Fälle B-Zell-Lymphome und 35 T-Zell-Lymphome.

Tabelle 5.1.c Diagnosen der eingeschlossenen Lymphompatienten gemäß WHO-Klassifikation

Art	Gruppe	Entität	w	m	alle	Anteil (%)	
Hodgkin-Lymphom	Lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom		2	3	5	0,7	
	Klassisches Hodgkin-Lymphom	Lymphozytenreich, nodulär oder diffus	3	8	11	1,6	
		Nodulär-sklerosierend	31	25	56	8,0	
		Mischzellig	9	28	37	5,3	
		Lymphozytenarm	0	1	1	0,1	
n. n. spezifiziert	-	3	2	5	0,7		
	Summe		48	67	115	16,4	
Non-Hodgkin-Lymphom	B-Zell-Neoplasien	Vorläufer-B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom	1	1	2	0,3	
		B-Zell-chronische lymphatische Leukämie (Summe)	30	77	107	15,3	
		<i>B-CLL / lymphozytisches Lymphom</i>	29	65	94	13,4	
		<i>B-CLL-Variante: mit monoklonaler Gammopathie / plasmazytoide Differenzierung</i>	1	10	11	1,6	
		<i>B-Zell-prolymphozytisches Lymphom (B-PLL)</i>	0	2	2	0,3	
		Lymphoplasmazytisches Lymphom	6	6	12	1,7	
		Mantelzelllymphom	10	16	26	3,7	
		Folikuläres Lymphom (Summe)	58	46	104	14,9	
		<i>Folikuläres Lymphom, n. spez.</i>	11	8	19	2,7	
		<i>Folikuläres Lymphom, Grad 1 Grad 2</i>	39	29	68	9,7	
		<i>Folikuläres Lymphom, Grad 3</i>	8	6	14	2,0	
		<i>Folikuläres Lymphom, Grad 3B</i>	0	3	3	0,4	
		Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (Summe)	23	19	42	6,0	
		<i>Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des mucosaassoziierten lymphatischen Gewebes (MALT-Lymphom), extranodal</i>	18	16	34	4,9	
		<i>Nodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom</i>	4	3	7	1,0	
		<i>Marginalzonen-B-Zell-Lymphom der Milz/splenisch</i>	1	0	1	0,1	
		Haarzelleukämie	1	5	6	0,9	
		Plasmazellerkrankungen (Mult. Myelom / Plasmazytom)	33	43	76	10,9	
		Diffuses großzelliges B-Zelllymphom (Summe)	73	67	140	20,0	
		<i>Diffuses großzelliges B-Zelllymphom, div. Varianten</i>	66	62	128	18,3	
	<i>Diffuses großzelliges B-Zelllymphom, Subtyp: mediastinales (thymisch) großzelliges B-Zell-Lymphom</i>	7	5	12	1,7		
	Burkitt-Lymphom	2	2	4	0,6		
	Atypisches (pleomorphes) Burkitt-Lymphom	1	1	2	0,3		
	n. n. spezifiziert		12	13	25	3,6	
	Lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation		0	1	1	0,1	
	Summe		250	297	547	78,1	
	T-Zell- und NK-Zell-Neoplasien	Vorläufer-T-Zell-lymphoblastisches Leukämie/Lymphom		1	2	3	0,4
		T-Zell-großzellige granuläre lymphatische Leukämie		1	0	1	0,1
		Mucosis fungoides		0	1	1	0,1
		Periphere T-Zell Lymphome, unspezif.		7	1	8	1,1
		Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom		0	2	2	0,3
		Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom		1	2	3	0,4
		Extranodales NK/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ		1	2	3	0,4
Enteropathieassoziiertes T-Zell-Lymphom			0	1	1	0,1	
Anaplastisches großzelliges Lymphom, primär systemisch			2	1	3	0,4	
Anaplastisches großzelliges Lymphom, primär kutan			3	3	6	0,9	
n. n. spezifiziert			0	4	4	0,6	
Summe			16	19	35	5,0	
n.n.spezifiziert		0	1	1	0,1		
Lymphom n.n. spezifiziert		1	0	1	0,1		
Kombinationslymphom Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphom		0	1	1	0,1		
Summe		315	385	700	100,0		

Diese Zahlen sowie die weitere Auffächerung nach Subentitäten zeigen, dass selbst in dieser vergleichsweise großen Studie eine Auswertung nach bestimmten Entitäten bzw. Subentitäten recht bald an die Grenzen kleiner Fallzahlen stößt. Dies unterstreicht die Notwendigkeit übernationaler Kooperationen und der Vereinigung nationaler Vorhaben zu großen internationalen Projekten mit hohen Fallzahlen (siehe hierzu Kapitel *Diskussion*).

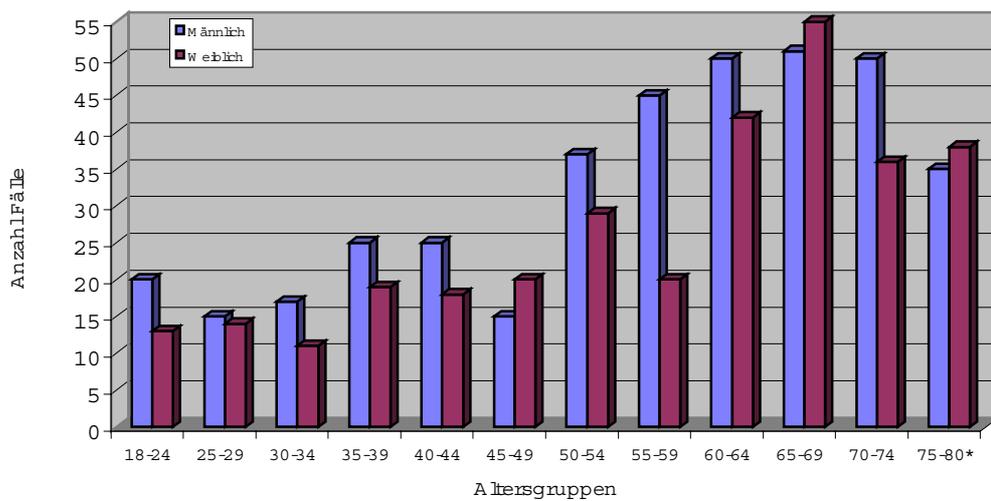
Altersverteilung

Die Altersverteilung der Fallgruppe setzt sich zusammen aus den beiden recht unterschiedlichen Altersverteilungen der Hodgkin-Fälle mit dem Altersgipfel der Häufigkeiten im jugendlichen Alter und den NHL mit dem Altersgipfel im fortgeschrittenen Erwachsenenalter. Die folgenden Abbildungen zeigen die Altersverteilung aller in die Studie eingeschlossenen Fälle sowie der HL und NHL separat.

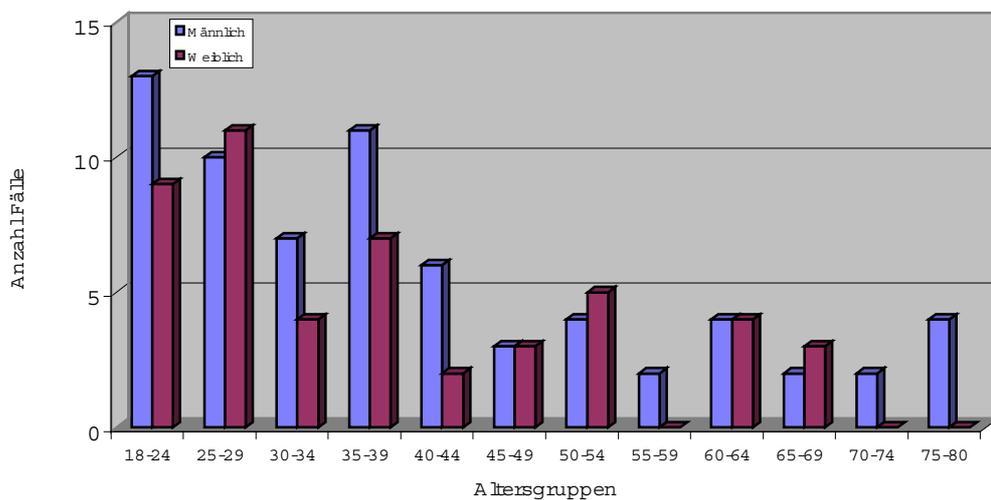
Diagnosemonat

Verschiedentlich wurde berichtet, dass Hodgkin-Lymphome mit ausgeprägten jahreszeitlichen Schwankungen auftreten würden. Im Datenmaterial dieser Studie zeigte sich kein derartiger Effekt. Die Abbildungen der übernächsten Seite zeigen die Fallverteilung in Abhängigkeit vom Diagnosemonat für alle eingeschlossenen Fälle, HL und NHL.

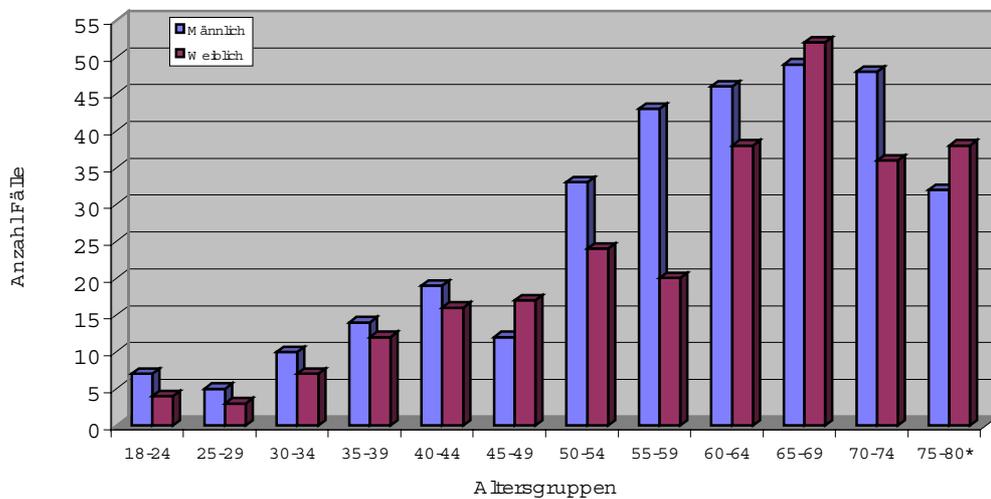
Lymphom studie - Altersverteilung der Fälle



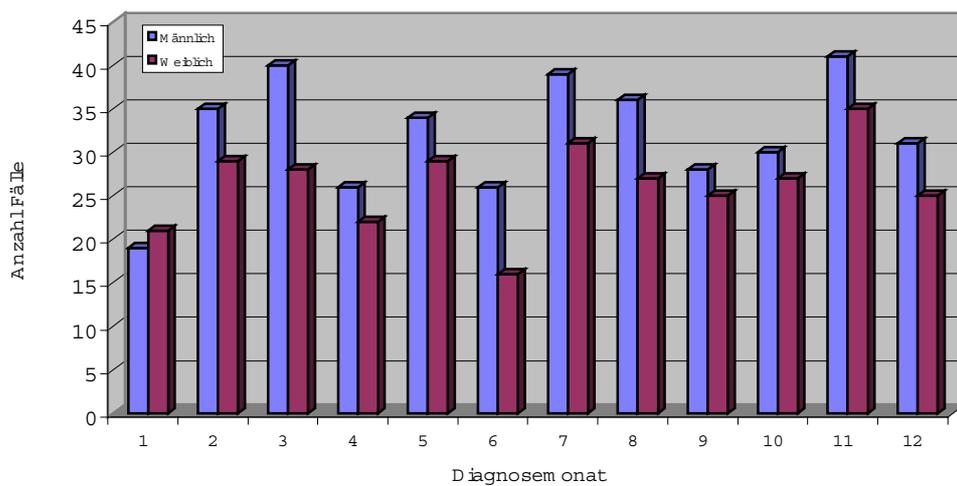
Lymphom studie - Altersverteilung der Hodgkin-Lymphome



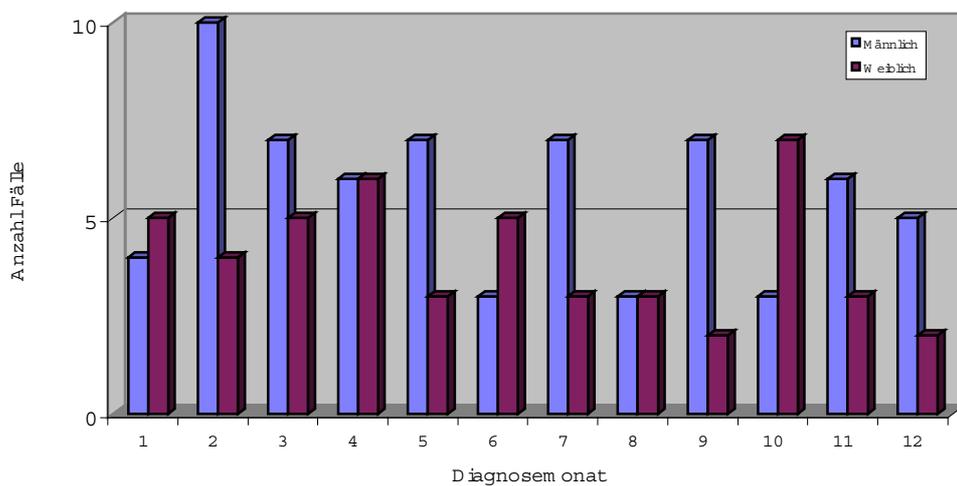
Lymphom studie - Altersverteilung der Non-Hodgkin-Lymphome



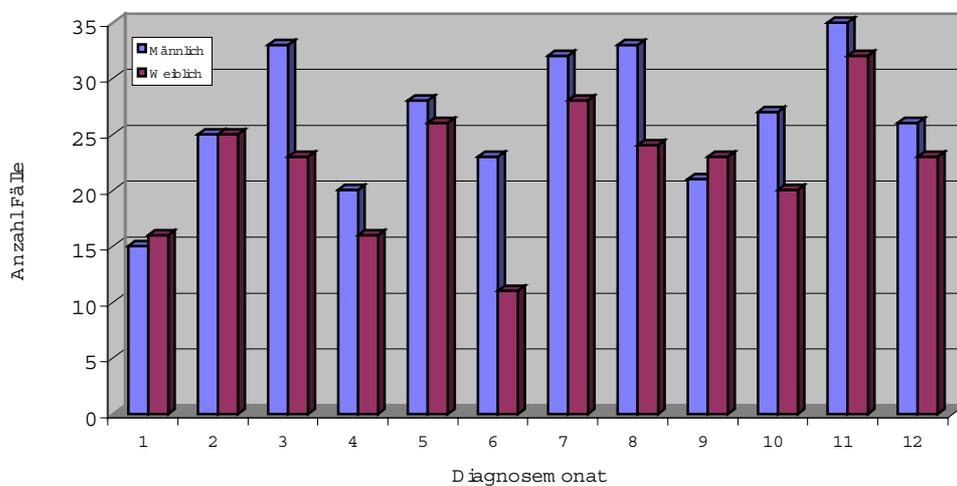
Lym phom studie -D iagnose monatderFälle



Lym phom studie -D iagnose monatHodgkin-Lym phom e



Lym phom studie -D iagnose monatNon-Hodgkin-Lym phom e



5.2 Risikofaktoren

In diesem Kapitel wird ein Überblick über erste Ergebnisse der Auswertung der mit dem Fragebogen erhobenen Daten gegeben. Die Fülle des Materials erlaubt es natürlich nicht, im Rahmen dieses Berichtes die Datenanalyse jeweils in die Details auszudehnen. Hinzu kommt, dass trotz der Größe der Studie die limitierte Fallzahl den Auswertungen Grenzen setzt. Die Auswertung nach Lymphomentitäten wurde daher hier auf Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome beschränkt. Alle Ergebnisse werden infolge dessen nach dem Schema (a) Gesamtergebnis für alle Lymphome, (b) HL und (c) NHL dargestellt. Weitergehende Differenzierungen sind selbstverständlich vorgesehen – sie sind eine wesentliche Begründung zur Durchführung dieses Vorhabens – bleiben aber der zusammengefassten europäischen Auswertung vorbehalten (siehe Kapitel *Diskussion*).

Die Darstellung der Ergebnisse folgt der Reihenfolge der betreffenden Themen im Fragebogen, die ihrerseits orientiert ist an dem Kriterium einer flüssigen Durchführung der Befragung und nicht beispielsweise an der Bedeutung, die man den zugrunde liegenden Hypothesen beimisst.

5.2.1 Soziodemographische Faktoren

Die soziale Schicht erweist sich bei den meisten Krebsarten als ein Risikofaktor, wobei die Zugehörigkeit zu einer unteren Schicht zumeist mit einem erhöhten Risiko einhergeht (siehe z.B. Pukkala 1995). Nur bei einigen wenigen Krebsarten (z.B. Brustkrebs) sind die Verhältnisse umgekehrt, d.h. geht die Zugehörigkeit zu einer höheren sozialen Schicht mit einem erhöhten Risiko einher.

Die mechanistisch wenig greifbare Größe „Zugehörigkeit zu einer sozialen Schicht“ kann man als ein Konglomerat vieler verschiedener Einzelfaktoren mit jeweils plausiblen biologischen Mechanismen der Risikoerhöhung auffassen (z.B. Rauchverhalten, Ernährungsgewohnheiten, Freizeitverhalten, Beruf), deren Prävalenz bzw. Ausprägung in den sozialen Schichten jeweils unterschiedlich sein kann. Diesen Zusammenhang zu betrachten ist daher bis zu einem gewissen Grad von eigenständigem Interesse.

Selbst wenn jedoch alle in diese Größe einfließenden Einzelfaktoren explizit berücksichtigt werden, bleibt vielfach trotzdem noch die Zugehörigkeit zu einer sozialen Schicht in begrenztem Maße als davon unabhängiger Faktor erhalten und kann eventuell bei anderen Fragestellungen als Störfaktor wirksam werden. Seine möglichst genaue Erfassung erscheint daher auf jeden Fall geboten.

Zu den Merkmalen, die zur Charakterisierung der sozialen Schichtzugehörigkeit herangezogen werden können, gehören Familienstand, Schulbildung und berufliche

Ausbildung sowie berufliche Tätigkeit. Im folgenden werden die Ergebnisse zu den ersten drei Merkmalen dargestellt. Die Einbeziehung der beruflichen Aspekte kann erst in einer späteren Auswertungsphase erfolgen, wenn die beruflichen Expositionen im einzelnen aufgearbeitet sind.

Familienstand

Der bei weitem am häufigsten genannte Familienstand ist bei Fällen wie Vergleichspersonen das verheiratete oder unverheiratete Zusammenleben mit einem Partner (etwa 60 – knapp 80 % aller Studienteilnehmer).

Tabelle 5.2.1.a: Familienstand der Lymphomfälle und Vergleichspersonen

Familienstand	Fälle				Vergleichspersonen			
	Männer		Frauen		Männer		Frauen	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Ledig	52	13.6	42	13.4	47	12.2	34	10.8
Verheiratet bzw. mit einer Partnerin/einem Partner zusammen lebend	289	75.5	194	61.8	303	78.7	198	62.9
Geschieden oder getrennt lebend	28	7.3	25	8.0	23	6.0	30	9.5
Verwitwet	14	3.7	53	16.9	11	2.9	53	16.8

Bezogen auf diese Gruppe als Referenzkategorie erweisen sich die OR für Ledige und Geschiedene als etwas erhöht (Ledige: OR= 1.46, 95%CI= 0.95-2.24; Geschiedene: OR=1.24, 95%CI= 0.79-1.97) und für Verwitwete als leicht erniedrigt (OR=0.84 95%CI=0.54-1.30). Auf eine tabellarische Darstellung wurde hier verzichtet.

Höchster Schulabschluß und berufliche Ausbildung

In der Gruppe der Lymphom-Fälle findet sich ein höherer Anteil an Personen mit einem Volks-/Hauptschulabschluss und ein geringerer Anteil an Personen mit einem höheren Schulabschluss (Fachhochschulreife, Hochschulreife). Dieser Trend setzt sich fort in den Ausbildungsabschlüssen. Erkrankte berichten häufiger einen niedrigen oder gar keinen Ausbildungsabschluss. Auffällig ist der unter Vergleichspersonen erheblich höhere Anteil an Frauen mit Universitätsabschluss.

Tabelle 5.2.1.c: Höchster Schulabschluss der Lymphomfälle und Vergleichspersonen

Höchster Schulabschluss	Fälle				Vergleichspersonen			
	Männer		Frauen		Männer		Frauen	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Noch Schule	1	0.3	0	0	1	0.3	0	0
Keinen Schulabschluss	7	1.8	2	0.6	7	1.8	5	1.6
Volks-/Hauptschulabschluss	201	52.6	189	60.4	189	49.2	165	52.4
Mittlere Reife/Realschulabschluss	82	21.5	67	21.4	76	19.8	72	22.9
Fachhochschulreife/ Fachoberschulabschluss	16	4.2	9	2.9	27	7.0	9	2.9
Hochschulreife/Abitur	72	18.9	44	14.1	83	21.6	64	20.3
Anderer Abschluss	3	0.8	2	0.6	1	0.3	0	0
Gesamt	382	55.0	313	45.0	384	54.9	315	45.1

Tabelle 5.2.1.d: Höchster Ausbildungsabschluss der Lymphomfälle und Vergleichspersonen

Höchster beruflicher Ausbildungsabschluss	Fälle				Vergleichspersonen			
	Männer		Frauen		Männer		Frauen	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
in Ausbildung	9	2.4	8	2.6	10	2.6	9	2.9
keine Ausbildung	40	10.4	100	31.9	23	6.0	73	23.2
betriebliche Grundausbildung =Lehre	179	46.7	125	39.8	177	46.0	142	45.1
schulische Grundausbildung an Berufsfachschulen	11	2.9	39	12.4	5	1.3	37	11.8
mit Weiterbildung z.B an Fachschulen / Meisterschulen	73	19.1	13	4.1	87	22.6	10	3.2
Fachhochschule	28	7.3	5	1.6	36	9.4	5	1.6
Universität	37	9.7	19	6.1	40	10.4	33	10.5
anderer Abschluss	6	1.6	5	1.6	7	1.8	6	1.9

Tabelle 5.2.1.e: Kategorisierung der Bildung aus Schulabschluss und höchstem Ausbildungsabschluss (Hoffmeyer-Zlotnik, 1997)

	ohne Schulabschluss	Hauptschulabschluss	Mittlere Reife	FH-Reife	Abitur	anderer Abschluss	keine Angaben
Noch in Ausbildung	1	2	3	5	6	1	-
Kein beruflicher Abschluss	1	2	3	5	6	1	-
Lehre	3	3	4	5	6	3	3
Berufsfachschulabschluss	3	3	4	5	6	3	3
Fachschule, Meister-, Technikerschule o. andere Weiterbildung	-	4	5	6	6	4	-
Fachhochschule	-	5	7	7	7	7	-
Universität / Hochschule	-	-	8	8	8	8	-
Sonstiger Abschluss	1	3	4	5	7	3	3

Tabelle 5.2.1.f: Bildungsabschluss in Kombination mit Ausbildungsabschluss der Lymphomfälle und Vergleichspersonen

Bildungs-Kategorie	Fälle				Vergleichspersonen			
	Männer		Frauen		Männer		Frauen	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
1	8	2.1	2	0.6	4	1.0	2	0.6
2	18	4.7	85	27.1	11	2.9	65	20.6
3	152	39.8	112	35.7	135	35.2	102	32.4
4	80	20.9	54	17.2	85	22.1	71	22.5
5	33	8.6	13	4.1	38	9.9	7	2.2
6	26	6.8	23	7.3	37	9.6	29	9.2
7	28	7.3	6	1.9	34	8.9	6	1.9
8	37	9.7	19	6.1	40	10.4	33	10.5

Bildung

Aus der Schulbildung und dem höchsten Ausbildungsabschluss wurde in Anlehnung an Hoffmeyer-Zlotnik (1997) (siehe Tabelle: 5.2.1.e) eine Kategorisierung des Bildungsstandards vorgenommen. Die Bildungs-Kategorien 1-3 wurden der unteren Bildungsschicht, die Kategorien 4-6 der mittleren Bildungsschicht und die Kategorien 7 und 8 der höchsten Bildungsschicht zugeordnet. Es ist erkennbar, dass die Fälle tendenziell eher der unteren Bildungsschicht und die Kontrollen eher der mittleren und oberen Bildungsschicht zugehören. Besonders deutlich wird dieser Trend wiederum bei den Frauen. Als

Referenzkategorie für die Berechnung der Risikoschätzer wurde die mittlere Bildungsschicht eingesetzt.

Tabelle 5.2.1.g: Bildungsschicht der Lymphomfälle und Vergleichspersonen

	Fälle				Vergleichspersonen			
	Männer		Frauen		Männer		Frauen	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Niedrige	178	46.6	199	63.4	150	39.1	169	53.7
Mittlere	139	36.4	90	28.7	160	41.7	107	34.0
Hohe	65	17.0	25	8.0	74	19.3	39	12.4

Im Vergleich zu den Angehörigen der mittleren Bildungsschicht ist die Zugehörigkeit zu der unteren Bildungsschicht mit einem statistisch signifikant erhöhten und die der oberen Bildungsschicht mit einem schwach erniedrigten Lymphom-Risiko verbunden. Besonders ausgeprägt scheint die Assoziation niedriger Bildung mit dem Hodgkin-Lymphom. Die geschlechtsspezifische Auswertung zeigt eine Risikoerhöhung bei Frauen der unteren Bildungsschicht für NHL: OR=1.56; 95%CI= 1.04-2.34; für HL: OR=1.58 95%CI 0.45-5.55 und bei Männern für HL: OR=3.08; 95%CI=1.29-7.37. Bei der separaten Betrachtung der einzelnen Studienregionen findet sich bei Männern der Studienregion 1 (Ludwigshafen) (OR=2.11; 95%CI= 1.04-4.26) sowie bei Frauen der Studienregion 6 (München) (OR=5.5; 95%CI 1.13-26.5) eine statistisch signifikante Assoziation mit NHL.

Tabelle 5.2.1.h: Odds Ratio und 95 % Konfidenzintervalle zu Bildungsschicht als Risikofaktor für Lymphome

	Alle Lymphome		NHL		HL	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Niedrige versus mittlere	1.45	1.13-1.86	1.35	1.03-1.76	2.49	1.23-5.07
Mittlere	1		1		1	
Hohe versus mittlere	0.88	0.62-1.25	0.87	0.60-1.27	0.87	0.36-2.10

Als Indikator für soziale Schicht interpretiert, deutet diese Studie demnach auf ein mit zunehmendem sozialen Status sinkendes Lymphom-Risiko hin. In der Literatur wird sowohl dieser als auch der gegenteilige Zusammenhang berichtet. Die Daten des finnischen Krebsregisters (Pukkala 1995) lassen erkennen, dass sich für NHL die Richtung des Zusammenhanges im Laufe der Zeit geändert haben könnte. Während Anfang der 1970er Jahren NHL in den gehobenen sozialen Schichten häufiger waren, war dieser Effekt in den 1980er Jahren nicht mehr erkennbar bzw. in der niedrigsten sozialen Schicht eher eine

Tendenz zu hohen Risiken erkennbar. Bei HL zeigten diese Daten keine deutliche Schichtenabhängigkeit.

5.2.2 Wohnort und Wohnumgebung

Wohnort

Hinsichtlich der Entwicklung von Allergien wurde beobachtet, dass ein Kontakt mit Tieren bzw. allgemein zu einer ländlichen Umgebung in den ersten Lebensjahren mit einem verminderten Risiko verbunden ist (Platts-Mills 2002, Ownby et al. 2002, Riedler et al. 2001). Unter der Hypothese teilweise übereinstimmender Risikofaktoren zwischen Allergien und Lymphomen könnte demnach ein Leben in ländlicher Umgebung in den ersten Lebensjahren eventuell ein Indikator für ein abweichendes Lymphom-Risiko darstellen.

Tabelle 5.2.2.a: Wohnort der Fälle und Vergleichspersonen in den ersten Lebensjahren hinsichtlich eher städtischer oder ländlicher Umgebung

Wohnort	Fälle						Vergleichspersonen	
	Alle Lymphome		NHL		HL		Männer	Frauen
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen		
Stadt	237	187	190	159	47	28	218	191
Land	144	127	125	107	20	20	166	123

Die Daten der Studien weisen zwar in diese Richtung, können einen solchen Zusammenhang allerdings nicht statistisch sichern (Tabellen 5.2.2.a und 5.2.2.b). Die verminderte Odds Ratio ist dabei nur bei Männern sichtbar und hier stärker ausgeprägt, nicht aber bei Frauen (Daten nicht gezeigt).

Tabelle 5.2.2.b: Odds Ratio und 95 % - Konfidenzintervall zu Wohnort in den ersten Lebensjahren hinsichtlich städtischer bzw. ländlicher Umgebung

Wohnort	Alle Lymphome		NHL		HL	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Wohnen in ländlicher versus städtischer Umgebung	0.9	0.7-1.1	0.9	0.7-1.2	0.7	0.4-1.2

Wohnumgebung

In Analogie zu Allergien könnte ferner angenommen werden, dass ein Zusammenleben in den ersten Lebensjahren mit vielen Personen auf engem Raum zu vermehrten Kontakten mit

infektiösen Erregern, einer entsprechenden Modulation des Immunsystems und in Folge dessen möglicherweise zu einem veränderten Lymphom-Risiko führen könnte. Auch diese Annahme lässt sich aus den vorliegenden Daten nicht bestätigen (Tabellen 5.2.2.c und 5.2.2.d). Allerdings zeigen die OR eine mit zunehmender Personenzahl leicht ansteigende Tendenz, so dass eine vertiefende Analyse bzw. Hinzuziehung des umfangreicheren Datenmaterials von EPILYMPH angebracht ist.

Tabelle 5.2.2.c: Zahl der Personen, mit denen Fälle und Vergleichspersonen in den ersten Lebensjahren zusammengelebt haben

Anzahl Personen	Fälle						Vergleichspersonen	
	Alle Lymphome		NHL		HL		Männer	Frauen
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen		
≤ 3	90	58	70	48	20	10	84	79
4 – 5	175	153	138	130	37	23	194	140
≥ 6	107	96	99	82	9	14	140	87

Tabelle 5.2.2.d: Odds Ratio und 95 % - Konfidenzintervall zur Zahl der Personen, mit denen in den ersten Lebensjahren zusammengelebt wurde.

Anzahl Personen	Alle Lymphome		NHL		HL	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
≤ 3	1	-	1	-	1	-
4 – 5	1.1	0.8-1.4	1.1	0.8-1.5	1.2	0.6-2.4
≥ 6	1.3	0.9-1.7	1.3	0.96-1.8	0.9	0.4-2.0

5.2.3 Anzahl Kinder in der elterlichen Familie

Sowohl bei Allergikern als auch bei kindlichen Leukämien wurde beobachtet, dass als Einzelkinder oder als Erstgeborenes aufgewachsene Kinder später ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für die betreffende Krankheit aufwiesen. Inwieweit ein derartiger Zusammenhang auch im Erwachsenenalter Relevanz hat, konnte ebenfalls in dieser Studie überprüft werden.

Tabelle 5.2.3a: Anzahl der während der Kindheit der Indexperson in der elterlichen Familie aufgewachsenen Kinder

Anzahl Kinder	Fälle						Vergleichs- personen	
	Alle Lymphome		NHL		HL		Männer	Frauen
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen		
1	60	40	46	34	14	6	54	54
2	114	89	96	72	18	17	136	102
3	74	83	58	69	16	14	80	65
4	57	45	45	40	12	5	49	31
5	28	20	27	16	2	4	32	28
> 6	50	37	45	35	5	2	34	35

Als am häufigsten vertreten erwies sich die Kategorie der Familien mit zwei Kindern. Die auf die niedrigste Kategorie als Referenz bezogene Auswertung zeigt wenig Abweichungen von der Referenz. Eine mit der Kinderzahl sinkende Odds Ratio ist nicht zu beobachten.

Tabelle 5.2.3b: Odds Ratio für Lymphome nach Zahl der während der Kindheit der Indexperson in der elterlichen Familie aufgewachsenen Kinder

Anzahl Kinder	Alle Lymphome		NHL		HL	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
1	1	-	1	-	1	-
2	0.9	0.6-1.2	0.9	0.6-1.3	0.7	0.3-1.6
3	1.1	0.8-1.6	1.1	0.8-1.7	1.0	0.5-2.4
4	1.3	0.9-2.0	1.3	0.8-2.0	1.7	0.6-4.6
5	0.8	0.5-1.3	0.9	0.5-1.4	0.8	0.2-2.9
≥ 6	1.3	0.8-2.0	1.5	0.9-2.4	0.5	0.1-1.6

Eher deutet sich bei einer großen Kinderzahl von sechs und mehr eine erhöhte Odds Ratio bei NHL an, ein Befund, der in der europäischen Studie überprüft werden sollte.

5.2.4 Tierkontakte

Sowohl durch die potentielle Übertragung zoonotischer Viren auf den Menschen als auch durch die Auseinandersetzung des Immunsystems mit tiereigenen Allergenen existieren Mechanismen, wie enge Tierkontakte möglicherweise das Lymphom-Risiko beeinflussen können.

Tabelle 5.2.4.a: Kontakte zu Tieren bei Fällen und Vergleichspersonen

Tierkontakte		Fälle				Vergleichspersonen			
		Männer		Frauen		Männer		Frauen	
		Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Hund	nein	171	44.7	150	47.8	182	47.3	141	44.8
	ja	212	55.4	164	52.2	203	52.7	174	55.2
Katze	nein	216	56.4	163	51.9	199	51.7	175	55.6
	ja	167	43.6	151	48.1	186	48.3	140	44.4
Vogel	nein	242	63.2	170	54.1	230	59.7	165	52.4
	ja	141	36.8	144	45.9	155	40.3	150	47.6
Taube	nein	357	93.2	304	96.8	356	92.5	309	98.1
	ja	26	6.8	10	3.2	29	7.5	6	1.9
Meerschweinchen Hamster	nein	295	77.0	245	78.0	287	74.6	237	75.2
	ja	88	23.0	69	22.0	98	25.5	78	24.8
Hase, Kaninchen als Haustier	nein	313	81.7	262	83.4	295	76.6	249	79.1
	ja	70	18.3	52	16.6	90	23.4	66	21.0
Stallhasen	nein	358	93.5	295	94.0	344	89.4	292	92.7
	ja	25	6.5	19	6.1	41	10.7	23	7.3
Geflügel	nein	264	68.9	222	70.7	255	66.2	198	62.9
	ja	119	31.1	92	29.3	130	33.8	117	37.1
Kuh	nein	256	66.8	233	74.2	276	71.7	248	78.7
	ja	127	33.2	81	25.8	109	28.3	67	21.3
Pferd	nein	278	72.6	252	80.3	285	74.0	244	77.5
	ja	105	27.4	62	19.8	100	26.0	71	22.5
Schwein	nein	253	66.1	226	72.0	249	64.7	215	68.3
	ja	130	33.9	88	28.0	136	35.3	100	31.8
Schaf	nein	322	84.1	260	82.8	295	76.6	249	79.1
	ja	61	15.9	50	15.9	295	76.6	249	79.1
Sonstige Tiere	nein	363	94.8	300	95.5	364	94.6	289	91.8
	ja	20	5.2	14	4.5	21	5.5	26	8.3
Haustiere gesamt	nein	52	13.6	50	15.9	44	11.4	41	13.0
	ja	331	86.4	295	94.1	364	94.6	289	91.8
Andere Tiere gesamt	nein	179	46.7	167	53.2	174	45.2	153	48.6
	ja	204	53.3	147	46.8	211	54.8	162	51.4

Im Rahmen dieser Studie zeigte sich für den Kontakt zu einzelnen Tierarten (Hasen, Hamster als Haustiere, Stallhasen, Geflügel sowie Schafe) ein statistisch signifikant protektiver Effekt, während für den Tierkontakt als Solchen keine Assoziationen mit dem Lymphom-Risiko gefunden wurde. Interessant und im Rahmen des europäischen Projekts an einer größeren Fallzahl zu überprüfen ist die stark negative Korrelation von Hodgkin-Lymphomen und Kontakten zu Hamstern und Hasen sowie die sich andeutende risikoe erhöhende Wirkung von Kontakten zu Kühen.

Tabelle 5.2.4.b: Odds Ratio und 95 % - Konfidenzintervall zu Tierkontakten

	Alle Lymphome		NHL		MH	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Hund	1.01	0.82-1.23	0.99	0.79-1.24	1.10	0.67-1.78
Katze	0.96	0.78-1.19	0.98	0.78-1.24	0.90	0.54-1.51
Vogel	0.90	0.72-1.11	0.87	0.69-1.10	1.0	0.60-1.67
Taube	1.03	0.64-1.66	1.14	0.69-1.87	0.5	0.09-2.73
Meerschweinchen, Hamster	0.86	0.68-1.10	0.90	0.69-1.18	0.65	0.34-1.25
Hasen, Kaninchen als Haustier	0.73	0.55-0.96	0.83	0.62-1.12	0.32	0.14-0.71
Stallhasen	0.65	0.43-0.98	0.64	0.42-0.99	0.60	0.14-2.51
Geflügel	0.79	0.63-0.99	0.78	0.62-1.0	0.82	0.41-1.67
Kuh	1.26	1.0-1.61	1.18	0.92-1.51	2.63	1.16-5.93
Pferd	0.97	0.76-1.24	0.97	0.75-1.27	1.0	0.52-1.92
Schwein	0.89	0.70-1.12	0.86	0.67-1.10	1.14	0.56-2.34
Schaf	0.67	0.51-0.89	0.65	0.48-0.88	0.85	0.38-1.89
Sonstige Tiere	0.72	0.46-1.12	0.66	0.40-1.09	1.0	0.38-2.66
Haustiere gesamt	0.80	0.58-1.10	0.84	0.59-1.19	0.67	0.32-1.34
Andere Tiere gesamt	0.88	0.70-1.09	0.88	0.69-1.12	0.84	0.47-1.50

Ein deutlich verringertes NHL-Risiko zeigte sich bei Personen mit häufigen Kontakten zu Schafen, besonders dann, wenn diese auch schon im Kindesalter von bis zu 5 Jahren bestanden. Die Tatsache dass sich auch der frühkindliche Kontakt zu Schweinen protektiv für das Auftreten von NHL im Erwachsenenalter auswirkte, spricht möglicherweise für weitere Analogien zur Ätiologie von Allergien.

Tabelle 5.2.4.c: Odds Ratio und 95 % - Konfidenzintervall zu Tierkontakten bis zum Alter von 5 Jahren

	Alle Lymphome		NHL		MH	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Hund	0.92	0.69-1.22	0.95	0.70-1.30	0.84	0.43-1.64
Katze	0.88	0.66-1.16	0.94	0.69-1.28	0.60	0.29-1.23
Vogel	0.51	0.30-0.89	0.58	0.30-1.13	0.39	0.14-1.08
Taube	2.1	0.96-4.67	2.25	0.98-5.17	1.0	0.06-16.00
Meerschweinchen, Hamster	0.6	0.29-1.23	0.90	0.37-2.12	0.3	0.08-1.09
Hasen, Kaninchen als Haustier	0.93	0.56-1.56	0.89	0.51-1.55	1.25	0.34-4.66
Stallhasen	0.62	0.37-1.02	0.54	0.31-0.93	1.33	0.30-5.96
Geflügel	0.84	0.64-1.09	0.81	0.61-1.07	1.0	0.46-2.16
Kuh	1.05	0.78-1.41	0.95	0.69-1.30	2.33	0.90-6.07
Pferd	0.89	0.62-1.27	0.86	0.59-1.26	1.14	0.41-3.15
Schwein	0.80	0.61-1.04	0.74	0.56-0.86	0.75	0.26-2.16
Schaf	0.62	0.43-0.88	0.60	0.41-0.86	0.75	0.26-2.16
Sonstige Tiere	1.60	0.52-4.89	2.0	0.5-8.0	1.0	0.14-7.10

In der geschlechtsspezifischen Auswertung wurde der protektive Effekt von Kontakten zu Hasen und Schafen verstärkt bei Männern gefunden, während nur bei Frauen der frühkindliche Kontakt zu Vögeln mit einem negativen Risiko für Lymphome korrelierte. Das mit regelmäßigem Kontakt zu Kühen erhöhte Risiko für HL wurde für beide Geschlechter gefunden.

5.2.5 Kinderkrankheiten

Eine fehlende oder verspätet stattfindende Konfrontation mit den Erregern sogenannter Kinderkrankheiten wird nicht nur für die Zunahme allergischer Erkrankungen sondern auch für das Auftreten von Lymphomen verantwortlich gemacht. Andere Viren wie z.B. Polioviren wurden in der Vergangenheit als potentielle Risikofaktoren für Lymphome diskutiert (Holly et al. 1999, Tavani et al. 2000). In der hier zugrunde liegenden Studienpopulation scheinen bestimmte Kinderkrankheiten wie z.B. Masern und Keuchhusten, erheblich seltener bei Lymphompatienten vorzukommen. Während unter den Vergleichspersonen 86% der Männer und fast 83% der Frauen von einer Maserninfektion berichteten, beträgt der Anteil in der Fallgruppe nur 78% bei den Männern und 82.4% bei den Frauen. Ein ähnliches Bild zeigt sich für Keuchhusten, welcher im Vergleich zu den Lymphompatienten von fast 9% mehr männlichen und 4% mehr weiblichen Vergleichspersonen erinnert wurde.

Tabelle 5.2.5.a: Kinderkrankheiten unter Fällen und Vergleichspersonen

		Fälle				Vergleichspersonen			
		Männer		Frauen		Männer		Frauen	
		Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Masern	nein	67	22.1	44	17.6	43	13.7	47	17.2
	ja	236	77.9	206	82.4	272	86.4	227	82.9
Mumps	nein	145	49.2	98	38.3	115	36.9	110	40.7
	ja	150	50.9	158	61.7	197	63.1	160	59.3
Keuchhusten	nein	246	75.2	171	63.6	210	66.9	166	59.7
	ja	81	24.8	98	36.4	104	33.1	112	40.3
Röteln	nein	186	70.2	142	59.7	194	70.8	153	63.0
	ja	79	29.8	96	40.3	80	29.2	90	37.0
Kinderlähmung	nein	371	99.5	306	99.4	374	98.9	310	99.7
	ja	2	0.5	2	0.7	4	1.1	1	0.3
Windpocken	nein	116	41.1	80	32.1	117	38.5	84	32.1
	ja	166	58.9	169	67.9	187	61.5	178	67.9

Tabelle 5.2.5.a: Kinderkrankheiten unter Fällen und Vergleichspersonen (Fortsetzung)

		Fälle				Vergleichspersonen			
		Männer		Frauen		Männer		Frauen	
		Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Scharlach	nein	223	76.1	202	78.6	235	77.8	211	77.0
	ja	70	23.9	55	21.4	67	22.2	63	23.0
Rheumatisches Fieber	nein	359	99.7	289	96.3	367	100	286	97.6
	ja	1	0.3	11	3.7	0	0	7	2.4
Pfeiffersches Drüsenfieber	nein	344	96.1	280	94.9	357	96.8	284	95.6
	ja	14	3.9	15	5.1	12	3.3	13	4.4

In der Fall-Kontroll-Auswertung korrelierte eine erlebte Masern- oder Keuchhusten-Infektion mit einem statistisch signifikant verminderten Lymphom-Risiko. Vor allem für NHL scheint sich ein protektiver Effekt dieser Kinderkrankheiten abzuzeichnen. Im Gegensatz zu anderen Studien scheint sich in der hier untersuchten Bevölkerung weder Pfeiffersches Drüsenfieber noch Kinderlähmung stark risikoe erhöhend auszuwirken. Röteln sind mit einem leicht erhöhten NHL-Risiko assoziiert (OR=1.35, 95% CI=0.94-1.93). Eine Stratifizierung bezüglich des Geschlechts zeigt, dass nur bei Männern ein statistisch signifikant protektiver Effekt von Masern, Mumps und Keuchhusten zu beobachten ist. Nur bei Frauen hingegen sind die Röteln mit einem statistisch signifikant erhöhten Risiko für HL assoziiert.

Tabelle 5.2.2.b: Odds Ratio und 95 % - Konfidenzintervall zu durchgemachten Kinderkrankheiten

	alle Lymphome		NHL		HL	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Masern	0.65	0.45-0.93	0.58	0.39-0.87	1.10	0.47-2.59
Mumps	0.82	0.62-1.07	0.87	0.65-1.17	0.57	0.28-1.16
Keuchhusten	0.73	0.56-0.95	0.77	0.58-1.02	0.57	0.29-1.12
Röteln	1.20	0.88-1.64	1.35	0.94-1.93	0.86	0.47-1.60
Kinderlähmung	1.00	0.25-4.00	2.00	0.37-10.92	0	
Windpocken	0.82	0.60-1.13	0.82	0.58-1.17	0.83	0.42-1.65
Scharlach	1.04	0.76-1.42	1.06	0.75-1.50	0.92	0.42-2.02
Rheumatisches Fieber	1.71	0.68-4.35	1.71	0.68-4.35	0	
Pfeiffersches Drüsenfieber	1.08	0.62-1.89	1.58	0.77-3.26	0.58	0.23-1.48

Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes in der Kindheit

Über die Frage nach spezifischen Kinderkrankheiten hinaus wurde versucht mit einer pauschalen Frage nach dem Gesundheitszustand im Vergleich zu gleichartigen Schulkindern,

die relative Häufigkeit infektiöser Erkrankungsepisoden zu erfassen. Ein höherer Anteil an Fällen wie an Kontrollen berichtete Indikatoren eines guten Gesundheitszustandes in der Kindheit.

Tabelle 5.2.5.c: Relative Häufigkeit sonstiger Erkrankungsepisoden bzw. Medikationen in der Kindheit von Fällen und Vergleichspersonen

		Fälle				Vergleichspersonen			
		Männer		Frauen		Männer		Frauen	
		Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Häufiger krank als Schulkind	nein	355	94.4	287	92.6	358	93.7	267	87.5
	ja	21	5.6	23	7.4	24	6.3	38	12.5
Häufiger gefehlt als Schulkind	nein	362	95.3	290	94.2	358	93.5	280	90.3
	ja	18	4.7	18	5.8	25	6.5	30	9.7
Häufiger Medikamente als Geschwister	nein	302	95.3	256	95.9	311	95.7	235	91.8
	ja	15	4.7	11	4.1	14	4.3	21	8.2
Häufiger Antibiotika als Geschwister	nein	308	97.2	254	95.9	314	97.5	238	94.4
	ja	9	2.8	11	4.2	8	2.5	14	5.6
Ein sehr gesundes Kind	nein	31	8.1	29	9.4	37	9.7	47	15.3
	ja	350	91.9	281	90.7	344	90.3	260	84.7

In der Fall-Kontroll-Auswertung ergeben sich Hinweise auf eine statistisch signifikant positive Assoziation von Lymphomen mit einem guten Gesundheitsstatus in der Kindheit, während die Angabe häufiger Krankheiten tendenziell eher mit einem verringerten Lymphom-Risiko im Erwachsenenalter korreliert.

Tabelle 5.2.5.d: Odds Ratio und 95% - Konfidenzintervall zur relativen Häufigkeit sonstiger Erkrankungsepisoden bzw. Medikationen in der Kindheit von Fällen und Vergleichspersonen

	alle Lymphome		NHL		HL	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Häufiger krank als Schulkind	0.68	0.45-1.01	0.63	0.41-0.97	1.20	0.37-3.93
Häufiger gefehlt als Schulkind	0.64	0.42-0.99	0.59	0.37-0.94	1.25	0.34-4.66
Häufiger Medikamente als Geschwister	0.63	0.36-1.13	0.70	0.37-1.32	0.43	0.11-1.66
Häufiger Antibiotika als Geschwister	0.94	0.46-1.90	0.60	0.26-1.37	6.00	0.72-49.79
War gesundes Kind	1.51	1.06-2.15	1.35	0.92-1.97	3.00	1.09-8.25

Diese Auswertungen deuten darauf hin, dass häufigere Erkrankungsepisoden mit einer verminderten OR für Lymphome einhergehen, während eine Selbsteinschätzung als

„gesundes Kind“ mit einer deutlich erhöhten OR verbunden ist. Statistisch signifikante Assoziationen dieser Variablen mit dem Erkrankungsrisiko finden sich vor allem bei Frauen. Derartige vergleichende Selbsteinschätzungen sind allerdings stets mit Vorsicht zu interpretieren. Das erhöhte OR für die Selbstbeurteilung als gesundes Kind kann auch durch eine verzerrte Selbstwahrnehmung von Krebspatienten in Reaktion auf die gerade zuvor mitgeteilte Krebsdiagnose zustande kommen. Sie ist jedoch konsistent mit dem oben beschriebenen Befund verminderter OR bei Erkrankung an bestimmten Kinderkrankheiten.

5.2.6 Krankheitsvorgeschichte im Erwachsenenalter

Krankheiten

Auf Grund ihrer sehr geringen Prävalenzen konnten die mit einem erheblichen Risiko für Lymphome assoziierten Immundefektkrankheiten wie Wiskott Aldrich Syndrom und Ataxia Telangiectasia nicht untersucht werden. Auch für die seltenen Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise die entzündlichen Darmerkrankungen und Lupus, erscheint eine Risikobewertung erst nach Einbeziehung der gesammelten europäischen Daten sinnvoll. Für eine Reihe von Krankheiten wie Bluthochdruck, Diabetes, Chronisches Magengeschwür, Divertikulose, Schuppenflechte, ließen sich keine gravierenden Häufigkeitsunterschiede zwischen den Fällen und Kontrollen beobachten.

Tabelle 5.2.6.a: Vorgeschichte an ausgewählten Krankheiten bei Fällen und Vergleichspersonen

	Fälle				Vergleichspersonen			
	Männer		Frauen		Männer		Frauen	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Bluthochdruck	114	30.0	104	33.1	135	35.3	104	33.0
Zuckerkrankheit	34	8.9	27	8.6	35	9.1	25	7.9
Gichterkrankung	43	11.3	14	4.5	32	8.3	16	5.1
Wiederkehrender Durchfall	11	2.9	12	3.8	19	4.9	24	7.6
Infektion mit <i>Helicobacter pylori</i>	24	7.0	18	6.3	22	6.2	16	5.4
Chron. Magenschleimhautentzündung	60	16.0	51	16.3	62	16.3	55	17.6
Chron. Magengeschwür	25	6.6	16	5.2	22	5.8	14	4.5
Zwölffingerdarm-geschwür	16	4.2	18	5.8	22	5.7	14	4.5
Divertikulose/-litis	9	2.4	12	3.9	10	2.6	11	3.5
Morbus Chronn	0	0.0	1	0.3	2	0.5	0	0.0
Colitis ulcerosa	1	0.3	0	0.0	1	0.3	0	0.0
Dickdarmpolypen	38	10.0	24	7.7	22	5.7	22	7.1

Tabelle 5.2.6.a: Vorgeschichte an ausgewählten Krankheiten bei Fällen und Vergleichspersonen (Fortsetzung)

	Fälle				Vergleichspersonen			
	Männer		Frauen		Männer		Frauen	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Gluten-Intoleranz	1	0.3	1	0.3	0	0.0	0	0.0
Arthrose	58	15.3	66	21.5	73	19.2	85	27.8
Schuppenflechte	18	4.7	17	5.4	21	5.5	17	5.4
Polyarthritits	5	1.3	9	2.9	12	3.1	8	2.6
Bechterew Krankheit	2	0.5	1	0.3	1	0.3	0	0.0
Lupus erythematodes	0	0.0	2	0.6	0	0.0	0	0.0
Linsentrübung	44	11.5	39	12.5	36	9.4	49	15.7
Hepatitis B	8	2.1	6	2.0	3	0.8	5	1.7
Hepatitis (anderer Typ)	40	10.6	31	10.0	28	7.4	43	13.9
HIV	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Typhus	4	1.1	6	1.9	6	1.6	5	1.6
Malaria	8	2.1	2	0.6	6	1.6	3	1.0
Brucellose	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.4
Hautleishmaniase	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.4
Herpes an den Lippen	166	43.8	180	57.9	187	49.1	156	49.8
Herpes an anderen Stellen	35	9.1	35	11.2	40	10.4	51	16.3
Wiederkehrende Aphten auf Schleimhäuten	41	10.7	49	15.7	46	12.0	52	16.7
Warzen	182	47.8	144	46.3	191	50.1	170	54.1
Nesselsucht, Nesselausschlag	27	7.2	47	15.1	26	6.8	41	13.2
Sinusitis	108	28.3	103	33.0	101	26.5	120	38.6
Diphtherie	30	8.2	24	7.9	28	7.6	21	6.8
Tuberkulose	11	2.9	10	3.3	5	1.3	10	3.3

Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich in der Häufigkeit ärztlich diagnostizierter chronischer Durchfallerkrankungen, Arthrose, Herpes an anderen Stellen, und Warzen. In der Fall-Kontroll-Auswertung scheinen wiederkehrende Durchfallerkrankungen signifikant häufiger bei den Vergleichspersonen vorzukommen. Ein protektiver Effekt findet sich speziell für das Auftreten von NHL, während das HL-Risiko nicht beeinflusst wird. Dickdarmpolypen zeigen besonders bei Männern eine statistisch signifikant positive Assoziation mit dem NHL-Risiko. In Übereinstimmung mit anderen Studien (Vineis et al. 2000, Askling and Ekblom 2001) gibt es auch in dieser Studie Hinweise auf positive Assoziationen von Tuberkulose und HBV Infektionen mit dem NHL-Risiko, die jedoch nicht statistisch signifikant sind. Das Vorkommen von Warzen ist vor allem bei Frauen negativ mit dem NHL-Risiko korreliert. Nesselsucht wird statistisch signifikant häufiger von HL-Patienten berichtet. Unter den

Vergleichspersonen erkrankten nur 4 Frauen an Nesselsucht, während in der Fall-Gruppe 6 Männer und 11 Frauen diese Krankheit erinnerten. Herpes an anderen Stellen zeigte bei Frauen eine negative Korrelation mit dem NHL-Risiko (OR=0.59, 95%CI=0.35-0.97), während Herpes an den Lippen nur bei Frauen mit einem statistisch signifikant erhöhten Risiko verknüpft war (OR=1.45, 95%CI=1.02-2.11).

Tabelle 5.2.6.b: Odds Ratio und 95% - Konfidenzintervall zu ausgewählten Krankheiten in der Vorgeschichte von Fällen und Vergleichspersonen

	alle Lymphome		NHL		HL	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Bluthochdruck	0.86	0.67-1.11	0.92	0.70-1.20	0.60	0.29-1.25
Zuckerkrankheit	1.02	0.70-1.47	1.0	0.68-1.46	1.33	0.29-6.15
Gichterkrankung	1.25	0.83-1.89	1.30	0.85-2.00	0.75	0.16-3.47
Wiederkehrender Durchfall	0.51	0.30-0.87	0.51	0.30-0.90	0.59	0.14-2.59
Infektion mit Helicobacter pylori	1.09	0.68-1.77	1.14	0.69-1.90	0.56	0.14-2.29
Chron. Magenschleimhaut-entzündung	0.92	0.69-1.24	0.97	0.70-1.32	0.84	0.36-1.97
Chron. Magengeschwür	1.09	0.68-1.73	1.10	0.68-1.77	1.04	0.15-7.40
Zwölffingerdarmgeschwür	0.97	0.60-1.58	0.97	0.58-1.61	1.00	0.20-5.10
Divertikulose / Divertikulitis	1.0	0.53-1.89	0.95	0.50-1.81		
Morbus Chron	0.50	0.05-5.51			1.11	0.07-17.81
Colitis ulcerosa	1.0	0.06-16.00	1.0	0.06-15.99		
Dickdarmpolypen	1.50	0.98-2.29	1.61	1.03-2.53	0.83	0.23-3.01
Gluten-Intoleranz	0		0			
Arthrose	0.75	0.57-0.99	0.76	0.57-1.02	0.52	0.19-1.42
Schuppenflechte	0.97	0.61-1.56	1.0	0.60-1.67	0.53	0.15-1.87
Polyarthritits	0.74	0.37-1.47	0.88	0.43-1.79		
Bechterew Krankheit	3.00	0.31-28.74	0			
Lupus erythematodes	0		0			
Linsentrübung	0.97	0.67-1.39	0.99	0.68-1.42	0.77	0.15-3.91
Hepatitis B	1.75	0.73-4.17	1.86	0.74-4.65	0.87	0.05-13.92
Hepatitis (anderer Typ)	1.0	0.70-1.43	1.11	0.77-1.61	0.27	0.07-1.12
HIV	0		0			
Typhus	0.90	0.37-2.22	0.90	0.37-2.22		
Malaria	1.11	0.45-2.73	1.0	0.40-2.52		
Brucellose	0		0			
Hautleishmaniase	0		0			
Herpes an den Lippen	1.01	0.82-1.25	1.08	0.86-1.37	0.75	0.44-1.28
Herpes an anderen Stellen	0.75	0.54-1.06	0.79	0.54-1.13	0.66	0.30-1.49
Wiederkehrende Aphthen auf den Schleimhäuten	0.91	0.67-1.23	0.97	0.69-1.36	0.69	0.34-1.40
Warzen	0.80	0.64-0.99	0.72	0.56-0.92	1.25	0.74-2.12

Tabelle 5.2.6.b: Odds Ratio und 95% - Konfidenzintervall zu ausgewählten Krankheiten in der Vorgeschichte von Fällen und Vergleichspersonen (Fortsetzung)

	alle Lymphome		NHL		HL	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Nesselsucht, Nesselausschlag	1.12	0.79-1.58	0.90	0.61-1.31	4.93	1.60-15.19
Sinusitis	0.93	0.73-1.17	1.03	0.79-1.33	0.57	0.32-1.00
Diphtherie	1.21	0.79-1.84	1.28	0.83-1.98	0.38	0.04-4.14
Tuberkulose	1.40	0.72-2.72	1.33	0.68-2.60		

Die kleinen HL-Fallzahlen empfehlen eine Überprüfung dieser interessanten Assoziation mit Urtikaria in einer größeren Studienpopulation wie Epilymph. Für 2 bis 3 Mal pro Jahr auftretenden Herpes an anderen Stellen wurde eine negative Korrelation mit dem Lymphom-Risiko festgestellt (OR=0.51 95%CI 0.32-0.79), während 4 und mehr Herpes Episoden häufiger von Lymphompatienten berichtet wurden (OR=2.04, 95%CI= 0.96-4.33) (Daten nicht gezeigt). Ob es sich hier um einen Zufallsbefund oder um eine tatsächlich bedeutsame Assoziation handelt, sollte anhand der Epilymph Daten geklärt werden.

5.2.7 Allergien

Der Zusammenhang zwischen Allergien und Lymphomen wird kontrovers diskutiert. Es wurden sowohl positive (McWorther et al. 1988) wie auch wiederholt (Holly et al. 1999, Vineis et al. 2000) negative Korrelationen zwischen Allergien und Lymphomen beobachtet.

Tabelle 5.2.7.a: Berichtete, vom Arzt diagnostizierte Allergien in der Vorgeschichte von Fällen und Vergleichspersonen

Allergien		Fälle				Vergleichspersonen			
		Männer		Frauen		Männer		Frauen	
		Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Heuschnupfen	nein	343	89.8	278	90.0	333	86.7	260	83.1
	ja	39	10.2	31	10.0	51	13.3	53	16.9
Allergischer Hautausschlag	nein	347	92.3	258	82.0	348	91.8	239	76.9
	ja	29	7.7	53	17.0	31	8.2	72	16.7
Nahrungsmittelallergie	nein	359	94.0	274	88.4	353	92.2	260	83.3
	ja	23	6.0	36	11.6	30	7.8	52	16.7
Medikamentenallergie	nein	355	93.4	285	91.6	364	96.0	288	92.9
	ja	25	6.6	26	8.4	15	4.0	22	7.1
Allergisches Asthma	nein	375	97.9	303	97.4	363	94.8	295	95.2
	ja	8	2.1	8	2.6	20	5.2	15	4.8
Milbenstauballergie	nein	358	94.7	287	92.9	360	93.7	272	86.9
	ja	20	5.3	22	7.1	23	6.0	41	5.8

Tabelle 5.2.7.a: Berichtete, vom Arzt diagnostizierte Allergien in der Vorgeschichte von Fällen und Vergleichspersonen (Fortsetzung)

Allergien		Fälle				Vergleichspersonen			
		Männer		Frauen		Männer		Frauen	
		Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Sonnenallergie	nein	368	97.9	297	95.5	373	98.4	293	94.2
	ja	8	2.1	14	4.5	6	1.6	18	5.8
Alle Allergien*	nein	249	64.7	169	53.6	249	64.7	144	45.7
	ja	136	35.3	146	46.4	136	35.3	171	54.3
Sonstige Allergien#	nein	327	84.9	245	77.8	331	86.0	249	79.1
	ja	58	15.1	70	22.2	54	14.0	66	21.0

* Missings als nicht-exponiert kodiert

Insektenallergien, allerg. Rhinitis, Antiinfektallergie, Analgetikaallergie, Antibiotikaallergie

In der zugrundeliegenden deutschen Bevölkerung zeigt sich ein eindeutig protektiver Effekt spezifischer Allergien auf das Lymphom-Risiko. Während für Allergien als solche kein nennenswerter Zusammenhang mit dem NHL-Risiko zu erkennen ist (OR =0.93 95%CI 0.72-1.18), zeigt sich eine risikovermindernde Tendenz für das Hodgkin-Lymphom (OR=0.63 95%CI 0.38-1.03). Dies wird besonders deutlich bei Frauen (OR=0.85, 95%CI=0.45-0.91). Besonders interessant sind die statistisch signifikante Assoziationen von Heuschnupfen und HL (OR=0.29, 95%CI 0.13-0.68) bzw. allergischem Asthma und NHL (OR=0.33, 95%CI 0.16-0.68). Für den allergischen Hautausschlag und Milben/Staub Allergien zeichnet sich ebenfalls eine negative Korrelation mit dem NHL-Risiko ab, während Nahrungsmittelallergien seltener bei HL-Fällen beobachtet werden. Eine risikoe erhöhende Tendenz zeigt sich lediglich für Medikamentenallergien (OR=1.4, 95%CI 0.91-2.16). In der geschlechtsspezifischen Auswertung scheint das NHL-Risiko vor allem bei Frauen mit Heuschnupfen oder Stauballergien stark erniedrigt (Heuschnupfen: OR=0.57, 95%CI=0.33-0.99; Stauballergie: OR=0.47, 95%CI=0.25-0.87). Bei Männern ist ein statistisch signifikant protektiver Effekt für das Auftreten von NHL lediglich im Zusammenhang mit Asthma zu erkennen (OR=0.27, 95%CI= 0.09-0.80).

Tabelle 5.2.7.b: Odds Ratio und 95% - Konfidenzintervall zu ausgewählten Allergien in der Vorgeschichte von Fällen und Vergleichspersonen

	Alle Lymphome		NHL		HL	
	Odds Ratio	Konfidenzintervall	Odds Ratio	Konfidenzintervall	Odds Ratio	Konfidenzintervall
Allergisches Asthma	0.39	0.21-0.75	0.33	0.16-0.68	1.0	0.20-4.96
Allergischer Hautausschlag	0.70	0.51-0.97	0.67	0.48-0.99	0.77	0.37-1.57

Tabelle 5.2.7.b: Odds Ratio und 95% - Konfidenzintervall zu ausgewählten Allergien in der Vorgeschichte von Fällen und Vergleichspersonen (Fortsetzung)

	Alle Lymphome		NHL		HL	
	Odds Ratio	Konfidenzintervall	Odds Ratio	Konfidenzintervall	Odds Ratio	Konfidenzintervall
Nahrungsmittelallergie	0.69	0.49-0.99	0.77	0.53-1.13	0.36	0.13-0.99
Medikamentenallergie	1.4	0.91-2.16	1.3	0.81-2.09	2.0	0.68-5.85
Heuschnupfen	0.61	0.44-0.86	0.73	0.50-1.07	0.29	0.13-0.68
Milbenstaub-Allergie	0.61	0.40-0.93	0.62	0.39-1.0	0.55	0.20-1.48
Sonnenallergie	0.96	0.53-1.74	1.07	0.53-2.16	0.71	0.23-2.25
Alle Allergien	0.86	0.69-1.07	0.93	0.72-1.18	0.63	0.38-1.03
Sonstige Allergien	1.08	0.82-1.42	1.15	0.85-1.56	0.8	0.42-1.54

Eine Adjustierung der Risiko-Schätzer bezüglich des Rauch-Status der Probanden führte nur zu geringfügigen Veränderungen der Assoziationen zwischen allergischem Asthma und NHL bzw. zwischen Heuschnupfen und HL (Daten nicht gezeigt). Die weitergehende Interpretation der interessanten Zusammenhänge zwischen spezifischen Allergien und Lymphomen wird in der anschließenden Diskussion näher beleuchtet.

5.2.8 Fieber und Infekte

Wiederholt wurde ein inverser Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Erkältungskrankheiten und dem späteren Auftreten von Krebskrankheiten beobachtet (Abel et al. 1992, Schlehofer et al. 1999). Im Rahmen dieser Studie gibt es keine Hinweise auf eine negative Korrelation häufiger grippaler Effekte und dem Auftreten von Lymphomen. Im Gegenteil, ein größerer Anteil an Lymphom-Patienten berichtete häufigere Infekte in den letzten 10 Jahren. Für NHL scheinen zwei grippale Infekte pro Jahr vor allem bei Frauen mit einem erhöhten Lymphom-Risiko assoziiert zu sein (Alle: OR=1.49, 95%CI: 1.03-2.15, Frauen: OR=2.1, 95%CI=1.20-3.67) – ein Trend, der sich mit steigender Infekthäufigkeit jedoch nicht verstärkt.

Tabelle 5.2.8.a: Häufigkeit grippaler Infekte im Erwachsenenalter in der Vorgeschichte von Fällen und Vergleichspersonen

	Fälle				Vergleichspersonen			
	Männer		Frauen		Männer		Frauen	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
<1/Jahr grippaler Infekt	158	41.4	104	33.2	155	40.6	122	38.9
1 x Jahr grippaler Infekt	144	37.7	119	38.0	157	41.1	123	39.2
2 x im Jahr grippaler Infekt	62	16.2	64	20.5	56	14.7	43	13.7
≥ 3 x im Jahr grippaler Infekt	18	4.7	26	8.3	14	3.7	26	8.3

Tabelle 5.2.8.b: Auftreten von länger als dreitägigem Fieber im Rahmen grippaler Infekte im Erwachsenenalter in der Vorgeschichte von Fällen und Vergleichspersonen

	Fälle				Vergleichspersonen			
	Männer		Frauen		Männer		Frauen	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
nie	316	82.1	258	81.9	324	84.2	259	82.2
bis zu 1 Mal/Jahr	58	15.1	39	12.4	52	13.5	49	15.6
>1 Mal/Jahr	4	1.0	11	3.5	5	1.3	3	1.0

Auch häufigere Fieberepisoden sind bei Frauen mit einem erhöhten NHL-Risiko assoziiert (OR=9.37, 95%CI=1.20-73.5). Es ist nicht auszuschließen, dass bei den Fällen die im Rahmen der Krebserkrankung gehäuft aufgetretenen Infektionen mitgezählt wurden und somit das Ergebnis verfälschen.

Tabelle 5.2.8.c: Odds Ratio und 95% - Konfidenzintervall zur Häufigkeit grippaler Infekte und Fieber in der Vorgeschichte von Fällen und Vergleichspersonen

	Alle Lymphome		NHL		HL	
	Odds Ratio	Konfidenzintervall	Odds Ratio	Konfidenzintervall	Odds Ratio	Konfidenzintervall
< 1 grippaler Infekt/Jahr	1		1		1	
1 x grippaler Infekt/Jahr	0.99	0.78-1.25	1.02	0.79-1.32	0.85	0.47-1.54
2 x grippaler Infekt/Jahr	1.37	1.00-1.90	1.49	1.03-2.15	1.01	0.50-2.03
≥ 3 x grippaler Infekt/Jahr	1.18	0.74-1.88	1.28	0.75-2.18	0.84	0.31-2.25
länger als 3 Tage Fieber gehabt versus nie länger als 3 Tage Fieber	1.07	0.80-1.43	1.06	0.77-1.46	1.13	0.57-2.21

Tabelle 5.2.8.c: Odds Ratio und 95% - Konfidenzintervall zur Häufigkeit grippaler Infekte und Fieber in der Vorgeschichte von Fällen und Vergleichspersonen (Fortsetzung)

	Alle Lymphome		NHL		HL	
	Odds Ratio	Konfidenz-Intervall	Odds Ratio	Konfidenz-intervall	Odds Ratio	Konfidenz-intervall
nie länger als 3 Tage Fieber gehabt	1		1		1	
bis zu 1 Mal/Jahr	0.96	0.71-1.31	0.97	0.69-1.36	0.93	0.44-1.98
>1 Mal/Jahr	1.87	0.79-4.41	1.99	0.68-5.83	1.68	0.40-6.97

5.2.9 Impfungen und Einnahme von Antibiotika

Impfungen

Einige der abgefragten Impfungen wie beispielsweise die Tuberkulose-Vakzinierung, war relativ vielen Probanden nicht mehr erinnerlich. Dies betraf Fälle und Vergleichspersonen zu etwa gleichen Anteilen. Nur vergleichsweise wenige Studienteilnehmer berichteten, nicht entsprechend der geltenden Richtlinien geimpft worden zu sein. Während Männer in der Fall- und Kontroll-Gruppe zu etwa gleichen Anteilen (47%) eine Impfung gegen Tuberkulose berichteten, ist der Anteil der Tuberkulose geimpften Frauen unter den Lymphompatienten um etwa 7 % höher als in der Gruppe der Vergleichspersonen.

Tabelle 5.2.9.a: Häufigkeit von Impfungen gegen ausgewählte Infektionskrankheiten in der Vorgeschichte von Fällen und Vergleichspersonen

		Fälle				Vergleichspersonen			
		Männer		Frauen		Männer		Frauen	
		Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Tuberkulose	nein	99	52.9	89	49.7	96	53.3	108	56.8
	ja	88	47.1	90	50.3	84	46.7	82	43.2
Tetanus	nein	21	5.9	30	10.7	9	2.5	20	6.7
	ja	338	94.2	251	89.3	358	97.6	278	93.3
Hepatitis B	nein	283	85.5	240	85.4	279	82.1	241	84.6
	ja	48	14.5	41	14.6	61	17.9	44	15.4
Cholera	nein	287	92.3	246	94.6	302	90.7	249	95.0
	ja	24	7.7	14	5.4	31	9.3	13	5.0
Polio	nein	38	11.3	26	9.3	35	9.9	29	10.1
	ja	298	88.7	255	90.8	317	90.1	258	89.9

**Tabelle 5.2.9.a: Häufigkeit von Impfungen gegen ausgewählte Infektionskrankheiten
in der Vorgeschichte von Fällen und Vergleichspersonen (Fortsetzung)**

		Fälle				Vergleichspersonen			
		Männer		Frauen		Männer		Frauen	
		Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Influenza	nein	213	57.0	180	58.6	218	57.4	183	59.2
	ja	161	43.1	127	41.4	162	42.6	126	40.8
Pocken	nein	56	15.9	32	11.2	54	14.7	37	12.3
	ja	297	84.1	253	88.8	313	85.3	265	87.6
Gelbfieber	nein	304	95.0	248	93.9	303	91.5	258	94.2
	ja	16	5.0	16	6.1	28	8.5	16	5.8
Typhus	nein	287	88.0	259	93.2	281	83.9	260	91.2
	ja	39	12.0	19	6.8	54	16.1	25	8.8

Die Fall-Kontroll-Auswertung zeigt sich eine Tendenz in Richtung eines erhöhten Risikos für Tuberkulose-Impfungen (OR=1.55; 95%CI=1.00-2.40) sowohl für NHL wie auch für HL. Ähnliches wurde auch von Tavani et al. 2000 für eine italienische Studienpopulation gezeigt. Ein statistisch signifikant protektiver Effekt mit einer Risikoverminderung von etwa 50% wurde für Tetanus-Impfungen beobachtet (OR=0.52; 95%CI=0.32-0.86). Ein ähnliches Ergebnis berichtetet auch Tavani et al. (2000).

**Tabelle 5.2.9.b: Odds Ratio und 95% - Konfidenzintervall zu Impfungen gegen
Ausgewählte Infektionskrankheiten**

	Alle Lymphome		NHL		HL	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Tuberkulose	1.55	1.00-2.40	1.41	0.88-2.28	2.5	0.78-7.97
Tetanus	0.52	0.32-0.86	0.51	0.31-0.86	0.67	0.11-3.99
Hepatitis B	0.88	0.61-1.25	0.96	0.63-1.46	0.70	0.35-1.39
Cholera	0.87	0.55-1.39	0.80	0.49-1.32	1.67	0.40-6.97
Polio	0.84	0.54-1.30	0.76	0.48-1.21	4.0	0.45-35.79
Influenza	1.06	0.84-1.35	1.08	0.83-1.40	0.91	0.47-1.68
Pocken	1.02	0.70-1.47	0.93	0.60-1.44	1.29	0.64-2.59
Gelbfieber	0.74	0.46-1.20	0.78	0.46-1.32	0.50	0.15-1.66
Typhus	0.77	0.53-1.13	0.87	0.57-1.33	0.47	0.19-1.15
< 3 Impfungen	1		1		1	
3 – 4 Impfungen	0.66	0.50-0.87	0.62	0.45-0.84	0.89	0.47-1.69
> 4 Impfungen	0.64	0.45-0.89	0.60	0.41-0.87	0.78	0.35-1.74

Für die anderen Impfungen ergaben sich wenig Hinweise für eine wichtige Bedeutung für das Lymphom-Risiko. Die Summierung der von den Probanden berichteten Impfungen zeigt eine Dosis-Wirkung Beziehung in Richtung erniedrigter ORs für alle Lymphome und vor allem für NHL mit steigender Anzahl an Impfungen. Besonders unter den Lymphompatientinnen findet sich ein höherer Anteil an Frauen, die tendenziell weniger Impfungen berichteten. Während nur 14.3% der Frauen in der Vergleichsgruppe weniger als drei Impfungen angaben, betrug dieser Anteil unter den Patientinnen 23.3%. Bei Männern zeigt sich eine ähnliche Tendenz, allerdings weit weniger ausgeprägt. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass bei den Kontrollpersonen häufiger als bei den Lymphomfällen während der Befragung ein Impfpfaß zur Verfügung stand und somit die Angaben möglicherweise vollständiger und genauer waren.

Einnahme von Antibiotika

Mit dieser Frage soll die Einnahme verschriebener Antibiotika in den verschiedenen Altersstufen ermittelt werden. Auffällig ist die stetige Zunahme der Antibiotika-Einnahme mit steigendem Alter und die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Einnahme verschriebener Antibiotika. Bis auf den Zeitraum im Alter von 10 Jahren, berichtete stets ein größerer Anteil an Frauen eine Antibiotika-Einnahme. Deutlich mehr Kontrollen als Fälle berichten von einer Einnahme von Antibiotika im Alter von 10 Jahren.

Tabelle 5.2.9.c: Häufigkeit der Einnahme von Antibiotika in verschiedenen Altersstufen bei Fällen und Vergleichspersonen

		Fälle				Vergleichspersonen			
		Männer		Frauen		Männer		Frauen	
		Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Antibiotika im Alter von 10	nein	201	81.7	153	81.4	198	74.2	164	67.4
	ja	45	18.3	35	18.6	69	25.8	48	22.6
Antibiotika im Alter von 20	nein	189	68.5	132	59.2	196	64.1	152	60.8
	ja	87	31.5	91	40.8	110	36.0	98	33.2
Antibiotika im Alter von 30	nein	177	61.7	104	47.5	180	59.8	127	53.6
	ja	110	38.3	115	52.5	121	40.2	110	36.4
Antibiotika im Alter von 40	nein	157	60.4	106	50.0	157	57.7	121	53.5
	ja	103	39.6	106	50.0	115	42.3	105	46.5
Antibiotika > 40	nein	85	42.3	55	31.6	86	38.6	45	27.1
	ja	116	57.7	119	68.4	137	71.4	121	72.9

Für alle Lymphome und für NHL im Speziellen zeichnet sich ein stark protektiver Effekt der frühen Einnahme von Antibiotika ab, mit Risiko- Schätzern von OR=0.42, 95% CI =0.24-0.73

für alle Lymphome und $OR=0.34$; $95\%CI= 0.17-0.68$ für NHL. Die negative Assoziation der Antibiotika-Einnahme im Alter von 10 mit NHL zeigt sich vor allem bei Männern ($OR=0.17$, $95\% CI 0.06-0.50$). Bei Frauen ist die Einnahme von Antibiotika im Alter 20 bis 40 positiv mit dem NHL-Risiko korreliert (Alter 20: $OR=2.25$; $95\%CI=0.98-5.17$; Alter 30: $OR=1.94$; $95\%CI 1.1-3.34$; Alter 40: $OR=1.39$; $95\%CI=0.81-2.38$), während die Risikoschätzer bei den Männern keine Assoziation zeigen.

Tabelle 5.2.9.b: Odds Ratio und 95% - Konfidenzintervall zur Einnahme von Antibiotika in verschiedenen Altersstufen

	Alle Lymphome		NHL		HL	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Antibiotika im Alter von 10	0.42	0.24-0.73	0.34	0.17-0.68	0.67	0.24-1.87
Antibiotika im Alter von 20	1.04	0.70-1.55	1.15	0.72-1.82	0.79	0.36-1.73
Antibiotika im Alter von 30	1.15	0.84-1.56	1.28	0.92-1.80	0.60	0.26-1.37
Antibiotika im Alter von 40	0.99	0.72-1.36	1.11	0.79-1.55	0.33	0.11-1.03
Antibiotika > 40	1.00	0.69-1.45	1.08	0.74-1.58	0.40	0.08-2.06

5.2.10 Sonstige medizinische Faktoren (Krebsvorerkrankungen, Chemotherapie, Operationen, Bluttransfusionen)

Bei den Fällen kommen tendenziell weniger Krebsvorerkrankungen vor als bei den Vergleichspersonen. In der Gruppe der männlichen Lymphompatienten berichteten statistisch signifikant weniger Männer eine Krebsvorerkrankung. Was diesem Ergebnis zugrunde liegt, müssen detailliertere Analysen zeigen. Einige Krebsarten, wie z.B. das Zervixkarzinom, Darmkrebs und das Melanom treten häufiger in der Gruppe der Lymphompatienten auf. Während gleich vier Patientinnen Gebärmutterhalskrebs berichteten, wurde diese Krebsart von keiner der Vergleichspersonen angegeben. Alle Frauen mit vorangegangenen Gebärmutterhalskrebs gehörten zu den NHL-Fällen. In der Vergangenheit wurde wiederholt die Entwicklung von NHL nach erfolgter Radiotherapie für das Zervixkarzinom berichtet (Kleiner mann et al. 1982, Boice et al. 1985). Zwei der vier Patientinnen gaben eine Verabreichung radioaktiver Substanzen an, eine Person berichtete eine erfolgte Strahlentherapie. Von einem positiven Zusammenhang zwischen malignen Melanomen und Lymphomen wurde in der Literatur bereits mehrfach berichtet (siehe 2.3.9). Andere bösartige Tumoren der Haut scheinen in dieser Studienpopulation mit keinem erhöhten Lymphom-Risiko assoziiert zu sein. Eine positive Korrelation einer Kolonkrebsvorerkrankung mit dem späteren Auftreten eines NHL zeigte sich auch in einer Gruppe amerikanischer Frauen (Cerhan et al. 1997). Aufgrund der kleinen Zahlen in den einzelnen Kategorien wird für eine

abschließende Bewertung dieser Fragestellung die Einbeziehung der Epilymph Studienpopulation empfohlen.

Tabelle 5.2.10a: Häufigkeit von Krebsvorerkrankungen bei Fällen und Vergleichspersonen

		Fälle				Vergleichspersonen			
		Männer		Frauen		Männer		Frauen	
		Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Krebserkrankung	nein	359	94.0	282	90.1	345	90.1	281	89.2
	ja	23	6.0	31	9.9	38	9.9	34	10.8
Malignes Melanom	nein	379	99.2	311	99.4	380	99.2	314	99.7
	ja	3	0.8	2	0.6	3	0.8	1	0.3
anderer Hautkrebs	nein	376	98.4	310	99.0	372	97.1	310	98.4
	ja	6	1.6	3	1.0	11	2.9	5	1.6
Kolon	nein	381	99.7	310	99.0	381	99.5	314	99.7
	ja	1	0.3	3	1.0	2	0.5	1	0.3
Brust	nein	382	100	304	97.1	383	100	302	95.9
	ja	0	0	9	2.9	0	0	13	4.1
Zervix	nein	382	100	309	98.7	383	100	315	100
	ja	0	0	4	1.3	0	0	0	0
Uterus	nein	382	100	311	99.4	382	100	311	98.7
	ja	0	0	2	0.6	0	0	4	1.3
Prostata	nein	377	98.7	313	100	378	98.7	315	100
	ja	5	1.3	0	0	5	1.3	0	0
Niere	nein	381	99.7	312	99.7	381	99.5	313	99.4
	ja	1	0.3	1	0.3	2	0.5	2	0.6
Harnblase	nein	379	99.2	312	99.7	380	99.2	314	99.7
	ja	3	0.8	1	0.3	3	0.8	1	0.3
Magen	nein	382	100	312	99.7	381	99.5	314	99.7
	ja	0	0	1	0.3	2	0.5	1	0.3
Lunge	nein	380	99.5	313	100	382	99.7	315	100
	ja	2	0.5	0	0	1	0.3	0	0

Tabelle 5.2.10b: Odds Ratio und 95% - Konfidenzintervall zu Krebsvorerkrankungen

	Alle Lymphome		NHL		HL	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Krebserkrankung	0.71	0.49-1.05	0.68	0.46-1.02	1.0	0.25-4.00
Malignes Melanom	1.25	0.34-4.65	1.0	0.25-4.0	-	
Anderer Hautkrebs	0.56	0.26-1.27	0.64	0.28-1.49	-	
Kolon	1.33	0.30-5.96	1.33	0.30-5.96	-	

Tabelle 5.2.10b: Odds Ratio und 95% - Konfidenzintervall zu Krebsvorerkrankungen (Fortsetzung)

	Alle Lymphome		NHL		HL	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Brust	0.69	0.30-1.62	0.54	0.22-1.35	-	
Uterus	0.50	0.09-2.73	0.67	0.11-3.99	-	
Prostata	1.0	0.29-3.45	0.80	0.22-2.98	-	
Niere	0.50	0.09-2.73	0.50	0.09-2.73	-	
Harnblase	1.0	0.25-4.00	0.75	0.17-3.35	-	
Magen	0.33	0.04-3.21				
Lunge	2.0	0.18-22.05	2.0	0.18-22.05		

Bei der Interpretation dieser Befunde muß beachtet werden, dass bei den Vergleichspersonen möglicherweise das Vorliegen einer bestehenden Krebserkrankung eine spezifische Motivation zur Teilnahme an der Studie gewesen sein kann. Trifft dies zu, würde es die Odds Ratio in Richtung niedrigerer Werte verzerren und gegebenenfalls die beobachteten verminderten Ratios erklären.

Operationen

Für den Bericht wurden zunächst nur Appendektomien und Tonsillektomien ausgewertet. Beide Eingriffe wurden in früheren Studien sowohl mit einem niedrigeren (Bonelli et al. 1990) wie auch mit einem höheren Risiko (Liaw et al. 1997, Cope et al. 2003) für Lymphome assoziiert. Etwa ein Viertel der Studienteilnehmer berichtete eine frühere Appendektomie oder Tonsillektomie. Bei weniger als 10% wurden beide Eingriffe vorgenommen. Die Fall-Kontroll-Auswertung ergibt zunächst keine Hinweise auf eine große Bedeutung dieser Operationen für das Lymphom-Risiko. Für Männer, die einen der beiden Eingriffe berichteten, zeigte sich eine statistisch signifikant positive Korrelation mit dem Risiko für NHL (OR=1.48, 95%CI=1.07-2.04). Hinsichtlich der in Liaw et al. (1997) gefundenen risikoerhöhenden Wirkung im Kindesalter erfolgter Tonsillektomien für HL, wurde eine Stratifizierung bezüglich des Operationsalters vorgenommen. Auch in dieser Studie ist eine im Kindesalter bis zu 6 Jahren erfolgte Tonsillektomie mit einem erhöhten Risiko für HL (OR=2.3, 95%CI=0.6-9.02) und statistisch signifikant auch mit einem erhöhten Risiko für NHL (OR=2.82, 95%CI=1.42-5.61) assoziiert. Die positive Assoziation frühkindlicher Tonsillektomien mit NHL zeigt sich sowohl bei Männern (OR=3.6, 95%CI=1.34-9.70) wie auch bei Frauen (OR=2.2, 95%CI=0.82-5.70). Auf der anderen Seite ist ein statistisch

signifikant protektiver Effekt für Appendektomien bis zum Alter von 12 sowohl in der Gesamt – wie auch in der NHL-spezifischen Auswertung erkennbar.

Tabelle 5.2.10c: Häufigkeit von Appendektomien, Tonsillektomien und Narkosen bei Fällen und Vergleichspersonen

		Fälle				Vergleichspersonen			
		Männer		Frauen		Männer		Frauen	
		Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Appendektomie	nein	297	77.6	224	71.3	306	79.5	219	69.5
	ja	86	22.5	90	28.7	79	20.5	96	30.5
Tonsillektomie	nein	280	73.1	228	72.6	299	77.7	232	73.7
	ja	103	26.9	86	27.4	86	22.3	83	26.4
Appendektomie od. Tonsillektomie	nein	214	55.9	170	54.1	245	43.6	174	54.2
	ja	169	44.1	144	45.9	140	36.4	141	44.8
Appendektomie u. Tonsillektomie	nein	363	94.8	282	89.8	360	93.5	277	87.9
	ja	20	5.2	32	10.2	25	6.5	38	12.1
Appendektomie bis zum Alter von 12 (einschl.)	nein	361	94.3	297	94.6	357	92.7	282	89.5
	ja	22	5.7	17	5.4	28	7.3	33	10.5
Tonsillektomie bis zum Alter von 12 (einschl.)	nein	341	89.0	281	89.5	361	93.8	288	91.4
	ja	42	11.0	33	10.5	24	6.2	27	8.6
Appendektomie bis zum Alter von 6 (einschl.)	nein	377	98.4	311	99.0	379	98.4	311	98.7
	ja	6	1.6	3	1.0	6	1.6	4	1.3
Tonsillektomie bis zum Alter von 6 (einschl.)	nein	360	94.0	299	95.2	379	98.4	307	97.5
	ja	23	6.0	15	4.8	6	1.6	8	2.5
Vollnarkose	nein	35	10.9	19	6.8	51	15.7	19	6.7
	ja	286	89.1	259	93.2	274	84.3	265	93.3
Lokale Narkose	nein	223	58.4	206	65.8	209	54.4	208	66.2
	ja	159	51.6	107	34.2	175	45.6	106	33.8

Operationen

Tabelle 5.2.10d: Odds Ratio und 95% - Konfidenzintervall zu Appendektomien und Tonsillektomien

	alle Lymphome		NHL		HL	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Appendektomie	1.02	0.80-1.30	1.07	0.83-1.39	0.74	0.37-1.47
Tonsillektomie	1.18	0.92-1.51	1.20	0.91-1.57	1.14	0.64-2.05
Appendektomie oder Tonsillektomie	1.23	0.99-1.53	1.27	1.01-1.61	1.05	0.58-1.88
Appendektomie und Tonsillektomie	0.81	0.55-1.19	0.86	0.57-1.30	0.63	0.20-1.91
Appendektomie bis zum Alter von 12 (einschl.)	0.64	0.42-0.96	0.57	0.36-0.89	1.40	0.44-4.41
Tonsillektomie bis zum Alter von 12 (einschl.)	1.55	1.06-2.26	1.49	0.97-2.28	1.78	0.79-4.02
Appendektomie bis zum Alter von 6 (einschl.)	1.00	0.40-2.52	1.00	0.35-2.85	1.00	0.14-7.10
Tonsillektomie bis zum Alter von 6 (einschl.)	2.71	1.47-5.01	2.82	1.42-5.61	2.33	0.60-9.02

Anästhetika

In vorherigen Studien wurde ein Zusammenhang mit den in Operationen verwendeten Anästhetika, im Besonderen mit Lokalanästhetika hergestellt. In dieser Studie zeigt sich keine risikoerhöhende Wirkung von Vollnarkosen und lokalen Anästhetika.

Tabelle 5.2.10e: Odds Ratio und 95% - Konfidenzintervall zu verschiedenen Anästhetika und der Häufigkeit von Narkosen

	alle Lymphome		NHL		HL	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Vollnarkose	1.22	0.79-1.88	1.31	0.83-2.08	0.60	0.14-2.51
Lokal Narkose	0.91	0.73-1.14	0.90	0.71-1.15	1.00	0.55-1.61
Summe Vollnarkose	0.96	0.89-1.03	0.98	0.91-1.06	0.68	0.49-0.94
Summe Lokalnarkose	0.91	0.80-1.02	0.90	0.79-1.02	0.94	0.64-1.39
1 – 2 Vollnarkosen	1.00		1.00		1.0	
3 + 4 Vollnarkosen	0.81	0.62-1.06	0.80	0.60-1.05	0.94	0.44-1.99
> 4 Vollnarkosen	0.85	0.55-1.31	0.90	0.57-1.43	0.39	0.08-2.06
1 Lokalnarkose	1.0		1.0		1.0	
2 + 3 Lokalnarkosen	0.76	0.54-1.07	0.77	0.54-1.11	0.60	0.17-2.08
> 3 Lokalnarkosen	0.69	0.29-1.66	0.76	0.30-1.91	0.35	0.03-4.59

Transfusionen

Etwa 12% der Fälle und Vergleichspersonen berichteten homologe Bluttransfusionen. Im Gegensatz zu früheren Studien, die ein deutlich erhöhtes Lymphom-Risiko bei Empfängern von Fremdblut berichteten (Blomberg et al. 1993, Cerhan et al. 1997, Brandt et al. 1996), wurde in der deutschen Bevölkerung keine Assoziation von Bluttransfusionen mit Lymphomen beobachtet (OR=0.90, 95%CI 0.64-1.26). In etwa gleichen Anteilen (~37%) der Fälle und Kontrollen mit Bluttransfusionen wurden mehr als eine Transfusion durchgeführt. Dieses Negativergebnis findet Unterstützung in neueren Publikationen, die ebenfalls keine Assoziation von Bluttransfusionen und Lymphomen zeigen (Chow et al. 2002).

Tabelle 5.2.10f: Häufigkeit von Bluttransfusionen bei Fällen und Vergleichspersonen

		Fälle				Vergleichspersonen			
		Männer		Frauen		Männer		Frauen	
		Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Transfusionen	nein	332	88.5	273	88.1	338	88.5	270	68.0
	ja	43	11.5	37	11.9	44	11.5	44	14.0

Tabelle 5.2.10g: Odds Ratio und 95% - Konfidenzintervall zu Bluttransfusionen und der Häufigkeit von Bluttransfusionen

	Alle Lymphome		NHL		HL	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Bluttransfusionen	0.90	0.64-1.26	0.95	0.66-1.36	0.60	0.22-1.65
1 Bluttransfusion	1		1		1	
> 1 Bluttransfusion	0.93	0.54-1.60	1.04	0.59-1.85	0.25	0.03-2.24

5.2.11 Röntgenuntersuchungen und Strahlentherapie

Diagnostische Röntgenuntersuchungen

Der Fragebogen eröffnete diesen Fragekomplex mit einer pauschalen Eingangsfrage und ging erst anschließend mit den Folgefragen ins Detail. In der Eingangsfrage wurde zunächst allgemein nach einer Selbsteinschätzung gefragt, ob der Proband in seinem Leben mehr als 20 Mal geröntgt wurde. In der Gruppe der Vergleichspersonen bejahten diese Frage etwa 55% der Männer und fast 48% der Frauen, während dieser Anteil unter den männlichen Lymphompatienten um 5% höher und unter den weiblichen Lymphomfällen um 5% niedriger lag. Eine Summierung der bei den folgenden Detailfragen angegebenen Röntgenuntersuchungen ergab allerdings bei einem weitaus geringeren Anteil der Probanden

(30-38%) mehr als 20 Röntgenuntersuchungen. Auffällig ist die große Diskrepanz der ersten Einschätzung und der tatsächlich erinnerten Röntgenuntersuchungen in der Gruppe der Männer und der Lymphompatientinnen. Nur etwa die Hälfte der Probanden mit einer positiven Einschätzung gab tatsächlich mehr als 20 Röntgenuntersuchungen an.

Mit den Detailfragen wurden die unterschiedlichen Arten und Lokalisierungen der Röntgenuntersuchungen erfragt. Erwartungsgemäß berichtete der überwiegende Anteil der Studienteilnehmer von Röntgenuntersuchungen im Rahmen von zahnärztlichen Untersuchungen. Im Vergleich zu den männlichen Kontrollpersonen berichteten fast 60% mehr Männern mit Lymphomen keine Röntgenuntersuchungen der Zähne, während sich der Anteil der Frauen zwischen beiden Untersuchungsgruppen kaum unterschied. Auffällig ist der größere Anteil an Kontrollpersonen, die Röntgenuntersuchungen der Gelenke, Computertomographien, und Kontrastdarstellungen berichteten, während Röntgenuntersuchungen des Bauches ohne Kontrastdarstellungen vermehrt von Lymphompatienten erinnert wurden.

Tabelle 5.2.11a: Häufigkeit und Grund diagnostischer Röntgenaufnahmen bei Fällen und Vergleichspersonen

		Fälle				Vergleichspersonen			
		Männer		Frauen		Männer		Frauen	
		Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Einschätzung: >20 Mal geröntgt	nein	142	40.3	164	57.1	166	45.2	159	52.1
	ja	210	59.7	123	42.9	201	54.8	146	47.9
Tatsächlich >20 Mal geröntgt	nein	256	67.2	221	70.6	247	64.5	194	62.0
	ja	125	32.8	92	29.4	136	35.5	119	38.0
Zähne	nein	37	9.9	16	5.2	15	3.9	18	5.8
	ja	336	90.1	291	94.8	368	96.1	294	94.2
Thorax	nein	30	8.1	42	14.1	27	7.1	33	10.8
	ja	339	91.9	257	86.0	351	92.9	273	89.2
Mammographie	nein	363	99.7	103	33.3	366	99.5	90	28.9
	ja	1	0.3	206	66.7	2	0.5	222	71.2
Knochen und Gelenke	nein	94	24.9	101	32.8	71	18.7	60	19.2
	ja	283	75.1	207	67.2	308	81.3	253	80.8
Gesicht/Kopf	nein	262	73.2	236	77.6	280	75.5	229	74.6
	ja	16	26.8	68	22.4	91	24.5	78	25.4
Kontrastdar- stellungen	nein	215	58.0	182	59.7	168	44.6	131	43.1
	ja	156	42.1	123	40.3	209	55.4	173	56.9

Tabelle 5.2.11a: Häufigkeit und Grund diagnostischer Röntgenaufnahmen bei Fällen und Vergleichspersonen (Fortsetzung)

		Fälle				Vergleichspersonen			
		Männer		Frauen		Männer		Frauen	
		Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Bauch ohne Kontrast	nein	303	85.6	258	90.2	332	92.7	273	91.0
	ja	51	14.4	28	9.8	26	7.3	27	9.0
CT	nein	215	57.2	199	65.0	196	51.9	166	54.4
	ja	161	42.8	107	35.0	182	48.2	139	45.6
Strahlentherapie	nein	371	98.1	295	94.3	374	97.1	287	91.4
	ja	11	2.9	18	5.8	11	2.9	27	8.6
Radioaktive Untersuchung	nein	314	85.3	210	69.3	319	85.1	202	67.1
	ja	54	14.7	93	30.7	56	14.9	99	32.9

Während eine Zustimmung zur Eingangsfrage nach mehr als 20 erlebten Röntgenuntersuchungen weder mit einem erhöhten noch mit einem erniedrigten Lymphom-Risiko verknüpft war, zeigte sich in der Gruppe der tatsächlich mehr als 20 Röntgenuntersuchungen berichtenden Probanden eine negative Korrelation mit dem Lymphom-Risiko.

In der gesamten Studienpopulation waren Röntgenuntersuchungen der Zähne, der Knochen und Gelenke sowie Kontrastdarstellungen und Computertomographien mit einem statistisch signifikant erniedrigten Risiko für Lymphome assoziiert. Röntgenuntersuchungen des Bauches zeigten einen statistisch signifikant positiven Zusammenhang mit dem Auftreten von Lymphomen, besonders mit dem Auftreten von NHLs bei Männern. Röntgenuntersuchungen des Brustkorbs, des Kopfes und auch Mammographien scheinen das Lymphom-Risiko nicht zu beeinflussen. Auch eine Adjustierung für Bildung (binäre Variable, Zugehörigkeit zu niedriger Bildungsschicht versus Zugehörigkeit zu mittlerer bzw. hoher Bildungsschicht) änderten die OR nur unwesentlich.

Tabelle 5.2.11b: Odds Ratio und 95% - Konfidenzintervall zu Häufigkeit und Grund diagnostischer Röntgenaufnahmen

	Alle Lymphome		NHL		HL	
	Odds Ratio	Konfidenzintervall	Odds Ratio	Konfidenzintervall	Odds Ratio	Konfidenzintervall
Einschätzung >20 Mal geröntgt	1.06	0.84-1.35	1.01	0.78-1.31	1.35	0.76-2.41
Tatsächlich > 20 Mal geröntgt	0.77	0.61-0.97	0.78	0.61-1.00	0.70	0.35-1.39
Zähne	0.57	0.36-0.91	0.65	0.40-1.07	0.22	0.05-1.03
Thorax	0.80	0.52-1.21	0.78	0.48-1.27	0.85	0.38-1.89

Tabelle 5.2.11b: Odds Ratio und 95% - Konfidenzintervall zu Häufigkeit und Grund diagnostischer Röntgenaufnahmen (Fortsetzung)

	Alle Lymphome		NHL		HL	
	Odds Ratio	Konfidenzintervall	Odds Ratio	Konfidenzintervall	Odds Ratio	Konfidenzintervall
Mammographie	0.76	0.50-1.14	0.78	0.51-1.21	0.57	0.17-1.95
Knochen und Gelenke	0.60	0.47-0.78	0.64	0.49-0.85	0.45	0.24-0.85
Gesicht/Kopf	0.98	0.76-1.27	1	0.76-1.32	0.88	0.44-1.77
Kontrastdarstellungen	0.49	0.39-0.63	0.48	0.37-0.63	0.63	0.33-1.19
Bauch ohne Kontrast	1.66	1.1-2.48	1.69	1.11-2.56	1.33	0.30-5.96
Computertomographie	0.70	0.56-0.88	0.71	0.56-0.91	0.64	0.36-1.16
Bis 10 Mal geröntgt	1		1		1	
10 – 30 Mal geröntgt	0.63	0.48-0.82	0.63	0.47-0.85	0.6	0.32-1.12
> 30 Mal geröntgt	0.57	0.41-0.81	0.64	0.44-0.92	0.24	0.09-0.69

Für die Interpretation der Ergebnisse muss darauf hingewiesen werden, dass die im Zusammenhang mit der Krankheit erfolgten Röntgenuntersuchungen ausgeschlossen wurden. Die negative Korrelation bestimmter Röntgenuntersuchungen mit dem Lymphom-Risiko zeigt sich vor allem bei den Probanden mit niedriger Bildung. In keiner der einzeln betrachteten Bildungsschichten ist ein statistisch signifikanter inverser Effekt auf das Lympho-Risiko mit steigender Anzahl an Röntgenuntersuchungen erkennbar. Die Stratifizierung nach Geschlecht lässt für Röntgenuntersuchungen der Knochen, Kontrastdarstellungen und Computertomographien ähnliche Trends bei Männern und Frauen erkennen. Die positive Assoziation mit Untersuchungen des Bauches zeigt sich hauptsächlich bei Männern (bei Männern OR: 2.28; 95%CI=1.31-3.96; bei Frauen OR: 1.1; 95%CI=0.6-2.02). Eine negative Korrelation mit Röntgenuntersuchungen der Zähne wird nur bei Männern beobachtet (bei Männern: OR: 0.35; 95%CI=0.18-0.68; bei Frauen: OR: 1.07; 95%CI=0.53-2.16). Eine separate Betrachtung der Studienregionen zeigt in der Studienregion 2 (Heidelberg/Rhein Neckar Kreis) auffällig viele negative Assoziationen verschiedener Röntgenuntersuchungen mit dem Lymphom-Risiko. Ein Ausschluss dieser Studienregion ergab weiterhin statistisch signifikante Assoziationen für Röntgenuntersuchungen der Knochen (negative Assoziation), Kontrastdarstellungen (negative Assoziation), Computertomographien (negative Assoziation) und Aufnahmen des Bauches ohne Kontrastdarstellungen (positive Assoziation). Die bei der Gesamtauswertung aller Studienzentren sichtbare inverse Assoziation des Lymphom-Risikos mit steigender Zahl an Röntgenuntersuchungen geht bei Ausschluss der Studienregion 2 verloren (10-30 Mal geröntgt: OR=0.73; 95%CI=0.53-1.00; >30 Mal geröntgt: OR=0.80; 95%CI=0.54-1.19).

Ob es sich bei diesen Befunden um einen tatsächlich protektiven Effekt niedrig dosierter ionisierender Strahlen auf das Lymphom-Risiko handelt, wie er teilweise in Tierexperimenten beschrieben wurde, müssen weitere Untersuchungen zeigen. Für ein prinzipiell erhöhtes Lymphom-Risiko durch diagnostische Röntgenuntersuchungen gibt es im Rahmen dieser Studie keine Anhaltspunkte. Dem angedeuteten erhöhten Risiko durch Röntgenuntersuchungen des Bauches (ohne Kontrastdarstellungen) muss im Rahmen des Epilymph-Projektes weiter nachgegangen werden.

Strahlentherapie und Behandlung mit radioaktiven Substanzen

Im Rahmen dieser Studie gibt es keine Hinweise auf eine bedeutende Rolle von Strahlentherapien und diagnostischer Verabreichungen radioaktiver Substanzen für das Lymphom-Risiko.

Tabelle 5.2.11c: Verwendung von Strahlentherapie in der Vorgeschichte von Fällen und Vergleichspersonen

		Fälle				Vergleichspersonen			
		Männer		Frauen		Männer		Frauen	
		Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Strahlentherapie	nein	371	98.1	295	94.3	374	97.1	287	91.4
	ja	11	2.9	18	5.8	11	2.9	27	8.6
Radioaktive Untersuchung	nein	314	85.3	210	69.3	319	85.1	202	67.1
	ja	54	14.7	93	30.7	56	14.9	99	32.9

Tabelle 5.2.11d: Odds Ratio und 95% - Konfidenzintervall zu Strahlentherapie und Behandlung mit radioaktiven Substanzen

	Alle Lymphome		NHL		HL	
	Odds Ratio	Konfidenz-intervall	Odds Ratio	Konfidenz-intervall	Odds Ratio	Konfidenz-intervall
Strahlentherapie	0.73	0.43-1.23	0.68	0.39-1.18	1.0	0.20-4.96
Behandlung mit radioaktiven Substanzen	0.95	0.72-1.25	1.03	0.77-1.39	0.56	0.26-1.20

5.2.12 Rauchen

Ergebnisse früherer Studien lassen ‚Rauchen‘ als weniger bedeutenden Risikofaktor für Lymphome erscheinen. Auch in dieser Studie gibt es wenig Hinweise für eine stark

risikoerhöhende Wirkung von derzeitigem bzw. früherem Zigarettenkonsum für NHL. Ein deutlicher Einfluss zeigt sich jedoch das HL-Risiko. Während der Anteil an Nichtraucherinnen unter den Lymphompatientinnen mit 59.4% etwas über dem Anteil bei Vergleichspersonen (55.6%) liegt, zeigt sich bei Männern ein inverses Bild. Etwa 4% mehr Vergleichspersonen sind Nichtraucher. Der Anteil derzeitiger Raucher ist erwartungsgemäß etwas höher in der Vergleichsgruppe.

Tabelle 5.2.12a: Rauchverhalten bei Fällen und Vergleichspersonen

	Fälle				Vergleichspersonen			
	Männer		Frauen		Männer		Frauen	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Derzeitige Raucher	82	21.4	41	13.1	87	22.6	56	17.8
Exraucher	191	49.9	86	27.5	173	44.9	84	32.7
Nichtraucher	110	28.7	186	59.4	125	32.5	175	55.6

Die Analyse der Fall-Kontroll Paare ergibt ORs von etwa 1 für jemals Rauchen versus niemals Rauchen. Jemals geraucht zu haben zeigt eine positive Korrelation mit dem Risiko für Hodgkin-Lymphome bei Männern (OR=1.77, 95%CI 0.90-3.49), aber nicht bei Frauen (OR=0.7, 95%CI 0.27-1.84). Während das Rauchen von bis zu 20 Zigaretten pro Tag das Lymphom-Risiko wenig beeinflusst, zeigt sich für die Gruppe der täglich über 20 Zigaretten rauchenden Probanden eine positive Assoziation mit Lymphomen, speziell mit Hodgkin-Lymphomen (OR=2.89, 95%CI 1.16-7.19). Dieser Trend verstärkt sich jedoch nicht in der Gruppe der Konsumenten von täglich über 30 Zigaretten. In weiteren Analysen wurde ein deutlich erhöhtes Risiko für HL mit steigender Rauchdauer identifiziert. Männer die länger als 25 Jahre rauchen und Frauen mit einer Rauchdauer von mehr als 21 Jahren haben ein fast fünffach erhöhtes Risiko für HL (OR=4.67, 95%CI=1.93-11.27). Langjähriges Rauchen (>25 Jahre bei Männern und >21 Jahre bei Frauen) zeigt auch eine statistisch signifikant positive Assoziation mit dem NHL-Risiko (OR=1.33, 95%CI=1.02-1.73) (Daten nicht gezeigt). Eine feinere Analyse des Zusammenhangs zwischen starkem Rauchen und einzelnen Lymphom-Subentitäten schließt sich an.

Tabelle 5.2.12 b: Odds Ratio und 95% - Konfidenzintervall zum Rauchverhalten

	Alle Lymphome		NHL		HL	
	Odds Ratio	Konfidenz-intervall	Odds Ratio	Konfidenz-intervall	Odds Ratio	Konfidenz-Intervall
Jemals Rauchen versus Nichtrauchen	1.01	0.81-1.27	0.96	0.75-1.23	1.30	0.76-2.25
Derzeitiges Rauchen versus Nichtrauchen	0.80	0.60-1.08	0.80	0.58-1.10	0.84	0.43-1.64
Nichtraucher	1	-	1	-	1	-
weniger als 10 Zigaretten/Tag	0.74	0.54-1.02	0.71	0.5-1.01	0.94	0.45-1.97
10 bis 20 Zigaretten pro Tag	1.01	0.76-1.34	0.98	0.72-1.34	1.19	0.58-2.46
20 bis 30 Zigaretten pro Tag	1.40	0.98-2.00	1.19	0.81-1.75	2.89	1.16-7.19
über 30 Zigaretten pro Tag	0.95	0.59-1.51	0.84	0.50-1.42	1.65	0.57-4.81

5.2.13 Alkohol

Die in diesem Projekt untersuchte Studienpopulation besteht zu einem großen Teil aus Personen, die regelmäßig Alkohol, vor allem Bier und Wein konsumieren. Die Frage zielt auf den Alkohol-Konsum von vor 5-10 Jahren, um die ätiologische Bedeutung des Alkohol-Konsums bewerten zu können und um Angaben eines veränderten Konsumverhaltens bei den Lymphom-Patienten zu vermeiden. Im Vergleich zu den Lymphom-Fällen konsumieren die Vergleichspersonen im Schnitt mehr Alkohol und zwar in jeder der untersuchten Alkoholika-Kategorien. Dies zeigt sich sowohl für die männlichen wie für die weiblichen Studienteilnehmer. Im Vergleich zu Nicht-Konsumenten scheinen Alkohol-Konsumenten ein erheblich verringertes Lymphom-Risiko zu besitzen. Eine stark negative Assoziation mit Lymphomen findet sich vor allem bei Männern (OR=0.44 95%CI=0.24-0.81), bei denen selbst die obere Grenze des Konfidenz-Intervall mit einer 20%-igen Risiko-Reduktion verknüpft ist. Auch bei Frauen ist regelmäßiger Alkoholkonsum mit einem verminderten OR verknüpft, allerdings weniger ausgeprägt als bei den Männern (OR=0.65 95%CI 0.42-1.01). Während bei den Männern eine statistisch signifikant negative Korrelation nur mit NHL vorliegt (OR=0.46 95%CI 0.23-0.92), zeigt sich bei Frauen ein inverses Bild. Bei Frauen ist ein protektiver Effekt nur in Bezug auf das HL-Risiko zu beobachten (OR=0.17 95%CI=0.04-0.75).

Auch eine Ausweitung der Referenzgruppe auf Nicht-Konsumenten und Personen mit einem Alkohol-Konsum von weniger als einem Getränk pro Woche bestätigt die negative

Assoziation zwischen Alkohol-Konsum und Lymphomen (OR=0.58, 95%CI=0.4-0.85 für alle Lymphome, OR= 0.64, 95%CI=0.43-0.97 für NHL, OR=0.33, 95%CI=0.12-0.92 für HL). Die Stratifizierung der Alkohol-Mengen zeigt etwa konstant erniedrigter ORs ab etwa 5 g Alkohol pro Tag. Auch für hohen Alkohol-Konsum (>40 g Alkohol pro Tag) wird eine negative Korrelation mit Lymphomen, vor allem bei Männern, beobachtet.

In einem zweiten Schritt wurde der Konsum verschiedener Alkoholika-Kategorien, wie Bier, Wein, Spirituosen und Aperitif mit dem Lymphom-Risiko korreliert.

Der in diversen Studien berichtete protektive Effekt von Weinkonsum auf das Lymphom-Risiko scheint sich auch in der deutschen Bevölkerung zu bestätigen. Im Vergleich zu den anderen Alkoholika ist lediglich der Wein-Konsum mit deutlich verringerten ORs in der gesamten Studienpopulation verknüpft. Der tägliche Konsum von mindestens einem Glas Wein ist mit einer über 50%igen Risikoverminderung sowohl für NHL wie auch für HL assoziiert. Auch der Konsum von bis zu einem Glas Spirituosen und Aperitifen zeigt eine negative Assoziation mit Lymphomen. In der geschlechtsspezifischen Auswertung ergibt sich ein ausgeprägter Effekt von Wein- und Bier-Konsum auf das NHL-Risiko bei Männern aber nicht bei Frauen (Männer: OR=0.5 95%CI=0.34-0.73 für Wein; OR=0.57 95%CI=0.40-0.83 für Bier; Frauen: OR=0.41 95%CI= 0.60-1.23 für Wein; OR=1.1 95%CI 0.77-1.64 für Bier). Der Konsum von Wein, nicht aber der Bier-Konsum zeigt eine statistisch signifikant negative Assoziation mit ORs für HL sowohl unter den weiblichen wie auch den männlichen Studienteilnehmern (Männer: OR=0.32 95%CI= 0.14-0.75; Frauen: OR= 0.28 95%CI 0.10-0.75). Um ein besseres Verständnis über die potentiell protektiven Faktoren im Alkohol zu erhalten, ist eine detailliertere Auswertung der Daten vornehmlich Wein trinkender Probanden erforderlich. Zur Vergrößerung der Datenbasis ist die Einbeziehung der Epilymph-Daten geplant.

Tabelle 5.2.13a: Alkoholkonsum bei Fällen und Vergleichspersonen

		Fälle				Vergleichspersonen			
		Männer		Frauen		Männer		Frauen	
		Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Nicht-Konsumenten		40	10.4	70	21.2	21	5.5	52	16.5
Alkoholkonsumenten		345	89.6	245	77.8	364	94.6	263	83.5
Alkoholika									
Wein	nein	159	41,3	144	45.7	103	26.8	122	38.7
	ja	226	58.7	171	54.3	282	73.3	193	61.3
Bier	nein	128	33.3	227	72.1	87	22.6	238	75.6
	ja	257	66.8	88	27.9	298	77.4	77	24.4
Spirituosen	nein	220	57.1	258	81.9	201	52.2	247	78.4
	ja	165	42.9	57	18.1	184	47.8	68	21.6
Aperitif	nein	343	89.1	279	88.6	326	84.7	271	86.0
	ja	42	10.9	36	11.4	59	15.3	44	14.0

Tabelle 5.2.13b: Odds Ratio und 95% - Konfidenzintervall zum Alkoholkonsum bei Fällen und Vergleichspersonen

	Alle Lymphome*		NHL#		HL	
	Odds Ratio	Konfidenz-intervall	Odds Ratio	Konfidenz-intervall	Odds Ratio	Konfidenz-intervall
Alkoholkonsument versus Nicht-Konsument	0.57	0.40-0.81	0.67	0.46-0.98	0.25	0.09-0.67
Weinkonsument versus <1 Glas/ Monat	0.58	0.46-0.74	0.66	0.51-0.85	0.3	0.16-0.57
Bierkonsument versus <1Flasche/Monat	0.80	0.63-1.02	0.79	0.61-1.02	0.86	0.47-1.60
Spirituosenkonsument versus <1Glas/Monat	0.80	0.63-1.02	0.85	0.65-1.11	0.63	0.36-1.09
Aperitifkonsument versus <1Glas/Monat	0.74	0.54-1.01	0.82	0.59-1.14	0.42	0.18-0.96

Alkohol g/Tag	Alle Lymphome		NHL		HL	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
<1 Getränk pro Monat	1	-	1	-	1	-
0.22-<=5 g Ethanol	0.69	0.48-1.0	0.79	0.53-1.17	0.35	0.13-0.99
>5-<=10 g Ethanol	0.37	0.24-0.58	0.47	0.29-0.76	0.10	0.03-0.37
>10-<=20 g/Ethanol	0.48	0.31-0.74	0.58	0.37-0.91	0.14	0.04-0.56
>20 bis <=40 g/Ethanol	0.46	0.29-0.74	0.57	0.34-0.96	0.14	0.04-0.54

Tabelle 5.2.13b: Odds Ratio und 95% - Konfidenzintervall zum Alkoholkonsum bei Fällen und Vergleichspersonen (Fortsetzung)

Alkohol g/Tag	Alle Lymphome		NHL		HL	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
>40 gEthanol	0.49	0.27-0.87	0.53	0.28-0.99	0.38	0.08-1.91
Gläser/Flaschen pro Tag						
< 1 Glas Wein/Monat	1	-	1	-	1	-
bis zu 1 Glas/Tag	0.67	0.52-0.87	0.77	0.58-1.01	0.35	0.18-0.69
1-2 Gläser/Tag	0.44	0.32-0.61	0.50	0.36-0.70	0.13	0.04-0.46
>2 Gläser/Tag	0.33	0.17-0.65	0.41	0.21-0.83	0.14	0.01-1.57
Wein						
< 1 Glas Wein/Woche	1	-	1	-	1	-
Bis 1 Glas/Tag	0.85	0.64-1.12	0.66	0.32-1.37	0.66	0.32-1.37
1-2 Gläser/Tag	0.53	0.39-0.71	0.21	0.06-0.70	0.21	0.06-0.70
>2 Gläser/Tag	0.40	0.20-0.77	0.16	0.02-1.68	0.16	0.02-1.68
Bier						
< 1 Flasche/Monat	1	-	1	-	1	-
bis zu 1 Flasche/Tag	0.81	0.63-1.04	0.80	0.61-1.05	0.87	0.46-1.65
1-2 Flaschen/Tag	0.50	0.21-1.21	0.60	0.22-1.60	0.25	0.03-2.32
> 2 Flaschen/Tag	0.81	0.53-1.25	0.76	0.48-1.20	1.35	0.40-4.51
Spirituosен						
< 1 Glas/ Monat	1	-	1	-	1	-
bis zu 1 Glas/Tag	0.75	0.58-0.97	0.78	0.59-1.03	0.64	0.35-1.15
> 1 Glas/Tag	0.80	0.50-1.27	0.81	0.49-1.35	0.77	0.23-2.54
Aperitifе						
< 1 Glas/Tag	1	-	1	-	1	-
bis zu 1 Glas/Tag	0.73	0.54-1.00	0.81	0.57-1.13	0.44	0.19-1.02
> 1 Glas/Tag	0.95	0.19-4.72	1.44	0.24-8.63	-	-

5.2.14 Haarfärbemittel

Die Verwendung permanenter Haarfarben, besonders der langjährige Einsatz dunkler Farben, wurde mit einem erhöhten Lymphom-Risiko assoziiert. In dieser Studie zeigt sich ein ähnlicher Trend. Mehr Fälle als Kontrollen berichteten den Einsatz schwarzer Haarfärbeprodukte und die Fall-Kontroll-Auswertung ergibt ein leicht erhöhtes Risiko für die Verwendung schwarzer Farben (OR=2.11 95%CI 0.96-4.67), was besonders auf den Effekt bei Frauen zurück zu führen ist (OR=4.5, 95%CI 0.97-20.83). Eine saubere Auswertung der Verwendungsdauer schwarzer Farben erlaubt sich nur bei denjenigen Individuen, die ausschließlich den Einsatz schwarzer Farben berichteten. Durch die geringen Fallzahlen in dieser Gruppe wurde von einer Auswertung im Rahmen des hiesigen Berichtes abgesehen.

Die sich andeutende negative Korrelation des Lymphom-Risikos, besonders des Risikos für HL, mit dem Blondieren und Bleichen der Haare, könnte ein Indikator für den ‚Nicht‘-Einsatz möglicherweise risikoe erhöhender dunkler Haarfärbeprodukte sein. In der europäischen Studie zu überprüfen ist sind die sowohl für Männer wie auch für Frauen erhöhten ORs für HL unter den Anwendern chemischer Färbeprodukte.

Tabelle 5.2.14a: Verwendung von Haarfärbemitteln nach Art der Färbung bei Fällen und Vergleichspersonen

Art der Färbung		Fälle				Vergleichspersonen			
		Männer		Frauen		Männer		Frauen	
		Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Färbung	nein	348	91.1	75	24.0	350	90.9	85	27.0
	ja	34	8.9	237	76.0	35	9.1	230	73.0
Bleichung	nein	369	96.9	269	87.9	370	96.1	257	84.0
	ja	12	3.2	37	12.1	15	3.9	49	16.0
Chemisch Färben	nein	366	96.1	171	55.9	372	96.6	182	59.9
	ja	15	3.9	135	44.1	13	3.4	124	40.5
Chemisch Tönen	nein	370	97.1	191	62.4	373	96.9	194	63.4
	ja	11	2.9	115	37.6	12	3.1	112	36.6
Pflanzlich Färben	nein	379	99.5	280	91.5	385	100	281	91.8
	ja	2	0.5	26	8.5	0	0	25	8.2

Tabelle 5.2.14b: Verwendung von Haarfärbemitteln nach Farbton bei Fällen und Vergleichspersonen

Farbe		Fälle				Vergleichspersonen			
		Männer		Frauen		Männer		Frauen	
		Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Blond	nein	363	95.8	201	65.3	365	94.8	182	58.2
	ja	16	4.2	107	34.7	20	5.2	131	41.9
Braun	nein	373	98.4	248	80.5	380	98.7	264	84.4
	ja	6	1.6	60	19.6	5	1.3	49	15.7
Rotbraun	nein	378	99.7	266	86.4	385	100	265	84.7
	ja	1	0.3	42	13.6	0	0	48	15.3

Tabelle 5.2.14b: Verwendung von Haarfärbemitteln nach Farbton bei Fällen und Vergleichspersonen (Fortsetzung)

Farbe		Fälle				Vergleichspersonen			
		Männer		Frauen		Männer		Frauen	
		Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Rot	nein	377	99.5	263	85.4	380	98.7	260	83.1
	ja	2	0.5	45	14.6	5	1.3	53	16.9
Rotblau	nein	379	100	302	98.1	384	99.7	307	98.1
	ja	0	0	6	2.0	1	0.3	6	1.9
Schwarz	nein	373	98.4	294	95.5	381	99.0	306	97.8
	ja	6	1.6	14	4.6	4	1.0	7	2.2
mehrere Farben	nein	378	99.7	303	98.4	384	99.7	310	99.0
	ja	1	0.3	2	0.7	4	1.0	2	0.6
sonstige Farben	nein	378	99.7	306	91.4	381	99.0	311	99.4
	Ja	1	0.3	2	0.7	4	1.0	2	0.6
Nur schwarz	nein	375	98.9	304	98.7	382	99.2	312	99.7
	Ja	4	1.1	4	1.3	3	0.8	1	0.3
Nur blond	nein	363	95.8	225	73.1	368	95.6	226	72.2
	Ja	16	4.2	83	27.0	17	4.4	87	27.8

Tabelle 5.2.14c: Odds Ratio und 95% - Konfidenzintervall zur Verwendung von Haarfärbemitteln

Art der Färbung	Alle Lymphome		NHL		HL	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
gefärbt versus nie gefärbt	1.1	0.82-1.47	1.17	0.84-1.62	0.83	0.42-1.65
chemische Färbung	1.19	0.88-1.61	1.10	0.79-1.53	1.73	0.82-3.63
Bleichung	0.74	0.50-1.10	0.91	0.56-1.48	0.48	0.23-0.98
chemische Tönung	1.03	0.75-1.39	1.02	0.73-1.42	1.08	0.51-2.29
Pflanzliche Färbung	1.15	0.63-2.09	1.14	0.56-2.34	1.17	0.39-3.47
Farben						
Blond	0.74	0.54-1.01	0.81	0.58-1.14	0.5	0.24-1.03
Braun	1.23	0.84-1.80	1.33	0.89-1.99	0.5	0.13-2.00
Rotbraun	0.88	0.56-1.38	0.81	0.48-1.36	1.13	0.43-2.92
Rot	0.77	0.49-1.21	0.74	0.44-1.23	0.90	0.37-2.22
Rotblau	0.83	0.25-2.73	0.67	0.11-3.99	1.0	0.20-4.96
Schwarz	2.11	0.96-4.67	2.2	0.76-6.33	2.0	0.60-6.64
Nur schwarz	2.66	0.71-10.04	1.67	0.40-6.97	-	-
Nur blond	0.97	0.69-1.36	1.04	0.72-1.50	0.69	0.30-1.62

5.2.15 Exposition gegenüber natürlicher und künstlicher UV-Strahlung

Unter den Vergleichspersonen ist die Nutzung von Sonnenbänken häufiger als unter den Lymphompatienten. Ein etwa gleicher Anteil an Fällen und Kontrollen berichtete ‚Bräunen‘ als Grund der Nutzung von Solarien. Unter den Vergleichspersonen ist der Anteil an Personen mit > 100 Solariumsbesuchen erhöht.

Tabelle 5.2.15a: Nutzung von Sonnenbänken nach Grund und Häufigkeit durch Fälle Vergleichspersonen

		Fälle				Vergleichspersonen			
		Männer		Frauen		Männer		Frauen	
		Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Sonnenbank	nein	288	75.8	183	58.7	266	69.1	173	55.1
	ja	92	24.2	129	41.4	199	30.9	141	44.9
Grund Bräunen	nein	18	19.6	22	17.1	20	16.7	25	17.5
	ja	74	80.4	107	83.0	100	83.3	118	82.5
Grund Krankheit	nein	81	88.0	114	88.4	109	90.8	127	88.8
	ja	11	12.0	15	11.6	11	9.2	16	11.2
Sonstiger Grund	nein	73	79.4	102	79.1	99	82.5	111	77.6
	ja	19	20.7	27	20.9	21	17.5	32	22.4
Kein Solarium		288	74.8	183	58.1	266	69.1	173	54.9
1 bis 20 Mal		33	8.6	48	15.2	47	12.2	47	14.9
20-100 Mal		26	6.8	42	13.3	33	8.6	37	11.8
> 100 Mal		30	7.8	34	10.8	37	9.6	48	15.2

In der Risikoabschätzung ergibt sich für die Nutzung von Solarien eine statistisch signifikant negative Assoziation mit dem Lymphom-Risiko, speziell mit dem Risiko für NHL. Die häufige Nutzung von Solarien ist hauptsächlich bei Männern mit einem verringerten Risiko für NHL verknüpft (20-100 Besuche: OR=0.48, 95%CI=0.24-0.97; >100 Besuche: OR= 0.55, 95%CI= 0.30-1.02). Für HL ist ein derartiger Zusammenhang nicht zu beobachten. Bei den Probanden, die eine Krankheit als Grund für den Solarienbesuch angaben, scheint das Risiko für alle Lymphome und NHL leicht erhöht. Der Nutzungsgrund ‚Bräunen‘ zeigt keine risikoerhöhende Korrelation mit Lymphomen.

Tabelle 5.2.15b: Odds Ratio und 95% - Konfidenzintervall für Nutzung von Sonnenbänken durch Fälle und Vergleichspersonen

	Alle Lymphome		NHL		HL	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Solarium	0.76	0.59-0.96	0.70	0.54-0.92	1.1	0.60-2.12
Grund Bräunen	0.81	0.39-1.69	0.71	0.32-1.61	1.5	0.25-8.98
Grund Krankheit	1.56	0.67-3.59	2.0	0.75-5.33	0.67	0.11-3.99
Sonstiger Grund	1.36	0.68-2.71	1.46	0.68-3.13	1.0	0.20-4.96
Nie Solarium	1		1		1	
Bis 20 Mal	0.78	0.56-1.08	0.78	0.54-1.13	0.82	0.37-1.82
20 – 100 Mal	0.86	0.58-1.27	0.73	0.47-1.14	1.67	0.66-4.19
> 100 Mal	0.68	0.48-0.97	0.62	0.41-0.93	0.98	0.46-2.11

Detailliertere Analysen müssen zeigen, inwieweit andere Faktoren wie z.B. die Zugehörigkeit zu bestimmten Bildungsschichten als Stellvertreter-Variable für die Zugehörigkeit zu bestimmten sozialen Schichten, die Assoziation von Solarienbesuchen mit dem Lymphom-Risiko überlagern.

5.2.16 Sonstige Faktoren (Tätowierungen, intravenöse Drogen, Schlafstörungen)

Die Verwendung intravenöser Drogen wurde in dieser Studienpopulation von nur zwei Fällen und keiner Kontrolle berichtet. Zu etwa gleichen Anteilen berichteten Fälle und Kontrollen Tätowierungen und den Konsum nicht-pasteurisierter Milch. Langjährige Schlafstörungen, die behandelt werden mussten, wurden vermehrt von männlichen Lymphompatienten angegeben. Im Vergleich zu den weiblichen Patienten berichtete dies ein höherer Anteil an Frauen in der Vergleichsgruppe.

Tabelle 5.2.16a: Häufigkeit ausgewählter sonstiger Faktoren bei Fällen und Vergleichspersonen

		Fälle				Vergleichspersonen			
		Männer		Frauen		Männer		Frauen	
		Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Tattoo	nein	362	94.8	98.1	370	96.1	306	97.1	97.6
	ja	20	5.2	6	1.9	15	3.9	9	2.9
Intravenöse Drogen	nein	381	99.7	310	99.7	385	100	315	100
	ja	1	0.3	1	0.3	0	0	0	0
Nicht-pasteurisierte Milch	nein	195	51.1	185	59.9	203	52.7	195	62.3
	ja	187	49.0	124	40.1	182	47.3	118	37.7
Schlafstörungen	nein	352	92.4	278	89.1	368	95.6	269	85.4
	ja	29	7.6	34	10.9	17	4.4	46	14.6

Es ergeben sich keine Hinweise auf eine große Relevanz dieser Expositionen für das Lymphom-Risiko in dieser Studienpopulation. Für länger als 10 Jahre andauernde Schlafstörungen zeigt sich ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Lymphome und speziell für NHL, dem im Rahmen der Analyse der europäischen Daten weiter nachgegangen werden sollte. Dieser Effekt ist bei Männern und Frauen gleichermaßen zu beobachten. Eine Immunsuppression durch ein extensives Schlafdefizit könnte als ein Erklärungsmodell gelten.

Tabelle 5.2.16b: Odds Ratio und 95% - Konfidenzintervall zu ausgewählten sonstigen Faktoren bei Fällen und Vergleichspersonen

	Alle Lymphome		NHL		HL	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Tattoo	1.09	0.61-1.95	1.0	0.5-2.0	1.33	0.46-3.84
intravenöse Drogen	-	-	-	-	-	-
Nicht pasteurisierte Milch	1.10	0.88-1.37	1.12	0.88-1.43	0.96	0.53-1.72
Schlafstörungen	1.02	0.70-1.48	1.18	0.79-1.77	0.3	0.08-1.09
Nie Schlafstörungen	1	-	1	-	1	-
Bis 10 Jahre Schlafstörungen	0.72	0.45-1.15	0.83	0.50-1.38	0.33	0.09-1.23
> 10 Jahre Schlafstörungen	1.88	1.01-3.51	2.04*	1.07-3.86	-	-

5.2.17 Freizeitaktivitäten und private Anwendung von Pestiziden

Freizeitaktivitäten

Die Frage nach bestimmten Freizeitaktivitäten zielt auf eine umfassendere Erhebung von Expositionen, wie Lösemitteln, Schmiermitteln, Stäuben, etc., für die eine Rolle in der Lymphomagenese diskutiert wird. Für diesen Bericht wurde auf eine Auswertung der einzelnen Expositionen verzichtet. In der Auswertung der Freizeitaktivitäten, die länger als 4 Stunden pro Woche von den Probanden ausgeübt wurden, sind lediglich in der Variable ‚Hausbau‘ auffällige Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen zu beobachten. Mehr Kontrollen als Fälle berichteten von ihrem Freizeit-Engagement im Hausbau. Eine statistisch signifikante Assoziation mit dem Lymphom-Risiko zeigt sich nur bei den Frauen (OR=0.57 95%CI 0.33-0.99), wengleich auch bei den Männern eine gleiche Tendenz zu beobachten ist (OR=0.80, 95%CI= 0.56-1.15).

Tabelle 5.2.17a: Häufigkeit ausgewählter Freizeitaktivitäten bei Fällen und Vergleichspersonen

		Fälle				Vergleichspersonen			
		Männer		Frauen		Männer		Frauen	
		Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Landwirtschaft	nein	339	89.2	285	91.9	332	86.5	296	94.6
	ja	41	10.8	25	8.1	52	13.5	17	5.4
Gartenarbeit	nein	201	53.0	170	54.8	198	51.4	162	51.4
	ja	178	47.0	140	45.2	187	48.6	153	48.6
KFZ-Arbeiten	nein	348	91.3	307	99.4	354	92.0	313	99.4
	ja	33	8.7	2	0.7	31	8.0	2	0.6
Bastelarbeiten	nein	262	69.0	280	90.3	252	65.6	278	88.3
	ja	118	31.1	30	9.7	132	34.4	37	11.8
Hausbau	nein	209	70.9	225	91.8	209	64.9	226	86.3
	ja	86	29.2	20	8.2	113	35.1	36	13.7
Friseur Tätigkeit	nein	379	99.7	307	99.7	384	100	310	98.7
	ja	1	0.3	1	0.3	0	0	4	1.3
Jagd	nein	372	98.2	307	99.7	375	97.9	313	99.7
	ja	7	1.9	1	0.3	8	2.1	1	0.3

In der Fall-Kontroll-Auswertung war diese Variable mit einem statistisch signifikant erniedrigten Lymphom-Risiko assoziiert. Beachtenswert ist die beinahe Verdoppelung des Risikos für HL bei Personen, die regelmäßige Gartenarbeit angaben. Dieses ist sowohl bei den Männern (OR=1.75, 95%CI 0.73-4.17) wie auch bei den Frauen (OR=2.20, 95%CI=0.76-6.33) zu erkennen.

Tabelle 5.2.17b: Odds Ratio und 95% - Konfidenzintervall zu Freizeitaktivitäten bei Fällen und Vergleichspersonen

	Alle Lymphome		NHL		HL	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Landwirtschaft	0.95	0.66-1.37	0.96	0.66-1.41	0.83	0.25-2.73
Gartenarbeit	0.91	0.72-1.14	0.82	0.64-1.04	1.92	0.98-3.76
KFZ Arbeiten	1.07	0.65-1.76	1.37	0.76-2.47	0.55	0.20-1.48
Bastelarbeiten	0.84	0.65-1.10	0.86	0.64-1.15	0.78	0.42-1.45
Hausbau	0.72	0.53-0.98	0.75	0.55-1.03	0.5	0.19-1.33
Friseurarbeiten	0.5	0.09-2.73	0.5	0.09-2.73	-	-
Jagd	0.89	0.34-2.30	1.14	0.41-3.15	-	-

In der Betrachtung der Intensität der Freizeitaktivitäten zeigte sich eine leichte Tendenz in Richtung erhöhter Risiken für HL mit zunehmender Intensität der Gartenarbeiten. Für NHLs ist der protektive Effekt der Variable ‚Hausbau‘ besonders ausgeprägt bei den Probanden, die eine Aktivität von >10 Stunden pro Woche angaben. Im Rahmen weitergehender Analysen soll beantwortet werden, ob es sich bei diesem Befund um einen tatsächlich protektiven Effekt beispielsweise durch körperliche Aktivität oder möglicherweise um ein Confounding durch die Zugehörigkeit zu bestimmten sozialen Schichten handelt.

Tabelle 5.2.17c: Odds Ratio und 95% - Konfidenzintervall zu Freizeitaktivitäten bei Fällen und Vergleichspersonen unter Berücksichtigung der Intensität der Betätigung

	Alle Lymphome		NHL		HL	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Nie mehr als 4 Std/Woche in Landwirtschaft gearbeitet	1		1		1	
1 – 10 Tage/Monat	0.90	0.50-1.63	0.98	0.53-1.84	0.33	0.04-3.21
> 10 Tage/Monat	0.88	0.55-1.42	0.88	0.54-1.44	1.0	0.14-7.10
Nie mehr als 4 Std/Woche Gartenarbeit verrichtet	1		1		1	
1 – 10 Tage/Monat	0.87	0.68-1.12	0.79	0.60-1.04	1.61	0.82-3.16
> 10 Tage/Monat	0.79	0.59-1.06	0.74	0.54-1.00	2.0	0.52-7.67
Nie mehr als 4 Std/Woche mit KFZ-Arbeiten beschäftigt	1		1		1	-
1 – 10 Tage/Monat	1.13	0.65-1.98	1.69	0.85-3.36	0.4	0.13-1.28
> 10 Tage/Monat	0.76	0.22-2.59	0.39	0.09-1.66	5.0	0.35-71.9
Nie mehr als 4 Std/Woche mit Bastelarbeiten beschäftigt	1		1		1	
1 – 10 Tage/Monat	0.87	0.66-1.15	0.84	0.61-1.14	1.0	0.54-1.86
> 10 Tage/Monat	0.72	0.37-1.41	0.89	0.43-1.85	0.2	0.02-1.75
Nie mehr als 4 Std/Woche mit Hausbauarbeiten beschäftigt	1		1		1	
1 – 10 Tage/Monat	0.64	0.42-0.97	0.7	0.45-1.08	0.38	0.10-1.41
> 10 Tage/Monat	0.64	0.43-0.96	0.64*	0.42-0.98	0.67	0.19-2.36

Pestizideinsatz im privaten Bereich

Über 40% der Männer und über 30% der Frauen berichteten, häufiger als 5 mal Spritzmittel eingesetzt zu haben. Insektizide sind am häufigsten verbreitet. Es sollte darauf hingewiesen werden, dass nach Holzschutzmitteln erst ab Fragebogenversion 8 (d.h. seit dem 3. 4. 2001) gefragt wurde. In verschiedenen Studien (zusammengefasst in Palackdharry 1994 und in Baris

und Zahn 2000) wurde der Einsatz von Pestiziden, besonders von Phenoxyherbiziden und Organophosphat Insektiziden als Risikofaktor für Lymphome beschrieben.

Tabelle 5.2.17d: Häufigkeit des Einsatzes ausgewählter Pestizide durch Fälle und Vergleichspersonen

Einsatz von . .		Fälle				Vergleichspersonen			
		Männer		Frauen		Männer		Frauen	
		Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Pestiziden	nein	227	59.4	207	66.4	211	54.8	214	68.2
	ja	155	40.6	105	33.7	174	45.2	100	31.9
Herbiziden	nein	351	91.9	304	97.4	354	92.0	307	97.8
	ja	31	8.1	8	2.6	31	8.1	7	2.2
Insektiziden	nein	253	66.2	222	71.2	240	62.3	232	73.9
	ja	129	33.8	90	28.9	145	37.7	82	26.1
Fungiziden	nein	330	86.4	284	91.0	327	84.9	293	93.3
	ja	52	13.6	28	9.0	58	15.1	21	6.7
Nematiziden	nein	381	99.7	312	100	383	97.4	310	98.7
	ja	1	0.3	0	0	2	0.5	0	0
Insektiziden u. Fungiziden	nein	376	98.4	311	99.7	375	97.4	310	98.7
	ja	6	1.6	1	0.3	10	2.6	4	1.3
Rebenspritzmitteln	nein	382	100	312	100	384	99.7	313	99.7
	ja	0	0	0	0	1	0.3	1	0.3
Holzschutzmitteln	nein	212	86.5	172	89.1	233	85.0	205	91.9
	ja	31	13.5	21	10.9	41	15.0	18	8.1

In der ersten Auswertung der dieser Studie zugrunde liegenden Daten zeigt sich für den Pestizideinsatz als Solchen keine große Bedeutung für das Lymphom-Risiko. Einzig der Einsatz von Fungiziden zeigt ein erhöhtes Risiko für HL, welches aber nicht statistisch signifikant ist. Für HL deutet sich ein Trend in Richtung eines erhöhten Risikos mit steigender Einsatz-Häufigkeit pro Jahr an.

Tabelle 5.2.17e: Odds Ratio und 95% - Konfidenzintervall zu Pestizideinsatz durch Fälle und Vergleichspersonen

Einsatz von..	Alle Lymphome		NHL		HL	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
..Pestiziden	0.93	0.74-1.16	0.91	0.71-1.16	1.04	0.60-1.80
..Herbiziden	1.06	0.66-1.69	0.97	0.59-1.60	2.0	0.5-8.00
..Insektiziden	0.96	0.76-1.21	0.94	0.73-1.22	1.09	0.61-1.95
..Fungiziden	1.03	0.73-1.45	0.93	0.65-1.34	2.4	0.85-6.81
..Nematiziden	0.5	0.05-5.51	0.5	0.05-5.51	-	-
..Insektiziden u. Fungiziden	0.46	0.18-1.22	0.5	0.19-1.33	-	-
..Rebenspritzmitteln	-	-	-	-	-	-
..Holzschutzmitteln	1.09	0.73-1.61	1.05	0.68-1.61	1.5	0.53-4.21

Die kumulative Anzahl an Pestizideinsätzen zeigt keine Assoziation mit dem Lymphom-Risiko. Eine differenziertere Auswertung dieser Fragestellung auch unter Einbeziehung der beruflichen Pestizidexpositionen wird sich anschließen.

Tabelle 5.2.17f: Berichtete kumulative Anzahl von Pestizideinsätzen bei Fällen und Vergleichspersonen

Anzahl der Pestizideinsätze	Fälle				Vergleichspersonen			
	Männer		Frauen		Männer		Frauen	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Kein	227	59.0	207	65.7	211	54.8	214	67.9
1 – 5	17	4.4	12	3.8	16	4.2	10	3.2
5 – 10	14	3.6	9	2.9	15	3.9	11	3.5
10 – 50	45	11.7	31	9.8	56	14.6	36	11.4
50 – 100	23	6.0	15	4.8	33	8.6	8	2.5
> 100	40	10.4	25	7.9	48	12.5	22	7.0

Tabelle 5.2.17g: Odds Ratio und 95% - Konfidenzintervall zur kumulativen Anzahl von Pestizideinsätzen durch Fälle und Vergleichspersonen

Anzahl der Pestizideinsätze	Alle Lymphome		NHL		HL	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Kein	1		1		1	
1 – 5	1.07	0.61-1.89	1.09	0.59-8.00	1.03	0.20-5.20
5 – 10	0.83	0.46-1.48	1.02	0.54-1.95	0.31	0.06-1.48
10 – 50	0.78	0.56-1.08	0.70	0.48-1.00	1.37	0.61-3.10
50 – 100	0.87	0.55-1.39	0.89	0.53-1.46	0.86	0.28-2.62
> 100	0.87	0.60-1.26	0.87	0.59-1.30	0.86	0.28-2.60

Tabelle 5.2.17h: Berichtete durchschnittliche Häufigkeit von Pestizideinsätzen pro Jahr bei Fällen und Vergleichspersonen

Häufigkeit pro Jahr	Fälle				Vergleichspersonen			
	Männer		Frauen		Männer		Frauen	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
0	227	59.0	207	65.7	211	54.8	214	67.9
1 – 2	56	14.6	43	13.7	60	15.6	36	11.4
2 – 5	44	11.4	25	7.9	54	14.0	23	7.3
5 – 10	38	9.9	18	5.7	40	10.4	19	6.0
> 10	10	2.6	13	4.1	18	4.7	12	3.8

Tabelle 5.2.17i: Odds Ratio und 95% - Konfidenzintervall zu Pestizideinsätzen pro Jahr bei Fällen und Vergleichspersonen

Häufigkeit pro Jahr	Alle Lymphome		NHL		HL	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
0	1		1		1	
1 – 2	0.99	0.72-1.36	1.08	0.77-1.52	0.38	0.14-1.08
2 – 5	0.87	0.61-1.23	0.79	0.54-1.17	1.76	0.71-4.33
5 – 10	0.90	0.61-1.34	0.84	0.56-1.28	2.26	0.54-9.47
> 10	0.74	0.42-1.30	0.69	0.34-1.37	0.95	0.36-2.55

5.2.18 Berufliche Tätigkeiten

Die im Berufsteil des Fragebogens gemachten Angaben zu den beruflichen Tätigkeiten in den einzelnen Arbeitsperioden wurden nach der „Internationalen Standardklassifikation der Berufe“ („International Standard Classification of Occupations“, ISCO; Statistisches Bundesamt 1968) verschlüsselt. Die Klassifikation ist hierarchisch aufgebaut und in ihrem höchsten Detaillierungsgrad fünfstellig. Dieser wurde für die Verschlüsselung verwendet. Auf Grund des hierarchischen Aufbaus können durch Zugriff auf die erste, die beiden oder drei führenden Stellen aber auch jeweils mehr oder weniger grobe Zusammenfassungen zu Berufsgruppen betrachtet werden. Für die vorliegende erste Auswertung wurde als Kompromiss zwischen der zu großen Unübersichtlichkeit eines hohen Detaillierungsgrades und einer zu starken Vergrößerung der zweistellige ISCO-Schlüssel verwendet. Zu beachten ist, dass hier Arbeitsperioden und nicht Personen ausgewertet werden. Das heißt, dass eine Person mit mehreren Arbeitsperioden mehrfach in die Auswertung eingeht, und die Summe der aufgeführten Berufsangaben um ein Mehrfaches höher ist als die Anzahl der Studienteilnehmer.

Tabelle 5.2.18a zeigt, dass es sich bei den am häufigsten ausgeübten Berufe um Bürotätigkeiten, Tätigkeiten im Verkauf oder als Haushaltshilfen handelt. Erst danach kommen handwerkliche Beschäftigungen, z.B. als Monteur oder im Baubereich. Viele Berufsgruppen sind mit nur vergleichsweise wenigen Personen vertreten.

Tabelle 5.2.18a: Anzahl der von den Lymphompatienten und Vergleichspersonen genannten, in den verschiedenen Berufsgruppen ausgeübten Arbeitsperioden

Beruf	Zwei-stelliger ISCO-Schlüssel	Anzahl Fälle						Anzahl Vergleichspersonen	
		Alle Lymphome		HL		NHL		Männer	Frauen
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen		
Chemiker, Physiker und verwandte Berufe, Naturwissenschaftler und naturwissenschaftlich-technische Hilfskräfte	01, 05	10	20	4	2	6	18	11	23
Architekten, Ingenieure und verwandte Techniker	02, 03	85	17	12	6	73	11	72	6
Ärztliche, zahnärztliche, tierärztliche und verwandte Berufe	06, 07	15	64	4	9	11	55	19	69
Lehrkräfte	13	19	34	0	9	19	25	27	56
Bildhauer, Kunstmaler, Lichtbildner und verwandte gestaltende Künstler	16	2	3	0	1	2	2	3	0
Statistiker, Mathematiker, Systemanalytiker und verwandte technische Sonderfachkräfte, Wirtschaftswissenschaftler, Juristen, Schriftsteller, Journalisten und verwandte publizistische Berufe, Wissenschaftler, technische und verwandte Fachkräfte, soweit nicht anderweitig klassifiziert	08, 09, 12, 15, 19	29	17	4	8	25	9	28	19
Angehörige gesetzgebender Körperschaften und Verwaltungsbedienstete in leitender Stellung, Bürovorsteher, ausführende Verwaltungsbedienstete, Geschäftsführer (Groß-, Einzelhandel), Geschäftsführer in Gaststätten- und Beherbergungsunternehmen	20, 21, 30, 31, 40, 50	35	9	4	1	31	8	57	9
Stenographen, Maschinenschreiber, Lochkartenlocher, Lochstreifenlocher, Buchhalter, Kassierer und verwandte Berufe, Bediener von Rechenanlagen, Bürokräfte und verwandte Berufe, soweit nicht anderweitig klassifiziert	32, 33, 34, 39	129	261	17	30	112	231	138	299

Tabelle 5.2.18a: Anzahl der von den Lymphompatienten und Vergleichspersonen genannten, in den verschiedenen Berufsgruppen ausgeübten Arbeitsperioden (Fortsetzung)

Beruf	Zweistelliger ISCO-Schlüssel	Anzahl Fälle						Anzahl Vergleichspersonen	
		Alle Lymphome		HL		NHL		Männer	Frauen
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen		
Tätige Inhaber (Groß-, Einzelhandel), Verkaufsaufsichtskräfte und Einkäufer, Technische Verkäufer, Handelsreisende und Handelsvertreter, Versicherungsvertreter, Versicherungs-, Immobilien- und Börsenmakler, Vermittler geschäftlicher Dienstleistungen u. Versteigerer, Verkäufer, Verkaufshilfskräfte und verwandte Berufe, Verkaufskräfte, soweit nicht anders klassifiziert	41, 42, 43, 44, 45, 49	64	171	4	19	60	152	85	107
Tätige Inhaber von Gaststätten- und Beherbergungsunternehmen	51	5	7	0	1	5	6	1	1
Köche, Kellner, Barmixer und verwandte Berufe	53	26	29	8	1	18	28	35	19
Hausgehilfinnen und verwandte hauswirtschaftliche Berufe, soweit nicht anderweitig klassifiziert	54	1	137	0	7	1	130	2	82
Gebäudemeister, Raum-, Gebäudereiniger und verwandte Berufe	55	5	24	3	1	2	23	7	23
Wäscher, Chemischreiniger und verwandte Berufe	56	1	15	0	0	1	15	0	10
Friseure, Schönheitspfleger und verwandte Berufe	57	8	12	4	4	8	8	6	20
Sicherheitsbedienstete	58	22	0	1	0	21	0	14	3
Landwirte (einschließlich spezialisierte Landwirte)	61	18	9	2	0	16	9	10	5
Land- und tierwirtschaftliche Arbeitskräfte	62	46	30	8	1	38	29	40	39
Forstarbeitskräfte	63	1	1	0	0	1	1	2	1
Aufsichtskräfte der Produktion und Allgemeine Vormänner	70	19	0	3	0	16	0	29	1
Bergleute, Steinbrecher, Tiefbohrer und verwandte Berufe	71	4	0	0	0	4	0	2	0
Hüttenwerker, Gießer, Härter und verwandte Berufe	72	9	0	0	0	9	0	5	0
Holzaufbereiter, Papierhersteller	73	3	1	1	0	2	1	4	0

Tabelle 5.2.18a: Anzahl der von den Lymphompatienten und Vergleichspersonen genannten, in den verschiedenen Berufsgruppen ausgeübten Arbeitsperioden (Fortsetzung)

Beruf	Zwei- stelliger ISCO- Schlüssel	Anzahl Fälle						Anzahl Vergleichspersonen	
		Alle Lymphome		HL		NHL		Männer	Frauen
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen		
Chemiker und verwandte Berufe	74	30	1	10	0	20	1	11	4
Spinner, Weber, Stricker, Färber und verwandte Berufe	75	1	13	0	0	1	13	9	14
Nahrungsmittel- und Getränkehersteller	77	34	13	4	0	30	13	23	10
Schneider, Damenschneiderinnen, Näher, Polsterer und verwandte Berufe	79	9	57	2	6	7	51	11	54
Schuhmacher, Lederwarenmacher	80	1	7	0	0	1	7	12	12
Möbeltischler und verwandte Berufe	81	48	1	7	0	41	1	61	2
Steinbearbeiter, Steinbildhauer	82	2	0	0	0	2	0	0	1
Grobschmiede, Werkzeugmacher, Werkzeugmaschinenbediener	83	52	4	8	0	44	4	50	11
Maschinenschlosser, Maschinenmonteure und Präzisionsinstrumentenmacher (ausgenommen für elektrische Maschinen und Geräte)	84	152	8	22	1	130	7	147	6
Elektromechaniker, und verwandte Elektro- und Elektronikwerker	85	102	5	4	0	98	5	58	9
Rohrinstallateure, Schweißer, Blech- und Baumetallverformer und Metallbaumonteure	87	57	4	19	1	38	3	71	4
Glasverformer, Töpfer und verwandte Berufe	89	8	2	0	0	8	2	1	1
Gummi- und Kunststoffwarenmacher	90	11	4	6	0	5	4	10	3
Drucker und verwandte Berufe	92	24	15	0	0	24	15	20	6
Maler	93	26	4	1	0	25	4	24	2
Gütererzeugende und ähnliche Berufstätigkeiten, soweit nicht anderweitig klassifiziert	94	4	3	0	1	4	2	4	7
Maurer, Zimmerer und andere Bauarbeiter	95	114	2	21	1	93	1	50	0

Tabelle 5.2.18a: Anzahl der von den Lymphompatienten und Vergleichspersonen genannten, in den verschiedenen Berufsgruppen ausgeübten Arbeitsperioden (Fortsetzung)

Beruf	Zwei-stelliger ISCO-Schlüssel	Anzahl Fälle						Anzahl Vergleichspersonen	
		Alle Lymphome		HL		NHL		Männer	Frauen
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen		
Bediener von Materialbewegungsgeräten und ähnlichen Einrichtungen; Hafen- und Ladearbeiter	97	20	23	1	2	19	21	12	11
Transporteinrichtungsbediener	98	77	2	11	1	66	1	59	6

Tabelle 5.2.18b zeigt für die meisten Berufsgruppen unauffällige Befunde. Verminderte OR sind zu beobachten bei Lehrern, Führungs- und Bürokräften, lederverarbeitenden Tätigkeiten und Schreincrn. Statistisch signifikant erhöhte OR traten auf bei Landwirten, Chemiewerkern, Elektroberufen, Glas- und Keramikerzeugung und Lagerarbeitern.

Tabelle 5.2.18b: Odds Ratios (OR) und 95 % Konfidenzintervalle (95 % CI) für das Risiko der Entwicklung eines Lymphoms bzw. Hodgkin- oder Non-Hodgkin-Lymphoms in Abhängigkeit von bestimmten beruflichen Tätigkeiten

Beruf	Zwei-stelliger ISCO-Schlüssel	Alle Lymphome		Hodgkin-Lymphome		Non-Hodgkin-Lymphome	
		OR	95 % CI	OR	95 % CI	OR	95 % CI
Chemiker, Physiker und verwandte Berufe, Naturwissenschaftler und naturwissenschaftlich-technische Hilfskräfte	01, 05	0.8	0.4-1.3	0.9	0.3-3.3	0.7	0.4-1.4
Architekten, Ingenieure und verwandte Techniker	02, 03	1.3	0.96-1.9	3.7	1.3-10.9	0.2	0.8-1.7
Ärztliche, zahnärztliche, tierärztliche und verwandte Berufe	06, 07	0.8	0.6 – 1.2	0.6	0.2 – 1.3	0.9	0.6 – 1.4
Lehrkräfte	13	0.6	0.4-0.9	0.6	0.2-1.7	0.6	0.4-0.9
Bildhauer, Kunstmaler, Lichtbildner und verwandte gestaltende Künstler	16	1.9	0.4-8.4	0.7	0.1-8.0	4.1	0.4-38.8

Tabelle 5.2.18b: Odds Ratios (OR) und 95 % Konfidenzintervalle (95 % CI) für das Risiko der Entwicklung eines Lymphoms bzw. Hodgkin- oder Non-Hodgkin-Lymphoms in Abhängigkeit von bestimmten beruflichen Tätigkeiten (Fortsetzung)

Beruf	Zwei-stelliger ISCO-Schlüssel	Alle Lymphome		Hodgkin-Lymphome		Non-Hodgkin-Lymphome	
		OR	95 % CI	OR	95 % CI	OR	95 % CI
Statistiker, Mathematiker, Systemanalytiker und verwandte technische Sonderfachkräfte, Wirtschaftswissenschaftler, Juristen, Schriftsteller, Journalisten und verwandte publizistische Berufe, Wissenschaftler, technische und verwandte Fachkräfte, soweit nicht anderweitig klassifiziert	08, 09, 12, 15, 19	0.9	0.6-1.5	2.2	0.8-6.0	0.8	0.5-1.3
Angehörige gesetzgebender Körperschaften und Verwaltungsbedienstete in leitender Stellung, Bürovorsteher, ausführende Verwaltungsbedienstete, Geschäftsführer (Groß-, Einzelhandel), Geschäftsführer in Gaststätten- und Beherbergungsunternehmen	20, 21, 30, 31, 40, 50	0.6	0.4-0.8	0.5	0.1-1.5	0.6	0.4-0.9
Stenographen, Maschinenschreiber, Lochkartenlocher, Lochstreifenlocher, Buchhalter, Kassierer und verwandte Berufe, Bediener von Rechenanlagen, Bürokräfte und verwandte Berufe, soweit nicht anderweitig klassifiziert	32, 33, 34, 39	0.8	0.7-0.9	0.5	0.3-0.8	0.8	0.7-1.0
Tätige Inhaber (Groß-, Einzelhandel), Verkaufsaufsichtskräfte und Einkäufer, Technische Verkäufer, Handelsreisende und Handelsvertreter, Versicherungsvertreter, Versicherungs-, Immobilien- und Börsenmakler, Vermittler geschäftlicher Dienstleistungen u. Versteigerer, Verkäufer, Verkaufshilfskräfte und verwandte Berufe, Verkaufskräfte, soweit nicht anders klassifiziert	41, 42, 43, 44, 45, 49	1.2	0.99-1.6	0.9	0.5-1.7	1.3	1.0-1.7
Tätige Inhaber von Gaststätten- und Beherbergungsunternehmen	51	3.8	0.8-12.3	-	-	3.4	0.7-15.9
Köche, Kellner, Barmixer und verwandte Berufe	53	0.9	0.6-1.5	0.3	0.1-0.8	1.3	0.8-2.1

Tabelle 5.2.18b: Odds Ratios (OR) und 95 % Konfidenzintervalle (95 % CI) für das Risiko der Entwicklung eines Lymphoms bzw. Hodgkin- oder Non-Hodgkin-Lymphoms in Abhängigkeit von bestimmten beruflichen Tätigkeiten (Fortsetzung)

Beruf	Zwei-stelliger ISCO-Schlüssel	Alle Lymphome		Hodgkin-Lymphome		Non-Hodgkin-Lymphome	
		OR	95 % CI	OR	95 % CI	OR	95 % CI
Hausgehilfinnen und verwandte hauswirtschaftliche Berufe, soweit nicht anderweitig klassifiziert	54	1.9	1.4-2.5	0.6	0.2-1.9	2.0	1.5-2.8
Gebäudemeister, Raum-, Gebäudereiniger und verwandte Berufe	55	1.0	0.6-1.8	1.5	0.2-9.6	1.0	0.5-1.8
Wäscher, Chemischreiniger und verwandte Berufe	56	1.5	0.6-3.6	-	-	1.7	0.7-4.0
Friseure, Schönheitspfleger und verwandte Berufe	57	0.7	0.3-1.4	6.4	0.95-42.8	0.7	0.3-1.4
Sicherheitsbedienstete	58	1.2	0.6-2.4	0.8	0.1-12.6	1.3	0.6-2.5
Landwirte (einschließlich spezialisierte Landwirte)	61	2.3	1.2-4.7	0.6	0.1-4.0	2.9	1.3-6.3
Land- und tierwirtschaftliche Arbeitskräfte	62	0.9	0.6-1.2	1.6	0.5-5.4	0.8	0.6-1.2
Forstarbeitskräfte	63	0.6	0.1-3.6	-	-	0.6	0.1-3.6
Aufsichtskräfte der Produktion und Allgemeine Vormänner	70	0.6	0.4-1.2	-	-	0.5	0.3-1.0
Bergleute, Steinbrecher, Tiefbohrer und verwandte Berufe	71	2.0	0.4-11.8	-	-	2.0	0.4-11.8
Hüttenwerker, Gießer, Härter und verwandte Berufe	72	2.3	0.7-7.2	-	-	2.3	0.7-7.2
Holzaufbereiter, Papierhersteller	73	1.0	0.2-4.4	-	-	0.8	0.2-3.9
Chemiewerker und verwandte Berufe	74	2.4	1.2-4.8	-	-	1.6	0.8-3.2
Spinner, Weber, Stricker, Färber und verwandte Berufe	75	0.7	0.4-1.5	-	-	0.7	0.4-1.5
Nahrungsmittel- und Getränkehersteller	77	1.6	0.98-2.6	-	-	1.4	0.8-2.3
Schneider, Damenschneiderinnen, Näher, Polsterer und verwandte Berufe	79	1.1	0.7-1.6	-	-	0.9	0.6-1.4
Schuhmacher, Lederwarenmacher	80	0.3	0.1-0.6	-	-	0.4	0.2-0.8
Möbeltischler und verwandte Berufe	81	0.6	0.4-0.97	0.3	0.1-0.9	0.6	0.4-1.0
Steinbearbeiter, Steinbildhauer	82	1.4	0.1-17.2	-	-	1.4	0.1-17.2
Grobschmiede, Werkzeugmacher, Werkzeugmaschinenbediener	83	0.9	0.6-1.3	1.8	0.5-6.7	0.8	0.5-1.2

Tabelle 5.2.18b: Odds Ratios (OR) und 95 % Konfidenzintervalle (95 % CI) für das Risiko der Entwicklung eines Lymphoms bzw. Hodgkin- oder Non-Hodgkin-Lymphoms in Abhängigkeit von bestimmten beruflichen Tätigkeiten (Fortsetzung)

Beruf	Zwei-stelliger ISCO-Schlüssel	Alle Lymphome		Hodgkin-Lymphome		Non-Hodgkin-Lymphome	
		OR	95 % CI	OR	95 % CI	OR	95 % CI
Maschinenschlosser, Maschinenmonteure und Präzisionsinstrumentenmacher (ausgenommen für elektrische Maschinen und Geräte)	84	1.0	0.8-1.3	1.3	0.6-2.7	1.0	0.8-1.3
Elektromechaniker, und verwandte Elektro- und Elektronikwerker	85	1.9	1.3-2.7	0.2	0.1-0.7	2.5	1.7-3.7
Rohrinstallateure, Schweißer, Blech- und Baumetallverformer und Metallbaumonteur	87	0.8	0.5-1.2	5.5	1.8-16.8	0.5	0.3-0.8
Glasverformer, Töpfer und verwandte Berufe	89	6.5	1.4-31.7	-	-	6.5	1.4-31.7
Gummi- und Kunststoffwarenmacher	90	1.3	0.6-2.9	6.5	0.7-58.4	0.8	0.3-2.1
Drucker und verwandte Berufe	92	1.6	0.9-2.8	-	-	2.4	1.3-4.4
Maler	93	0.9	0.5-1.8	1.2	0.1-32.3	0.9	0.5-1.8
Gütererzeugende und ähnliche Berufstätigkeiten, soweit nicht anderweitig klassifiziert	94	0.5	0.2-1.4	-	-	0.4	0.1-1.2
Maurer, Zimmerer und andere Bauarbeiter	95	2.5	1.7-3.6	6.3	2.2-18.5	2.2	1.5-3.2
Bediener von Materialbewegungsgeräten und ähnlichen Einrichtungen; Hafen- und Ladearbeiter	97	2.1	1.2-3.6	2.7	0.4-19.5	2.1	1.2-3.6
Transporteinrichtungsbediener	98	1.2	0.8-1.7	1.1	0.4-2.8	1.2	0.8-1.8

Soweit die Personenzahlen ausreichend waren, um überhaupt OR zu berechnen, zeigten sich die verminderten wie auch die erhöhten OR übereinstimmend sowohl bei den HL als auch bei den NHL. Einzige Ausnahme sind die Elektroberufe, bei denen einer erhöhten OR bei den NHL eine statistisch verminderte OR bei den HL, allerdings auf der Grundlage sehr geringer Fallzahlen, gegenüber steht.

Diese Befunde stehen zum Teil in Übereinstimmung, zum Teil aber auch im Gegensatz zu anderen Autoren. So wird in der Literatur bezüglich hämatopoetischen Krebsarten bei Lehrern eher eine Risikoerhöhung diskutiert (siehe z.B. Pukkala 1995, Baker et al. 1999) als eine

Risikoverminderung. Allerdings finden auch Costantini et al (2001) eine verminderte Odds Ratio für Non-Hodgkin-Lymphome (OR=0.7) und eventuell für Hodgkin-Lymphome (OR=0.9), die jedoch in beiden Auswertungen, möglicherweise aufgrund geringer Fallzahlen, nicht signifikant sind. Zu beachten ist, dass der zweistellige ISCO-Code für Lehrkräfte die gesamte Bandbreite möglicher Tätigkeiten umfasst von Hochschullehrern bis zu Erziehern im vorschulischen Bereich. Eine detailliertere Auswertung hinsichtlich dieser Untergruppen zeigt in der vorliegenden Studie jedoch keine sicherbaren Unterschiede. Die Interpretation eines erhöhten Risikos insbesondere bei Grundschullehrern aufgrund eines erhöhten Kontaktes mit infektiösen Erregern lässt sich daher möglicherweise in dieser Einfachheit nicht aufrecht erhalten.

Auch die vorliegende Beobachtung eines verminderten Risikos unter leitenden Angestellten stimmt nicht mit anderen Befunden überein, die eher auf ein erhöhtes Risiko hinweisen (siehe z.B. Pukkala 1995, Costantini et al. 2001). Allerdings ist hier zu beachten, dass diese Berufsgruppe außerordentlich heterogen ist, und in den verschiedenen Studien die Untergruppen mit recht unterschiedlicher Häufigkeit vertreten sein können. Falls diese mit unterschiedlichen Risiken verbunden sind, würde sich daraus die Inkonsistenz der Befunde erklären. Dies wird eventuell im Rahmen der geplanten Detailauswertungen aufklärbar sein. Die erhöhten Risiken bei Landwirten, Chemiewerkern, Elektroberufen und im Keramik- und Baubereich sind dagegen konsistent mit vorausgegangenen Beobachtungen bzw. Hypothesen aufgrund möglicher beteiligter Expositionen. Diese können allerdings recht vielfältiger Natur sein, so dass eine nähere Interpretation erst auf der Grundlage der expositionsbezogenen Auswertung möglich sein wird.

Ionisierende und nicht-ionisierende Strahlung

Eine gesonderte Bemerkung sei zu der Fragestellung einer mit einer beruflichen Exposition gegenüber ionisierenden bzw. nicht-ionisierenden Strahlung einhergehenden Lymphom-Risiko gemacht. Berufe, die mit erhöhten Strahlenexposition einhergehen, sind Röntgenassistentinnen (ISCO-Schlüssel 07700), medizinisch-technische Assistenten (ISCO-Schlüssel 05430) und Zahnärzte (ISCO-Schlüssel 06300). Eine spezifische Auswertung dieser fünfstellig verschlüsselten Berufsgruppen ergibt bei 17 exponierten Lymphomfällen und 15 exponierten Vergleichspersonen eine Odds Ratio von OR=1.0 (95% CI: 0.4-2.3). Im Prinzip gehören Bedienstete kerntechnischer Anlagen ebenfalls zu dieser Gruppe, doch sind diese im Rahmen selbst der fünfstelligen ISCO-Codierung nicht identifizierbar. Bei der Fragestellung einer beruflichen Exposition gegenüber ionisierender Strahlung gilt daher in besonderem

Maße, dass zuverlässige Aussagen erst auf der Ebene der spezifischen Expositionsabschätzungen für die einzelnen Arbeitsperioden getroffen werden können.

Bezüglich möglicher Effekte einer Exposition gegenüber nicht-ionisierender Strahlen können Tätigkeiten, die sich vorwiegend im Außenbereich unter Exposition gegenüber Sonnenlicht abspielen, als Indikatorberufe herangezogen werden. Dies sind im wesentlichen Bauberufe und Tätigkeiten in der Landwirtschaft. In der vorliegenden Auswertung zeigen beide Berufsgruppen signifikant erhöhte Odds Ratios (siehe Tabelle 5.2.18b). Es wäre jedoch voreilig, daraus den Schluss auf schädliche Effekte einer erhöhten Sonnenlichtexposition zu ziehen, da diese Exposition eine unter vielen weiteren Expositionen darstellt, deren Effekt für eine strahlenexpositions-bezogene Auswertung zu kontrollieren wäre (in der Landwirtschaft z.B. Exposition gegenüber Pestiziden, in den Bauberufen Expositionen gegenüber Lösungsmittel, mineralischen Stäuben einschließlich Asbest, zum Teil polyzyklische Kohlenwasserstoffe). Auch hier muss daher die expositionsbezogene Auswertung abgewartet werden.

5.3 Erste Ergebnisse zu Genvarianten und Lymphomen

Genetische Variabilität auf der Ebene der Cytokin Gene wurde in zahlreichen neueren Publikationen mit einer Vielzahl von Krankheiten und krankheitsrelevanten Phänotypen korreliert. Schon kleine Veränderungen in der Expression dieser Gene scheinen sich phänotypisch auszuwirken, so dass für Genvarianten, die mit einer veränderten Expression korrelieren, eine besondere Bedeutung für die Lymphomagenese postuliert werden kann. Im Rahmen des Lymphomprojekts wurden eine Reihe von Genotypisierungsassays für die Bestimmung der Verteilung von Genvarianten in Fällen und Vergleichspersonen etabliert. Erste Ergebnisse zu der Allel-Verteilung bestimmter Cytokin-Polymorphismen in einer Gruppe von 240 NHL Fällen und ebenso vielen Kontrollen werden nachfolgend dargestellt.

Tabelle 5.3.a: Häufigkeit von Genotypen bestimmter Polymorphismen in Cytokin Genen bei Fällen und Vergleichspersonen

Gen und Polymorphismus	Genotyp	Fälle		Vergleichspersonen	
		Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Interleukin-1Alpha –889 C/T	CC	119	50.2	126	53.2
	CT	111	46.8	94	39.7
	TT	7	3.0	17	7.2
Interleukin-1Beta –31 C/T	TT	92	38.8	100	42.2
	TC	115	48.5	120	50.6
	CC	30	12.7	17	7.2
Interleukin-4 –589 C/T	CC	181	78.0	187	81.0
	CT	47	20.3	43	18.6
	TT	4	1.7	1	0.4
Interleukin-6 –174 G/C	GG	79	33.5	76	32.2
	GC	118	50.0	111	47.0
	CC	39	16.5	49	20.8
Interleukin-10 –1082 G/A	GG	64	27.8	47	20.6
	GA	93	40.4	104	45.6
	AA	73	31.7	77	33.8
Interleukin-10– 819 C/T	CC	147	62.3	143	60.6
	CT	76	32.2	81	34.3
	TT	13	5.5	12	5.1
Interleukin-12p40 +1188 3'UTR A/C	AA	142	60.4	162	70.1
	AC	78	33.2	55	23.8
	CC	15	6.4	14	6.1
Interleukin-18 –137 G/C	GG	129	54.4	134	57.0
	GC	89	37.6	88	37.5
	CC	19	8.0	13	5.5
Tumor Necrosis Factor -307 G/A	GG	162	68.4	176	74.3
	GA	66	27.9	55	23.2
	AA	9	3.8	6	2.5
Interferon-Gamma	(12/12 CA)	49	20.9	49	20.9
	(12/x CA)	126	53.6	121	51.7
	(without 12 repeats)	60	25.5	64	27.4
CD14 –159 C/T	TT	48	20.6	41	18.0
	TC	123	52.8	111	48.7
	CC	62	26.6	76	33.3

Bereits in dieser ersten Auswertung etwa der Hälfte der NHL-Fälle und der entsprechenden Vergleichspersonen deuten sich einige interessante Tendenzen im Hinblick auf eine

Assoziation genetischer Polymorphismen in Kandidatengenomen mit dem Lymphom-Risiko an. Es zeigen sich Hinweise auf eine Krankheitsrelevanz funktioneller Polymorphismen in IL1A, IL1B, und IL12. Homozygote Träger des T-Allels im Promoter von IL1A scheinen weniger häufig in der Gruppe der Lymphompatienten vorzukommen, während homozygote Träger des C-Allels im Promoter von IL1B seltener unter den Vergleichspersonen zu finden sind. Träger des C-Allels (Genotypen CC und CA) im 3' untranslatierten Bereich (UTR) von IL12 scheinen ein erhöhtes Risiko für NHL zu besitzen (OR=1.59 95%CI 1.07-2.34) (Daten nicht gezeigt). Dieses Ergebnis erscheint sehr interessant, weil das A-Allel mit einer erhöhten Expression von IL12 assoziiert wurde (Morahan et al. 2001) und dementsprechend für das C-Allel ein negativer Effekt auf die für die Tumorbabwehr so wichtige zelluläre Immunantwort (Th1-Arm des Immunsystems) postuliert werden kann. Der Promoter-Polymorphismus in IL1B (-31 C/T) bzw. der mit diesem in Linkage Disequilibrium stehende Polymorphismus an Position -511, wurde auch bereits mehrfach mit einem erhöhten Risiko für Krebskrankheiten assoziiert (El-Omar et al. 2000, El-Omar et al. 2001, El-Omar et al. 2003). Auch bei Lymphompatienten scheint der CC-Genotyp häufiger vorzukommen. Weitere Genotypisierungen der restlichen Proben bezüglich der hier aufgeführten und weiterer Polymorphismen werden sich anschließen.

Tabelle 5.2.18b: Odds Ratios (OR) und 95 % Konfidenzintervalle (95 % CI) für das Risiko der Entwicklung eines Non-Hodgkin-Lymphoms in Abhängigkeit von bestimmten Polymorphismen in Cytokin Genen

Gen und Polymorphismus	Genotyp			
		OR	95% CI	p-Wert
Interleukin-1Alpha -889	CC	1	-	-
	CT	1.23	0.85-1.78	0.28
	TT	0.46	0.19-1.13	0.09
Interleukin-1Beta -31	TT	1	-	-
	TC	1.03	0.70-1.51	0.87
	CC	2.04	1.00-4.17	0.05
IL4 -589 C/T	CC	1	-	-
	CT	1.18	0.73-1.89	0.50
	TT	4.14	0.46-37.1	0.20
IL6 -174 G/C	GG	1		
	GC	1.03	0.70-1.53	0.88
	CC	0.75	0.45-1.26	0.28
IL10 -1082 G/A	GG	1		
	GA	0.70	0.44-1.11	0.13
	AA	0.76	0.49-1.21	0.25

Tabelle 5.2.18b: Odds Ratios (OR) und 95 % Konfidenzintervalle (95 % CI) für das Risiko der Entwicklung eines Non-Hodgkin-Lymphoms in Abhängigkeit von bestimmten Polymorphismen in Cytokin Genen (Fortsetzung)

Gen und Polymorphismus	Genotyp			
		OR	95% CI	p-Wert
IL10 – 819 C/T	CC	1		
	CT	0.92	0.63-1.34	0.66
	TT	1.05	0.46-2.42	0.91
IL12p40 +1188 3'UTR A/C	AA	1		
	AC	1.69*	1.10-2.58	0.02
	CC	1.24	0.59-2.60	0.57
IL18 –137 G/C	GG	1		
	GC	1.09	0.73-1.62	0.69
	CC	1.50	0.73-3.07	0.27
TNF-307 G/A	GG	1		
	GA	1.30	0.85-1.97	0.22
	AA	1.67	0.54-5.11	0.37
IFNG	(12/12 CA)	1		
	(12/x CA)	1.05	0.67-1.64	0.85
	(without 12 repeats)	0.97	0.57-1.66	0.91
CD14 –159 C/T	TT	1		
	TC	1.12	0.70-1.79	0.65
	CC	0.80	0.48-1.33	0.39

Diskussion und Ausblick

Als die vorliegende Studie im Jahr 1998 konzipiert wurde, war zunächst eine Teilnehmerzahl von etwa 350 Fall-Kontrollpaaren angestrebt worden. Bei ihrem Abschluss im Frühjahr 2003 umfasst sie tatsächlich 700 Paare. Sie gehört damit zu den größeren bisher in Deutschland durchgeführten Fall-Kontrollstudien und ist unseres Wissens das hierzulande bisher größte Vorhaben zur Ätiologie von Lymphomen, das für die überwiegende Zahl der Teilnehmer auch biologische Proben zur Verfügung hat.

Die hohe Teilnehmerzahl konnte erreicht werden durch gute Zusammenarbeit mit einer thematisch ähnlich orientierten Gruppe (München), durch Zusatzfinanzierung im Rahmen des europäischen Vorhabens (für Einzelheiten siehe unten) seitens der Europäischen Gemeinschaft (Bielefeld) und durch effiziente Nutzung der zur Verfügung stehenden Mittel.

Auch wenn die Auswertung hinsichtlich der Subentitäten von Lymphomen oder von Details bestimmter Risikofaktoren (z.B. Strahlung, immunologisch-bedingte Vorerkrankungen,

Viren, Berufe) auf nationaler Ebene rasch an fallzahlbedingte Grenzen stoßen, und sich die Einbettung des Projektes in ein europäisches bzw. mittlerweile internationales Vorhaben für die Vertiefung der Datenanalyse von unschätzbarem Vorteil erweist, konnten bereits auf der nationalen Ebene viele z.T. hochinteressante Ergebnisse erzielt werden. Diese seien im folgenden zusammenfassend dargestellt und beurteilt.

6.1 Ergebnisse des Vorhabens

Strahlung

Ein unerwartetes Ergebnis hat die Auswertung hinsichtlich sowohl ionisierender als auch nicht-ionisierender Strahlung zutage gefördert. Bei diagnostischen Röntgenstrahlen finden sich für unterschiedliche Zielorgane bzw. –organbereiche und unterschiedlich Lymphomentitäten (einschließlich multiples Myelom, für das ein erhöhtes Risiko unter ionisierender Strahlung bekannt ist) verminderte OR, die auch bei Adjustierung auf Bildung (als Proxy für den Sozialstatus) erhalten bleiben. Bei der getrennten Auswertung der einzelnen Studienregionen fällt allerdings auf, dass sich die gefundenen Effekte nicht konsistent über alle Studienregionen zeigen. Ähnliches wird auch bei der Stratifizierung bezüglich der Zugehörigkeit zu unterschiedlichen Bildungsschichten deutlich. Eine detailliertere Analyse der Daten ist für die weitere Interpretation dieses Befundes unerlässlich. Auch für Expositionen gegenüber UV-Strahlung im Rahmen der Nutzung von Sonnenbänken treten z.T. verminderte OR auf.

Wie in Kapitel 2.3.9 ausgeführt, wird für NHL – bis auf MM – nicht von einem strahlenbedingt erhöhten Risiko ausgegangen. Eine Verminderung des Risikos wurde indessen bisher ebenfalls nicht beobachtet, oder es wurde nicht in Betracht gezogen. Traten verminderte OR auf, wie z.B. in Ehemann et al. (2000) mit $OR = 0.9$ (95% - Konfidenzintervall = 0.7 – 1.1), wurde dies als nicht vorhandene Risikoerhöhung interpretiert und offensichtlich nicht als Hinweis auf die Möglichkeit einer Risikoverminderung. Übrigens liegen auch experimentelle Untersuchungen vor, die eine Risikoverminderung bei niedrigen Dosen nicht völlig ausschließen (siehe z.B. Mitchel et al. 2003).

Es muss betont werden, dass es sich bei den Befunden der vorliegenden Studie um vorläufige Ergebnisse handelt. Vertiefende Analysen der deutschen Studie als auch die Auswertung der Fragestellung im Rahmen des europäischen Projektes müssen zeigen, ob sich der Befund erhärten lässt.

Immunologische Hypothesen

Entgegen den eingangs berichteten Ergebnissen konnte in der deutschen Studie kein durch Bluttransfusionen erhöhtes Risiko festgestellt werden. Auch Indikatoren für eine geringere Auseinandersetzung mit infektiösen Erregern in der Kindheit zeigten keine Auffälligkeiten: weder der Status als Einzelkind oder ältestes Geschwisterteil, noch die Zahl der in der Familie aufgewachsenen Kinder zeigten erhöhte oder verminderte OR.

Immunsuppression durch Medikamente oder indiziert durch eine vorausgegangene Organtransplantation sowie Immunschwächekrankheiten in der medizinischen Vorgeschichte konnten wegen jeweils zu geringer Fallzahlen auf nationaler Ebene nicht ausgewertet werden.

Berichtete durchgemachte Kinderkrankheiten, erfolgte Impfungen sowie bestimmte berichtete ärztlich diagnostizierte Allergien und häufige Darminfekte erwiesen sich jedoch als assoziiert mit Lymphomen.

Bei einigen Kinderkrankheiten deuten die Daten auf ein vermindertes Lymphom-Risiko hin. Dazu gehören Masern und Keuchhusten sowie möglicherweise Mumps. Statistisch signifikant erhöhte OR wurden in keinem Fall beobachtet, erstaunlicherweise auch nicht bei dem EBV-verursachten Pfeifferschen Drüsenfieber, bei dem nur eine schwache, nicht-signifikante Risikoerhöhung für NHL auftrat.

Verminderte OR traten ebenfalls unter Personen auf, die von einer vergleichsweise größeren Zahl von durchgemachten Impfungen gegen bestimmte Infektionskrankheiten berichteten. Bei der spezifischen Auswertung ergab sich für Tetanusimpfungen im besonderen eine inverse Assoziation. Bei der Tuberkulose-Impfung zeigte sich dagegen eine Risikoerhöhung.

Bei den Allergien zeigte sich eine deutlich Verminderung der OR bei Vorerkrankung an Heuschnupfen für das HL sowie bei allergischem Asthma mit NHL. Dies ist konsistent mit Beobachtungen bei vielen soliden Tumoren sowie auch z.B. von Holly et al. bezüglich Lymphomen, widerspricht jedoch der Hypothese, dass diese Allergien aufgrund ihrer Pathomechanismen spezifisch bei den das Immunsystem betreffenden Lymphomen umgekehrt, d.h. risikoerhöhend, wirken könnten.

Die Häufigkeit von Erkältungskrankheiten mit oder ohne Fieber erwies sich dagegen nicht als konsistent mit dem Lymphom-Risiko assoziiert. Insbesondere die Hypothese einer *inversen* Beziehung zwischen der Häufigkeit von Erkältungskrankheiten und einem späteren Lymphom-Risiko bestätigte sich nicht. Die Daten weisen umgekehrt darauf hin, dass, wenn überhaupt, dann eher eine positive Beziehung bestehen könnte: bei NHL sind die OR für häufige Infekte erhöht und in einer Kategorie nur knapp nicht signifikant. Konsistent mit dieser Tendenz könnte der Befund sein, dass eine Tonsillektomie in früher Kindheit mit einer

signifikant erhöhten OR für NHL einher geht. Mit fortschreitendem Lebensalter scheint dann das Risiko zurückzugehen.

Einzig die berichtete Häufigkeit von Durchfallerkrankungen als Indikator für Darminfektionen zeigte eine deutlich *verminderte* OR. Auch hierzu können die Resultate zu durchgemachten Operationen als konsistent angesehen werden: Appendektomien in der Kindheit zeigten eine verminderte OR für NHL (jedoch nicht für HL). Wie bei den Tonsillektomien, ist auch hier ist der Effekt für das Erwachsenenalter nicht zu beobachten.

Hypothesen zu infektiösen Agenzien

Daten des Fragebogens: Die Indikatorfrage für Infektionen mit EBV, nach dem Pfeifferschen Drüsenfieber, zeigte eine schwache, nicht signifikante, Risikoerhöhung für NHL. Bei HL scheint der Befund völlig unauffällig. Die direkten Fragen nach vorausgegangenen Hepatitis-Infektionen (HAV, HBV, HCV) zeigten nur für HBV-Infektionen leicht erhöhte Risiken für NHL, die jedoch nicht statistisch signifikant waren. Desgleichen waren die allgemeineren Indikatorfragen für die Möglichkeit viraler Infektionen, nämlich Häufigkeit von Bluttransfusionen, Drogenkonsum und Tätowierungen, jeweils unauffällig.

Laboruntersuchungen: Die bis jetzt einzige abgeschlossene Laboruntersuchung betraf HCV und zeigte eine außerordentlich niedrige Inzidenz in der deutschen Bevölkerung, so dass nur sieben Erkrankungsfälle und vier Vergleichspersonen positive serologische Befunde aufwiesen. Die daraus resultierende erhöhte Odds Ratio ist statistisch nicht sicherbar. Befunde aus anderen Ländern stützen indessen diesen Hinweis auf eine positive Assoziation zwischen HCV und Lymphomen, so dass dies als eines der wesentlichen Resultate dieses Vorhabens angesehen werden kann. Experimentelle Untersuchungen zu EBV, HHV6 und HHV8 sowie SV40 und Helicobacter Pylori sind derzeit im Gange, aber noch nicht abgeschlossen.

Hypothesen zu genetischen Faktoren

Daten des Fragebogens: Hypothesen zu Assoziationen von Autoimmunkrankheiten, Diabetes oder Übergewicht mit Lymphomen konnten aufgrund der auf nationalen Ebene zu geringen Fallzahlen (Autoimmunkrankheiten) noch nicht ausgewertet werden bzw. führten zu unauffälligen Resultaten (Diabetes, Übergewicht).

Experimentelle Untersuchungen: Die ersten Zwischenergebnisse deuteten darauf hin, dass wohl tatsächlich Assoziationen zwischen Polymorphismen in für die Immunregulation relevanten Genen mit dem Lymphom-Risiko bestehen (Interleukin 1A und Interleukin 1B sowie Interleukin 12). Diese Befunde können sowohl anhand des deutschen als auch des internationalen Datenmaterials überprüft werden. Weitere Gene bzw. Polymorphismen sind

derzeit in Arbeit. Ergebnisse können bei weiterer Finanzierung des Vorhabens in einigen Monaten erwartet werden.

Hypothesen zur beruflichen Vorgeschichte

Eine erste Auswertung der Ergebnisse ergab Hinweise auf verminderte Odds Ratio bei Büroberufen und Lehrern sowie erhöhte Odds Ratio bei Chemikararbeitern sowie Personen, die in der Landwirtschaft und im Baubereich beschäftigt sind. Die verminderte Odds Ratio für Lehrer steht im Widerspruch zu Befunden, die ein erhöhtes relatives Risiko fanden und dahingehend interpretiert wurden, dass diese berufliche Tätigkeit zu erhöhten Expositionen gegenüber infektiösen Agenzien und damit zu einem erhöhten Lymphom-Risiko führen könnten. Die erhöhte Odds Ratio bei Chemikararbeitern ist dagegen konsistent mit anderen Beobachtungen und lässt sich auf der Grundlage der vielfältigen Möglichkeiten von Expositionen gegen möglichen Karzinogenen, z.B. Lösungsmitteln, interpretieren. Desgleichen sind berufliche Tätigkeiten in der Elektroindustrie und Bauberufen bekannt für Expositionen gegenüber Stäuben, darunter Asbeststaub, bei denen eine Assoziation mit Lymphomen vermutet wird. Berufliche Expositionen gegenüber ionisierender und nicht-ionisierender Strahlung ließ bei diesen vorläufigen Auswertungen indessen keine veränderte Odds Ratio erkennen. Vertiefende Auswertungen, die insbesondere die spezifischen stofflichen Expositionen betreffen, sind derzeit in Vorbereitung und bedürfen ebenfalls noch einiger Monate Arbeit (siehe hierzu unten).

Hypothesen zu sonstigen Expositionen

Die Hypothesen zu positiven Assoziationen eines privaten Gebrauches von Pestiziden und Lösungsmitteln konnten nicht bestätigt werden. Dagegen zeigte sich bei Haarfärbemitteln bei zahlreicher Anwendung und einer spezifischen Haarfarbe (schwarz) eine deutliche positive Assoziation mit Lymphomen.

6.2 Die internationalen Kooperationen EPILYMPH und INTERLYMPH

Bereits parallel zu den Planungen der deutschen Lymphomstudie wurde eine Initiative ergriffen, die verschiedenen auf nationaler Ebene laufenden Aktivitäten auf europäischer Ebene zusammenzuführen und auf die Grundlage eines gemeinsamen Studienprotokolls zu stellen. Hintergrund dieser Anstrengungen war die bereits mehrfach erwähnte Tatsache, dass die vielfältigen Subentitäten von Lymphomen auf klinischer Ebene recht unterschiedliche Verhaltensweisen aufweisen, die Pathomechanismen dem gemäß möglicherweise unterschiedlich sind, und diesen wiederum eventuell unterschiedliche Ätiologien zugrunde

liegen. Da die meisten dieser Subentitäten eher selten sind, erschien es auf nationaler Ebene völlig ausgeschlossen, diese Problematik mit den üblichen Studiengrößen von einigen 100 Fällen und Kontrollen beizukommen.

Das gemeinsame Studienprotokoll für die europäische Kooperation, die sich schließlich den Namen EPILYMPH gab, wurde in den Jahren 1998/99 ausgearbeitet und beruht auf dem wenige Jahre zuvor international vereinbarten Standard der Realklassifikation bzw. seiner Weiterentwicklung, der WHO-Klassifikation.

Im Jahr 2001 wurde schließlich auf Initiative des National Cancer Institutes der USA ein internationales Treffen der Wissenschaftlergruppen organisiert, die zur Zeit gerade Studien zur Ätiologie von Lymphomen durchführen bzw. kürzlich abgeschlossen haben, mit dem Ziel, auf der Grundlage weltweiter Kooperationen mit sehr großen Fallzahlen bisher erzielte Beobachtungen zu verifizieren sowie neuartige Fragestellungen anzugehen. Dieser Kooperation wurde das Akronym „INTERLYMPH“ gegeben.

Mit diesen Kooperationen und den dahinter stehenden riesigen Datenbeständen und Sammlungen biologischer Materialien ist eine Plattform mit einem in diesem Bereich bisher nicht erreichten Potential für die weitere Erforschung der Ätiologie von Lymphomen entstanden. Im Folgenden sollen im Hinblick auf eine angemessene Einordnung der hier beschriebenen Resultate und die Möglichkeiten ihrer Überprüfung bzw. Vertiefung in einem erweiterten Rahmen die derzeit laufenden bzw. geplanten Arbeiten in diesen beiden Kooperationen skizziert werden.

EPILYMPH

EPILYMPH wird koordiniert vom Internationalen Krebsforschungszentrum (IARC) in Lyon und umfasste bei seiner Konstituierung die fünf Länder Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien sowie als außereuropäisches Land Israel. Im Rahmen einer EU-Zusatzfinanzierung (siehe unten) kamen im Jahr 2001 die Länder Finnland, Irland, Tschechien hinzu.

EPILYMPH stellte in den Jahren seit seiner Konstituierung drei Anträge auf Finanzierung von Teilprojekten bei der Europäischen Gemeinschaft, die alle erfolgreich waren.

Das erste Teilprojekt hatte die Beziehung zwischen viralen Infektionen und Lymphomen zum Gegenstand. Die Analytik wurde auf verschiedene Zentren bzw. Kooperationspartner, entsprechend ihrer Kompetenz auf dem jeweiligen Gebiet, verteilt. EBV wurde und wird schwerpunktmäßig in Amsterdam (Prof. C. Meijer) bearbeitet, HCV in Heidelberg (Studienleitung in Zusammenarbeit mit der Angewandten Tumorstudiologie des DKFZ (Prof.

Dr. H. zur Hausen, Dr. M. Ott), sowie der Universität Heidelberg (Dr. Kalinowski), HHV6 und HHV8 in Washington (Dr. D. Withby, NCI), Helicobacter Pylori in Aberdeen (Dr. El-Omar).

Da die Verfahren zum Teil sehr aufwendig sind, insbesondere aber die meisten der EPILYMPH Teilstudien erst im Sommer 2003 abgeschlossen werden, handelt es sich bei diesen Untersuchungen um laufende Projekte, von denen bisher allenfalls Zwischenergebnisse vorliegen.

Da es sich bei der finanziellen Unterstützung durch die Europäische Gemeinschaft stets nur um Teilfinanzierungen handelt, wird die in Heidelberg schwerpunktmäßig angesiedelte HCV-Analytik auf der Grundlage einer Mischfinanzierung betrieben. Die die Koordination durchführenden Mitarbeiterinnen sowie ein Teil der Materialkosten für die deutschen Proben sind vom BfS finanziert, ein Teil der Materialkosten für die europäischen Proben aus Mitteln der Europäischen Gemeinschaft und der verbleibende Rest aus Mitteln des DKFZ.

Im Rahmen dieser Virusfragestellung, aber außerhalb der Förderung durch die Europäische Gemeinschaft, wird außerdem, zunächst anhand der Proben der deutschen Studie, von einer Gruppe des Forschungsschwerpunktes Angewandte Tumorstudiologie des DKFZ (Dr. M. Pawlita) mit einem neuartigen Verfahren überprüft, ob das Affenvirus SV40 bei der Ätiologie von Lymphomen eine Rolle spielt. SV40 kontaminierte bekanntermaßen in den 1950er und 1960er Jahren den Polioimpfstoff und ist seither wiederholt in Diskussion als mögliches ätiologisches Agens für verschiedene Krebsarten.

Der zweite von der Europäischen Gemeinschaft geförderte Bereich betrifft die internationale Abstimmung der Expositionsabschätzung für den beruflichen Bereich. Hier wird in bisher einmaliger Weise durch für alle beteiligten Länder verbindliche Verschlüsselungsregeln und regelmäßig durchgeführte mehrtägige Trainingskurse angestrebt, eine einheitliche Datengrundlage für Expositionen am Arbeitsplatz zu schaffen. Da diese Förderung zum Ende des Jahres 2002 ausgelaufen ist, wurde ein noch erforderliches letztes Treffen für die internationalen Abstimmungen mit Förderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft im Juni 2003 in Heidelberg durchgeführt.

Um die professionelle Bearbeitung dieses Aspektes der deutschen Studie sicherzustellen, wurde gleich zu Beginn des Vorhabens eine Zusammenarbeit mit dem Institut für Arbeitsmedizin in Frankfurt (Professor Dr. Gine Elsner) aufgenommen. Mitarbeiter dieses Institutes vertreten die deutsche Studie im Berufsteil von EPILYMPH. Dieser Sachverhalt ist der Hintergrund dafür, dass in diesem Bericht zunächst nur ein Überblick über relevante

Berufsgruppen gegeben werden kann. Die Expositionsabschätzungen sind im Rahmen der europäischen Kooperation noch in Arbeit und stehen für eine Detailanalyse erst in einigen Monaten zur Verfügung.

Die dritte Förderung durch die Europäische Gemeinschaft beinhaltet die Unterstützung weiterer Zentren zur Rekrutierung von Fällen und Vergleichspersonen im Hinblick auf eine zahlenmäßige Verbreiterung des Vorhabens. In diesem Zuge konnten die oben erwähnten Studiengruppen in Finnland, Irland und Tschechien neu etabliert und die bis dahin bestehenden Studien ausgeweitet werden (in Deutschland z.B. auf die im Jahr 2002 daraufhin neu eingerichtete Studienregion Bielefeld). Diese Förderung endete mit Ende des Jahres 2002.

Auf dieser Grundlage wird geschätzt, dass EPILYMPH bei Rekrutierungsende etwa 3000 Fall-Kontrollpaare umfassen wird. Als Endpunkt für die Rekrutierung wurde Ende Juni 2003 festgesetzt. Bei den angegebenen Fallzahlen muss allerdings hinzugefügt werden, dass das gemeinsame Studienprotokoll zulässt, entweder bevölkerungsbezogene oder krankenhausbezogene Vergleichspersonen zu rekrutieren. Lediglich Deutschland und Italien haben sich für eine bevölkerungsbezogene Rekrutierung von Vergleichspersonen entschieden.

EPILYMPH hat weiterhin eine Pathologie-Arbeitsgruppe, in der jedes Land mit einem anerkannten Vertreter der Lymphomdiagnostik (Deutschland: Prof. Dr. H.-K. Müller-Hermelink) vertreten ist. Ziel dieser Arbeitsgruppe ist es, sich anhand ausgewählter Stichproben von Erkrankungsfällen sich der Einheitlichkeit der Diagnostik zu versichern.

Schließlich nehmen die Vorbereitungen für die molekulargenetischen Untersuchungen an den biologischen Proben einen breiten Raum ein. Das IARC hat als koordinierendes Zentrum die Ressourcen für eine Probenbank zur Verfügung gestellt, in die die jeweiligen Länder bei Bedarf ihre Proben einbringen können. Da die Ressourcen des DKFZ für die deutsche Studie ausreichend sind, wurde dieses Angebot von deutscher Seite nicht in Anspruch genommen.

Aufgrund der in dem Bericht mehrfach erwähnten spezifischen Interessenlage der deutschen Studienleitung mit Schwerpunkten bei immunologischen und viralen Faktoren wurde im Hinblick auf die molekulargenetische Auswertung der EPILYMPH Proben in Heidelberg ein „ImmunoChip“ entwickelt, mit dem die molekulargenetischen Untersuchungen mit immunologischen Fragestellungen schwerpunktmäßig in Heidelberg durchgeführt werden können (siehe unten).

Die Fragestellung eines möglichen Zusammenhanges zwischen Expositionen gegenüber natürlicher UV-Strahlung (Sonnenlicht) und Lymphomen wird schwerpunktmäßig von der israelischen Gruppe bearbeitet. Mit ihr hat die deutsche Studienleitung eine intensive Kooperation vereinbart, in deren Rahmen die für die Fragestellung relevanten molekulargenetischen Aspekte in enger Abstimmung bearbeitet werden sollen.

INTERLYMPH

Angesichts der weltweiten Einladung zu dieser Zusammenarbeit und der unterschiedlichen Interessengebiete an INTERLYMPH beteiligten Gruppen zeichnet sich für die noch in Entwicklung befindlichen Strukturen eine breitere Anordnung der Fragestellungen ab. In INTERLYMPH wird auch der Zusammenhang zwischen Ernährung und Lymphomen bearbeitet werden, der in EPILYMPH ausgeklammert blieb. Die Heidelberger Studiengruppe wird hier wegen ihrer führenden Beteiligung bei der Auswertung der Lymphomdaten in der großen europäischen Studie zu Ernährung und Krebs EPIC eine Rolle spielen.

Ein zentrales Thema werden auch bei INTERLYMPH die molekulargenetischen Untersuchungen an den verfügbaren biologischen Proben darstellen. Aufgrund der bereits geleisteten Vorarbeiten gelang es der Heidelberger Gruppe, eine der beiden Koordinatorinnen (Dr. A. Nieters) für diesen Bereich zu stellen. Mit der unten näher beschriebenen Zusammenarbeit mit einer Technologieentwicklungs-Gruppe am DKFZ ist es damit gelungen, in diesem Bereich internationale Akzeptanz zu erzielen. Dies dürfte für die weiteren molekulargenetischen Auswertungen der Lymphomdaten und Proben von erheblicher Bedeutung sein.

6.3 Kooperation mit dem Kompetenznetz Maligne Lymphome

Die bereits vor einigen Jahren aufgenommene Zusammenarbeit mit dem in Köln (Prof. Dr. V. Diehl) koordinierten Kompetenznetz Maligne Lymphome hat im Frühjahr dieses Jahres dazu geführt, dass EPILYMPH und EPIC-Lymphome als epidemiologische Komponenten in einen Antrag für ein „Network of Excellence“ im Rahmen der Antragsverfahren zum 6. EU Rahmenprogramm aufgenommen wurden. Diese klinikorientierte Kooperation könnte molekulargenetische Fragestellungen zum Gegenstand haben, die praktische Implikationen im Sinne prognostischer Faktoren oder unter pharmakogenetischen Aspekten bei der Therapie haben können. Da sich die Begutachtung dieser Anträge verzögert, ist mit einem Ergebnis erst im Herbst zu rechnen. Unabhängig von diesem Antrag (Akronym „EPCOL“) ist davon auszugehen, dass die an prognostischen Faktoren bzw. Pharmakogenetik interessierten

Gruppen einschließlich der Heidelberger epidemiologischen Gruppe verstärkt zusammenarbeiten werden.

6.4 Kooperation mit dem Institut für Arbeitsmedizin, Frankfurt

Das Konzept der Erfassung von Expositionen gegenüber krebserzeugenden Stoffen am Arbeitsplatz besteht darin, durch eine möglichst genaue Arbeitsanamnese im Rahmen des Berufsteils des Fragebogens die Voraussetzungen für eine quantifizierbare Expositionsabschätzung zu schaffen. Die Expositionsabschätzung selbst erfordert erhebliches arbeitsmedizinisches Fachwissen, so dass im Hinblick auf eine hohe Qualität dieses Aspektes der Studie eine Zusammenarbeit mit einem arbeitsmedizinischen Institut eingegangen wurde (siehe oben, Kapitel 4.1.1). Hierzu wurde der Berufsteil der Fragebögen sofort nach Eingang der Bögen in der Studienzentrale kopiert und zur Durchsicht, Berufs- und Branchenverschlüsselung nach Frankfurt geschickt. Ziel der zeitlichen Nähe dieser Weiterleitung ist es, der Frankfurter Mitarbeiterin gegebenenfalls Rückfragen bei den Interviewern bzw. notfalls auch den Probanden direkt in zeitlicher Nähe zum Interview zu ermöglichen.

Die genannte quantitative Expositionsabschätzung wird als Bestandteil der von der EU geförderten Berufskomponente von EPILYMPH durchgeführt. Innerhalb dieses Vorhabens konstituierte sich eine Expertengruppe von Arbeitsmedizinern aus den beteiligten Ländern, die gemeinsame Kodierungsregeln vereinbarten und niederschrieben sowie in wiederholten mehrtägigen Sitzungen spezielle Themen behandelten sowie Kodierungsregeln durchführten.

Diese Kodierungen sind sehr aufwendig und nehmen nach Abschluss der Rekrutierungsphase noch mehrere Monate Zeit in Anspruch. Auswertungen auf der Grundlage dieser Daten können daher erst in der zweiten Jahreshälfte durchgeführt werden.

Schwerpunkte der Arbeit dieser Gruppe waren aufgrund der Komplexität der Expositionsbeurteilung Expositionen gegenüber Pestiziden und Lösungsmitteln.

Parallel zu der Auswertung der Fragebogendaten werden in den Blutproben einer Stichprobe von Probanden ausgewählte Lösungsmittel experimentell bestimmt. Die Ergebnisse können bei ausreichender Größe der Stichprobe direkt zur Berechnung einer Odds ratio verwendet werden, als auch in Beziehung gesetzt werden zu den Fragebogenangaben der betreffenden Probanden.

6.5 Kooperation mit der Abteilung Funktionelle Genomforschung des DKFZ

Angesichts der raschen technologischen Entwicklung im Bereich der Genomforschung können experimentelle Einheiten, die innerhalb einer epidemiologischen Abteilung molekulargenetische Untersuchungen durchführen, nur dann mit der allgemeinen Entwicklung Schritt halten und kompetitiv bleiben, wenn sie im Verbund mit Technologieentwicklern stehen. Die diese Studie durchführende Arbeitsgruppe ging daher von Beginn der experimentellen Aktivitäten an eine enge Kooperation mit der Abteilung Funktionelle Genomforschung des Deutschen Krebsforschungszentrums ein und beteiligte sich ihrerseits an einem Technologieentwicklungsprojekt, von dem in Zukunft wiederum die Studie profitieren wird.

Ziel dieses Projektes ist die Entwicklung einer Hochdurchsatz-Technologie für Genotypisierung auf der Basis von DNA-Oligonucleotid-Microarrays. Der hierbei verfolgte Ansatz erscheint in besonderem Maße für die zahlreichen epidemiologischen Studien geeignet, in denen relativ viele Genotypen (Größenordnung 100) bestimmt werden sollen im Rahmen von epidemiologischen Studien mit einer begrenzten Zahl von Studienteilnehmern (einige Hundert bis einige wenige Tausend).

Im Hinblick auf das vorliegende Lymphomprojekt konzentriert sich die gegenwärtige Entwicklung auf einen Immungenetikchip, der sowohl für die deutsche Studie als auch für EPILYMPH verwendet werden kann. Eine erste Version des Chip wurde im Frühjahr 2003 fertiggestellt und kann in der 2. Jahreshälfte in der Routine erprobt werden. Eine Veröffentlichung über das Vorhaben befindet sich in Vorbereitung.

6.6 Schlußbemerkung

Die vom Bundesamt für Strahlenschutz und z.T. der Europäischen Gemeinschaft geförderte Studie zur Ätiologie von Lymphomen hat – soweit die bisherigen Auswertungen erkennen lassen – einige hochinteressante Resultate erbracht, die jedoch noch der detaillierten Überprüfung bedürfen. Im Rahmen der Studie ist es gelungen, Kooperationen vielfältiger Art einzugehen, deren wissenschaftliches Potential weit über den bisherigen Förderungsrahmen hinausgeht, und die es gestatten, die bisherigen Ergebnisse anhand anderer Daten bzw. Materialien zu überprüfen sowie ganz allgemein das zusammengetragene Material – Daten und biologische Proben – weitergehenden Untersuchungen zu unterziehen.

Soweit eine weitere Förderung es zulässt, sollen als nächstes die begonnenen molekulargenetischen Untersuchungen fortgeführt sowie die in diesem Bericht dargestellten Ergebnisse

für internationale Veröffentlichungen aufbereitet werden. Ab Beginn 2004 ist mit ersten Auswertungen der Daten und Proben von EPILYMPH zu rechnen, an denen sich die Heidelberger Gruppe maßgeblich beteiligen wird.

Literaturverzeichnis

- Abel U., Becker N., Angerer R. et al. (1991):
History of Common Infections in Cancer Patients and Controls.
J. Cancer Res. Clin. Oncol. 117: 339-344.
- Adami J et al. (1995):
Evidence of an association between non-Hodgkin's lymphoma and skin cancer.
BMJ 310: 1491-1495
- Adami J, Nyrén O, Bergström R, Ekblom A, McLaughlin JK, Höglman C, Fraumeni Jr. JF, Glimelius B (1997):
Blood Transfusion and Non-Hodgkin Lymphoma: Lack of Association.
Ann Intern Med 127:365-371.
- Adami J, Gridley G, Nyrén O, Dosemeci M, Linet M, Glimelius B, Ekblom A, Hoar Zahm S (1999):
Sunlight and non-Hodgkin's lymphoma: a population-based cohort study in Sweden.
Int. J. Cancer 80:641-645.
- Adami H-O, Trichopoulos D (2003):
Obesity and Mortality from Cancer.
N Engl J Med 348:1623-1624.
- Asklung J, Ekblom A (2001): Risk of non-Hodgkin's lymphoma following tuberculosis.
Br J Cancer;84(1):113-5.
- Baker P, Inskip H, Coggon D (1999)
Lymphatic and hematopoietic cancer in teachers.
Scand J Work Environ Health 25:5-17.
- Barbieri D, Gualandi M, Tassinari MC, Scapoli G, Guerra G.(1986). B-cell lymphomas in two HIV seropositive heroin addicts.
Lancet. 2(8514):1039.
- Baris D, Hoar Zahm S (2000):
Epidemiology of lymphomas.
Current Opinion in Oncology 12:383-394.
- Becker N., Abel U., Stiepak C., Meuer S.C. (1992)
Frequency of Common Colds and Serum Levels of sICAM-1 (CD54), sLFA-3 (CD58) and sIL-2R (CD25).
Eur. Cytokine Netw. 3: 545-551.
- Becker N., Berger J., Bolm-Audorff U. (2001)
Asbestos exposure and malignant lymphomas. A review of the epidemiological literature.
Int. Arch. Occup. Environ. Health 74: 459 - 469.
- Becker N, Frosch P (2001):
Follow-up Study among Allergy Patients of a Dermatological University Hospital in Germany.
Allergologie 24:14-22.

- Becker N, Krause G., Rensch K., Meuer S.C. (1996)
Epidemiologic Investigation of Serum Levels of the Soluble Forms of CD25, CD54, CD58, and T-Cell Responsiveness after Stimulation via the CD2-dependent Pathway in a Random Sample of the General Population.
Immunobiology (1996) 195: 47-60.
- Becker N., Nieters A., Rittgen W.
Single nucleotide polymorphism – disease relationships: statistical issues for the performance of association studies.
Mutation Research (2003) 525: 11 – 18.
- Becker N., Wahrendorf J. (1997)
Atlas of Cancer Mortality in the Federal Republic of Germany (1981 - 1990)
Third Edition
Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo.
- Benjamin D, Sharma V, Kubin M, Klein JL, Sartori A, Holliday J, Trinchieri G (1996).
IL-12 expression in AIDS-related lymphoma B cell lines.
J. Immunol. 156:1626 – 1637.
- Bentham G (1996):
Association between incidence of non-Hodgkin's lymphoma and solar ultraviolet radiation in England and Wales.
BMJ 312:1128-1131.
- Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami H-O (2001):
Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe.
Int J Cancer 91:421-430.
- Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, et al. (1995):
Cancer risk after renal transplantation in the nordic countries, 1964-1986.
Int J Cancer 60:183-189.
- Blomberg J, Möller T, Olsson H, et al. (1993):
Cancer Morbidity in Blood Recipients – Results of a Cohort Study.
Eur J Cancer Vol. 29A, No. 15:2101-2105.
- Boeing H., Wahrendorf J., Becker N.
EPIC-Germany – a source for studies into diet and risk of chronic diseases.
Ann. Nutr. Metab. (1999) 43: 195 – 204.
- Bonelli L, Vitale V, Bistolfi F, Landucci M, Bruzzi P. (1990):
Hodgkin's disease in adults: association with social factors and age at tonsillectomy. A case-control study. *Int J Cancer* 15;45(3):423-7.
- Boice JD, Jr, Day NE, Andersen A, Brinton LA, Brown R, Choi NW, Clarke EA, Coleman MP, Curtis RE, Flannery JT et al. (1985)
Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries.
J Natl Cancer Inst. 74:955-75.

- Boice JD, Jr (1992)
Radiation and Non-Hodgkin's Lymphoma.
Cancer Research 52:5489s-5491s.
- Bolm-Audorff U, Ahrens W, Jöckel K-H et al. (1989)
Experience with supplementary questionnaires in a lung cancer case reference study.
Bruxelles: Office for Official Publications of the European Community, pp. 118-69.
- Brandt L, Brandt J, Olsson H, Anderson H, Möller T (1996):
Blood transfusion as a risk factor for non-Hodgkin lymphoma.
Br J Cancer 73:1148-1151.
- Brennan P, Coates M, Armstrong B, Colin D, Boffetta P (2000):
Second primary neoplasms following non-Hodgkin's lymphoma in New South Wales,
Australia.
Br. J. Cancer 82:1344-1347.
- Breslow, N.E., and Day, N.E. (1980):
Statistical methods in cancer research. Volume 1. The analysis of case-control studies.
Lyon: IARC Scientific Publication.
- Briggs NC, Levine RS, Brann EA (2002):
Allergies and risk of NHL by subtype.
Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 11:401-407.
- Briggs NC, Levine RS, Bobo LD, Haliburton WP, Brann EA, Hennekens CH (2002):
Wine Drinking and Risk of Non-Hodgkin's Lymphoma among Men in the United States: A
Population-based Case-Control Study.
Am J Epidemiol 156:454-62.
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ (2003):
Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S.
Adults.
N Engl J Med 348:1625-1638.
- Cartwright RA, McKinney PA, O'Brian C, Richards IDG, Roberts B, Lauder I, et al. (1988):
Non-Hodgkin's lymphoma: Case control epidemiological study in Yorkshire.
Leukemia Res. 12:81-88.
- Cartwright R, McNally R, Staines A (1994):
The Increasing Incidence of Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL): the Possible Role of
Sunlight.
Leukemia and Lymphoma 14:387-394.
- Cartwright R, Brincker H, Carli PM, Clayden D, Coebergh JW, Jack A, McNaly R, Morgan
G, de Sanjose S, Tumino R, Vornanen M (1999):
The Rise in Incidence of Lymphomas in Europe 1985-1992.
Eur J Cancer 35:627-633.
- Cerhan JR, Wallace RB, Folsom AR, et al. (1993):
Transfusion history and cancer risk in older women.
Ann Intern Med 119:8-15.

Cerhan JR.(1997): New epidemiologic leads in the etiology of non-Hodgkin lymphoma in the elderly: the role of blood transfusion and diet.
Biomed Pharmacother. 1997;51(5):200-7.

Cerhan JR, Wallace RB, Folsom AR, et al. (1997):
Medical history risk factors for non-Hodgkin's lymphoma in older women.
J Natl Cancer Inst 89:314-318.

Cerhan JR et al. (2001):
Blood transfusion and risk of non-Hodgkin's lymphoma subtype chronic lymphocytic lymphocytic leukemia.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 10(4):361-368

Chiu BCH, Cerhan JR, Gapstur SM, Sellers TA, Zheng W, Lutz CT et al. (1999):
Alcohol consumption and non-Hodgkin lymphoma in a cohort of older women.
Br J Cancer 80:1476-1482.

Chiu BCH, Weisenburger DD, Cantor KP, Zahm SH, Holmes F, Burmeister LF, Blair A (2000):
Alcohol Consumption, Family History of Hematolymphoproliferative Cancer, and the Risk of Non-Hodgkin's Lymphoma in Men.
Ann Epidemiol 12:309-315.

Chow EJ, and Holly E (2002):
Blood transfusion as a risk factor for NHL in the San Francisco Bay Area: a population-based study.
Am J Epidemiol 155(8):725-731.

Collins A, Brooks LD, Chakravarti A (1998):
A DNA Polymorphism Discovery Resource for Research on Human Genetic Variation.
Genome Research 8:1229-1231.

Cope JU, Askling J, Gridley G, Mohr A, Ekblom A, Nyren O, Linet MS. (2003):
Appendectomy during childhood and adolescence and the subsequent risk of cancer in Sweden. Pediatrics;111(6 Pt 1):1343-50.

Costantini AS, Miligi L, Kriebel D, Ramazzotti V, Rodella S, Scarpi E, Stagnaro E, Tumino R, Fontana A, Masala G, Viganò C, Vindigni C, Crosignani P, Benvenuti A, Vineis P (2001):
A Multicenter Case-Control Study in Italy on Hematolymphopoietic Neoplasms and Occupation.
Epidemiology 12:78-87.

Cuzick J (1981):
Radiation-induced myelomatosis.
N. Engl. J. Med. 304:204-210.

Cuzick J, De Stavola B (1988):
Multiple myeloma – A case-control study.
Int. J. Cancer 57:516-520.

De Stefani E, Fierro L, Barrios E, Ronco A (1998):
Tobacco, alcohol, diet and risk of non-Hodgkin's lymphoma: A case-control study in Uruguay.
Leukemia Res. 22:445-452.

Doll R, Peto R (1981):
The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today.
J Natl Cancer Inst 66:1191-308.

Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I (1994):
Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors.
BMJ 309:901-11.

Doody MM et al. (1996):
Risks of non-Hodgkin's lymphoma, multiple myeloma, and leukemia associated with common medication.
Epidemiology 7(2):131-139

El-Omar EM, Carrington M, Chow W-H, McColl KEL, Bream JH, Young HA, Herrera J, Lisowska J, Yuan C-C, Rothman N, Lanyon G, Martin M, Fraumeni Jr, JF, Rabkin CS (2000):
The role of interleukin-1 polymorphisms in the pathogenesis of gastric cancer.
Nature 404,398-402.

El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Schoenberg JB, Stanford JL, Mayne ST, Goedert J, Blot WJ, Fraumeni Jr. JF, Chow W-H (2003):
Increased Risk of Noncardia Gastric Cancer Associated with Proinflammatory Cytokine Gene Polymorphisms.
Gastroenterology 124:1193-1201.

Eheman CR, Tolbert PE, Coates RJ, Devine O, Eley JW (2000):
Case-Control Assessment of the Association between Non-Hodgkin's Lymphoma and Occupational Radiation with Doses Assessed Using a Job Exposure Matrix.
Am. J. Ind. Med. 38:19-27.

Fabbro-Peray P, Daures JP, and Rossi JF (2001):
Environmental risk factors for NHL: a population-based case-control study in Languedoc-Roussillon, France.
Cancer Causes and Control 201-212.

Filipovich AH, Mathur A, Kamat D, et al. (1992):
Primary Immunodeficiencies: Genetic Risk Factors for Lymphoma.
Cancer Research 52:5465s-5467s.

Freedman DM, Hoar Zahm S, Dosemeci M (1997):
Residential and occupational exposure to sunlight and mortality from non-Hodgkin's lymphoma: composite (threefold) case-control study.
BMJ 314: 1451-1458.

Friedman GD, Tekawa IS (2000):

Association of basal cell skin cancers with other cancers (United States).
CCC 11:891-897.

Grant WB (2002):

An Estimate of Premature Cancer Mortality in the U.S. Due to Inadequate Doses of Solar Ultraviolet-B Radiation.
Cancer 94:1867-75.

Greaves DR (2000):

Atopic allergy and other hypersensitivities. Autoimmunity. Web alert.
Current Opinion in Immunology 12:613.

Greaves MF (1988):

Speculations on the Cause of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia.
Leukemia 2:120-125.

Greaves MF, Alexander FE (1993):

An Infectious Etiology for Common Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood?
Leukemia 7:349-360.

Gridley G, McLaughlin JK, Ekblom A et al. (1993):

Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis.
JNCI 85:307-311.

Hakansson N, Floderus B, Gustavsson P, Feychting M, Hallin N (2001):

Occupational sunlight exposure and cancer incidence among Swedish construction workers.
Epidemiology 12:552-557.

Hall P, Rosendahl I, Mattsson A, Einhorn S (1995):

Non-Hodgkin's Lymphoma and Skin Malignancies – Shared Etiology?
Int. J. Cancer 62:519-522.

Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, Grogan TM, Issacson PG, Knowles DM, Mason DY, Muller-Hermelink H-K, Pileri SA, Piris MA, Ralfkiaer E, Warnke RA (1994):

A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal From the International Lymphoma Study Group.
Blood 84:1361-1392.

Harris NL, Stein H, Coupland SE, Hummel M, Favera RD, Pasqualucci L, Chan WC.(2001):
New approaches to lymphoma diagnosis. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program).
2001:194-220.

Hartge P, Devesa SS, Grauman d, Fears TR, Fraumeni JF Jr. (1996):

Non-Hodgkin's Lymphoma and Sunlight.
J Natl Cancer Institute 88:298-300.

Hoffmeyer-Zlotnik J.H.P. (1997):

Das Erfassen von "Bildung" im interkulturellen Vergleich; in: Hradil, Stefan (Hrsg.):
Differenz und Integration. 28. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Soziologie.
Frankfurt/M.: Campus.

Holly EA, Lele C (1997):

Non-Hodgkin's lymphoma in HIV-positive and HIV-negative homosexual men in the San Francisco Bay Area: allergies, prior medication use, and sexual practices.
J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 15:211-22.

Holly EA, Lele C, Bracci PM, et al. (1999):

Case-control study of non-Hodgkin's lymphoma among women and heterosexual men in the San Francisco Bay Area, California.
Am J Epidemiol 150: 375-389.

Holmes GKT, Prior P, Lane MR et al. (1989):

Malignancy in coeliac disease: effect of a gluten-free diet.
Gut 30:333-338.

Hoover RN (1992):

Lymphoma Risks in Populations with Altered Immunity – A Search for Mechanism.
Cancer Research 52:5477s-5478s.

IARC (1994):

IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 60. Some Industrial Chemicals.
IARC, Lyon, France.

IARC (1997):

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Polychlorinated Dibenzo-Para-Dioxins at Polychlorinated Dibenzofurans. Lyon, France, 4-11 February 1997.
IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 69:1-631.

IARC (2002):

IARC Handbooks of Cancer Prevention. Volume 6. Weight Control and Physical Activity.
IARC Press, Lyon.

Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (2001):

Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.
International Agency for Research on Cancer. IARC Press, Lyon.

Kinlen LJ: (1992):

Immunosuppressive Therapy and Acquired Immunological Disorders.
Cancer Research 52:5474s-5476s.

Kinlen LJ, John SM (1994):

Wartime evacuation and mortality from childhood leukaemia in England and Wales in 1945-9. BMJ 309:1197-202.

Kleinerman RA, Curtis RE, Boice JD Jr, Flannery JT, Fraumeni JF (1982):

Second cancers following radiotherapy for cervical cancer.
J Natl Cancer Inst 69:1027-33.

Levi F, La Vecchia C, Te V-C, Randimbison L, Erler G (1998):

Incidence of invasive cancers following basal cell skin cancer.
Am J Epidemiol 147:722-6.

Liaw KL, Adami J, Gridley G, Nyren O, Linet MS (1997): Risk of Hodgkin's disease subsequent to tonsillectomy: a population-based cohort study in Sweden. *Int J Cancer*; 72(5):711-3.

Lyons SF, Liebowitz DN (1998):
The Roles of Human Viruses in the Pathogenesis of Lymphoma.
Seminars in Oncology 4:461-475.

Maguire-Boston EK et al. (1999):
Blood transfusion and risk of non-Hodgkin's lymphoma.
Am J Epidemiol. 149(12):1113-8.

McMichael AJ, Giles GG (1996):
Have increases in solar ultraviolet exposure contributed to the rise in incidence of non-Hodgkin's lymphoma?
Br J Cancer 73:945-950.

McWhorter WP (1988):
Allergy and Risk of Cancer. A Prospective Study Using NHANESI Follow up Data.
Cancer 62:451-455.

Mellemkjaer L, Linet MS, Gridley G, et al. (1996):
Rheumatoid arthritis and cancer risk.
Eur J Cancer 32A:1753-1757.

Mellemkjaer L et al. (2000):
Cancer among children of parents with autoimmune diseases.
Br J Cancer 82(7):1353-1357.

Memon A. and Doll R. (1994):
A search for unknown blood-borne oncogenic viruses.
Int J Cancer. 58(3):366-8.

Mills PK, Beeson WL, Fraser GE, et al. (1992):
Allergy and Cancer: Organ Site-Specific Results from the Adventist Health Study.
Am. J. Epidemiol. 136:287-295.

Mitchel REJ, Jackson JS, Morrison DP, Carlisle SM (2003):
Low Doses of Radiation Increase the Latency of Spontaneous Lymphomas and Spinal Osteosarcomas in Cancer-Prone, Radiation-Sensitive *Trp53* Heterozygous Mice.
Radiation Research 159:320-327.

Morahan G, Huang D, Ymer SI, Cancilla MR, Stephen K, Dabadgha P, Werther G, Tait BD, Harrison LC, Colman PG (2001):
Linkage disequilibrium of a type 1 diabetes susceptibility locus with a regulatory IL12B allele.
Nat Genet. 27:218-21.

Nelson RA, Levine AM, Marks G, Bernstein L (1997):
Alcohol, tobacco and recreational drug use and the risk of non-Hodgkin's lymphoma.
Br J Cancer 76:1532-1537.

Nieters A., Brems S., Becker N. (2001)

Cross-sectional study on cytokine polymorphisms, cytokine production after T-cell stimulation and clinical parameters in a random sample of a German population. *Human Genetics* (2001) 108: 241 – 248.

Nieters A., Linseisen J., Becker N. (2003)

The association of polymorphisms in Th1, Th2 cytokines with hay fever and serum IgE levels in EPIC Heidelberg. *Allergy Clin. Immunol.*: submitted.

Opelz G, Henderson R, for the Collaborative Transplant Study (1993):

Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 342:1514-16.

Ownby DR, Cole Johnson C, Peterson EL (2002):

Exposure to Dogs and Cats in the First Year of Life and Risk of Allergic Sensitization at 6 to 7 Years of Age. *JAMA* 288:963-972.

Palackdharry CS (1994):

The Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma: Why the Increased Incidence? *Oncology* 8:67-73.

Paltiel O, Schmit T, Adler B, Rachmilevitz EA, Polliack A, Cohen A, Haim N, Ben Shachar M, Epelbaum R, Barchana M, Cohen R, Ben Yehuda D (2000):

The Incidence of Lymphoma in First-Degree Relatives of Patients with Hodgkin Disease and Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer* 88:2357-66.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2001):

Estimating the World Cancer Burden: Globocan 2000. *Int. J. Cancer* 94:153-156.

Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum I, Orentreich N, Vogelman JH, Friedman GD (1994):

Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med.* 330:1267-71.

Peach HG, Barnett NE (2001):

Critical Review of Epidemiological Studies of the Association between Smoking and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Hematol Oncol* 19:67-80.

Petridou E, Kassimos D, Kalmanti M, Kosmidis H, Haidas S, Flytzani V, Tong D, Trichopoulos D (1993):

Age of exposure to infections and risk of childhood leukaemia. *BMJ* 307:774.

Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, Vaeth M, Mabuchi K (1996):

Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990. *Radiation Research* 146:1-27.

- Pierce DA, Preston DL (2000):
Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors.
Radiation Research 154:178-186.
- Platts-Mills TA (2002):
Paradoxical effect of domestic animals on asthma and allergic sensitization.
JAMA 28:1012-4.
- Pukkala E (1995):
Cancer Risk by Social Class and Occupation. A Survey of 109,000 Cancer Cases among Finns of Working Age. *Contributions to Epidemiology and Biostatistics*, Vol. 7. Series Editor: J. Wahrendorf).
Karger. Basel – Freiburg – Paris – London – New York.
- Rickinson A (2002):
Epstein-Barr virus.
Virus Res. 82:109-13.
- Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waswer M, Maisch S, Carr D, Schierl R, Nowak D, von Mutius E, ALEX Study Team (2001):
Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey.
Lancet 358:1129-33.
- Robinette CD, Fraumeni JF Jr. (1978):
Asthma and subsequent mortality in World War II veterans.
J Chron Dis 31:619-624.
- Rothman KJ and Greenland S. (1998):
Modern Epidemiology. 2nd ed. Lippincott-Raven Publishers, p295.
- Rüdiger T, Müller-Hermelink HK (2002):
Die WHO-Klassifikation maligner Lymphome.
Radiologie 42:936-942.
- Sachidanandam R et al. (2001):
A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms.
Nature 409:928-933.
- Scherr PA, Mueller NE (1996):
Non-Hodgkin's lymphomas. In: *Cancer Epidemiology and Prevention*, Second Edition. D. Schottenfeld & J.F. Fraumeni, Jr. (eds).
Oxford University Press. New York – Oxford.
- Schlehofer B., Blettner M., Becker N., Martinsohn C., Wahrendorf J. (1992)
Medical Risk Factors and the Development of Brain Tumors.
Cancer 69: 2541-2547.

Schlehofer B, Blettner M, Becker N, et al. (1999):
Role of medical history in brain tumour development. Results from the international adult brain tumour study.
Int. J. Cancer 82:155-160.

Schmitt DA, Ullrich SE (2000):
Exposure to ultraviolet radiation causes dendritic cells/macrophages to secrete immune-suppressive IL-12p40 homodimers.
The Journal of Immunology 165:3162-3167.

Schütz J, Kaletsch U, Meinert R, Kaatsch P, Michaelis J (1999):
Association of childhood leukaemia with factors related to the immune system.
British Journal of Cancer 80:585-590.

Seniori Costantini A, Miligi L, Kriebel D, Ramazzotti V, Rodella S, Scarpi E, Stagnaro E, Tumino R, Fontana A, Masala G, Viganò C, Vindigni C, Crosignani P, Benvenuti A, Vineis P (2001):
A Multicenter Case-Control Study in Italy on Hematolymphopoietic Neoplasms and Occupation.
Epidemiology 12:78-87.

Shreedhar V, Giese T, Sung VW, Ullrich SE (1998):
A cytokine cascade including prostaglandin E₂, IL-4, and IL-10 is responsible for UV-induced systemic immune suppression.
The Journal of Immunology 160:3783-3789.

Shugart YY, Hemminki K, Vaittinen P, Kingman A, Dong C (2000):
A genetic study of Hodgkin's lymphoma: an estimate of heritability and anticipation based on the familial cancer database in Sweden.
Hum Genet 106:553-556.

Sibbitt WL (1991):
Ongenes, Growth Factors, and Autoimmune Diseases (Review).
Anticancer Research 11:97-144.

Stagnaro E, Ramazzotti V, Crosignani P, Fontana A, Masala G, Miligi L, Nanni O, Neri M, Rodella S, Seniori Costantini A, Tumino R, Viganò C, Vindigni C, Vineis P (2001):
Smoking and hematolymphopoietic malignancies.
CCC 12:325-334.

Strachan DP (1989):
Hay fever, hygiene, and household size.
BMJ 299:1259-1260.

Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, et al. (1990):
Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients.
N Engl J Med 323:1723-8.

Syvänen A-C (2001):
Assessing Genetic Variation: Genotyping Single Nucleotide Polymorphisms.
Nature (reviews) 2:930-942.

- Tavani A, Soler M, La Vecchia C, Franceschi S (1999):
Re: Blood transfusions and the risk of intermediate- or high-grade non-Hodgkin's lymphoma.
J Natl Cancer Inst. 91:1332-3.
- Tavani A, La Vecchia C, Franceschi S, et al. (2000):
Medical history and risk of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas.
Eur J Cancer Prev 9:59-64.
- Ullrich SE (1996):
Does Exposure to UV Radiation Induce a Shift to a Th-2-like Immune Reaction?
Photochemistry and Photobiology 64:254-258.
- UNSCEAR (2000):
Sources and Effects of Ionizing Radiation. Volume II. Effects.
Vienna: United Nations.
- Van Wijngaarden E, Savitz DA (2001):
Occupational sunlight exposure and mortality from non-Hodgkin lymphoma among electric utility workers.
J Occup Environ Med. 43:548-553.
- Vena JE, Bona JR, Byers TE, et al. (1985):
Allergy-Related Diseases and Cancer. An Inverse Association.
Am. J. Epidemiol. 122:66-74.
- Vineis P, Crosignani P, Sacerdote C, et al. (2000):
Haematopoietic cancer and medical history: a multicentre case control study.
J Epidemiol Community Health 54:431-436.
- Wahlstedt C, Mottagui-Tabar S (2003):
Human Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs): towards utility in research and development.
European Pharmaceutical Review 1:23-29.
- WHO (1997):
Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO scientific group.
Clin Exp Immunol 109:1-28.
- Wolk A, Gridley G, Svensson M, Nyren O, McLaughlin JK, Fraumeni JF, Adam HO (2001):
A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden).
Cancer Causes and Control 12:13-21.
- Zeeb H, Blettner M (2001):
Steigende Inzidenz und Mortalität der Non-Hodgkin-Lymphome.
Medizinische Klinik 96:87-100.
- Zhang SM, Hunter DJ, Rosner BA, Giovannucci EL, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC (2000):
Intakes of fruits, vegetables, and related nutrients and the risk of non-Hodgkin's lymphoma among women.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 9:477-85.

Zheng T, Taylor Mayne S, Boyle P, Holford TR, Liu WL, Flannery J (1992):
Epidemiology of Non-Hodgkin Lymphoma in Connecticut.
Cancer 70:840-849.

Zhu K, Levine RS, Gu Y, Brann EA, Hall I, Caplan LS, Baum MK (1998):
Non-Hodgkin's lymphoma and family history of malignant tumors in a case-control study
(United States).
CCC 9:77-82.

Zhu K, Levine RS, Brann EA, Gu Y, Caplan LS, Hall I, Baum MK (2001):
Risk factors for non-Hodgkin's lymphoma according to family history of haematolympho-
proliferative malignancies.
Int. J. Epidemiol. 30:818-824.

Anhang

Anhang 1

Unser Dank gilt den folgenden Personen, die in den Studienregionen als Mitarbeiter der Studie mitgewirkt oder als Ärzte, Pathologen oder Mitarbeiter von Labors die Studie unterstützt haben:

- Personal der Studienzentrale, DKFZ Heidelberg, Klinische Epidemiologie:

Studienkoordination:

Evelin Deeg

Ibna Krüger-Friedemann

Dateneingabe:

Ibna Krüger-Friedemann

Marcel Reinhardt

Evelin Deeg

Miriam Harbarth

Nina Gerhardt

Benjamin Heinzerling

Heike Weis

Ulla Gromer

Petra Rössler

Interviewer/innen:

Dr. med. Christlinde Kowalski

Dr. med. Ulrike Lindemann

Dagmar Metz

Dr. med. Emma Motsch

Karin Pfeifer

Dr. med. Bettina Viehauer-Bischoff

Dr. med. Laura Winkel

Laborpersonal:

Steffi Bries

Elvira Calbek

Petra Galmbacher

Benjamin Heinzerling

Ina Kögel

Ina Kupin

Karin Pfeifer

Jochen Rudolph

Julia Schliwka

Abscha Schulze

Zorica Stupar

Diana Treis

Hilfskraft:

Züleyha Aytis

- PersonalArbeitsmedizin:
- Universitätsklinik Frankfurt/Main, Institut für Arbeitsmedizin
Leiterin Prof. Dr. med. Elzner

Studienkoordination:
Dr. med. Birte Erbrich
Dr. med. Andreas Seidler

Kodierungen Berufe und Branchen:
Dr. med. Birte Erbrich
Harald Heiskel
Oliver Mennken

- PersonalStudienregion 3:
- Pathologisches Institut der Universität Würzburg
Leiter Prof. Dr. med. Müller-Hemelenk

Studienkoordination:
Steffen Bergelt
Stefan Haller
Monika Wekert

Interviewer/innen:
Steffen Bergelt
Karoline Gay
Steffen Geis
Heike Guggenberger
Christiane Hoog
Sike Kniesch
Sabine Stallforth
Lucas Wehling

- PersonalStudienregion 4:
- Institut für Mathematik und Datenverarbeitung in der Medizin, Universitätsklinikum
Eppendorf, Hamburg
Direktor Prof. Dr. med. Berger

Studienkoordination:
Jens Hedtke

Interviewer/innen:
Jens Hedtke
Dr. med. Sabine Machate
Dr. med. Christine Paschen
Dr. med. Andrea Schröder
Dr. med. Ulrike Schröder
Frau Zabel

Laborpersonal:
Labor Dr. Haddad
Frau Balwin

außerdem
Renate Reche

- Personal Studienregion 5:
- Fakultät für Gesundheitswissenschaften, AG 3 Epidemiologie, Universität Bielefeld
Prof. Dr. Blettner

Studienkoordination:
Dr. med. Johannes Gellissen
Dr. med. Andreas Ulrich

Interviewer/innen:
Dr. med. Johannes Gellissen
Dr. med. Magdalena Hermann
Kai Kopatzk
Dr. med. Hans-Peter Scherer
Dr. med. Christel Wedershoven

Laborpersonal:
Ala Wolfiam

- Personal Studienregion 6:
- Klinikum der Universität München – Großhadern, Institut für Biometrie und Epidemiologie
Dr. med. Martin Dreyling
Dr. med. Üker Aydemir

Studienkoordination:
Dr. med. Sabine Schmitt

Interviewer/innen:
Dr. med. Sabine Schmitt
Eckart Metje

Laborpersonal:
Yvonne Zimmernann

Kooperierende Kliniken, Praxen und Pathologien Studienregion 1:

- Klinikum der Stadt Ludwigshafen gGmbH, Medizinische Klinik A, Ludwigshafen
Direktor Prof. Dr. med. Uppenkamp
Oberärzte und Stationsärzte der Stationen MA01, MA02 sowie MAST
insbesondere
Dr. med. Binshas
Dr. med. Dingelien
Dr. med. Chaus
Dr. med. Flesch
Dr. med. Gebel W erle
Dr. med. Greco
Dr. med. Hackenberg
Dr. med. Hartmann

Dr. med. Hoffmann
 Dr. med. Hölzke
 Dr. med. Kara
 Dr. med. Katan
 Dr. med. Knebel
 Dr. med. Klump
 Dr. med. Kronauer
 Dr. med. Landmann
 Dr. med. Merkle
 Dr. med. Metz
 Dr. med. Meves
 Dr. med. Möler
 Dr. med. Roll
 Dr. med. Schmitt
 Dr. med. Schneider
 Dr. med. Simon
 Dr. med. Spazek
 Dr. med. Trögemeier
 Dr. med. Vetter
 Dr. med. Voss
 Dr. med. Weiß
 Dr. med. Wucher
 Dr. med. Zunftmeister
 außerdem
 Fr. Platzer
 Fr. Rembold
 Fr. Sitzstühl

- Klinikum der Stadt Ludwigshafen gGmbH, Institut f. Pathologie, Ludwigshafen
 Direktor Prof. Dr. med. Bohrer
 sowie
 Frau Sauer
 Frau Schmidt
 Frau Stumm
- Klinikum der Stadt Ludwigshafen gGmbH, Medizinische Klinik C, Ludwigshafen
 Direktor Prof. Dr. med. Riemann
 Dr. med. Eickhoff
 Dr. med. Rosenbaum
 Dr. med. Stahlberger
- Klinikum der Stadt Ludwigshafen gGmbH, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie,
 Ludwigshafen
 Direktor Prof. Dr. Dr. Singer
- Klinikum der Stadt Ludwigshafen gGmbH, Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Ludwigshafen
 Direktor Prof. Dr. med. Dehnk
 Dr. med. Calenborn
 Dr. med. Duwe
- Stiftungs Krankenhaus Speyer, Klinik für Innere Medizin
 ehemals Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. Horsch
 Dr. med. Feustel
 Dr. med. Franz-Werner
 Dr. med. Khodorvoska

- Krankenhaus Hetzelstift, Medizinische Klinik, Neustadt a.d. Weinstr.
 Chefarzt Dr. med. Rupp
 Oberärzte und Stationsärzte der Inneren Stationen I-1, I-2, IV-1, IV-2
 insbesondere
 Dr. med. Amari
 Dr. med. Bruger
 Dr. med. Burgi
 Dr. med. Chakraborty
 Dr. med. Gotzes
 Dr. med. Hebgen
 Dr. med. Meier
 Dr. med. Neumann
 Dr. med. Otto
 Dr. med. Pichler
 Dr. med. Praßler
 Dr. med. Schleyemacher
 Dr. med. Todt
 außerdem
 Frau Biegel
 Frau Langohr

- St. Marien- und St. Annastiftskrankenhaus, Medizinische Klinik, Ludwigshafen
 Leiter Prof. Dr. med. Weiss
 Dr. med. Mansmann
 Dr. med. Nemeck
 Dr. med. Neubauer
 Dr. med. Seiffert
 Dr. med. Stetter
 außerdem
 Fr. Frank

- Krankenhaus der Evang. Diakonissenanstalt, Internistische Abteilung, Speyer
 Chefarzt Dr. med. Gieseler
 Dr. med. Georgens
 Dr. med. Jentschura
 Dr. med. Seibert

- Städt. Krankenhaus Frankenthal, Innere Medizin
 ehemals Chefarzt Dr. med. Kersten
 Chefarzt Dr. med. Niedemeier
 Dr. med. Deppert
 Fr. Kühne
 außerdem
 Frau Ebedinger
 Frau Bauml

- Evangelisches Krankenhaus, Innere Medizin, Bad Dürkheim
 Dr. med. Engelskircher
 Dr. med. Mohlzahn
 Dr. med. Schmidt
 Dr. med. Wiken

- Asklepios Südpfalzklinik Gernsheim, Innere Medizin, Gernsheim
 Chefarzt Dr. med. Beyerlein-Buchner

- Dr. med. Massner, Facharzt f. Onkologie, Frankenthal

- Dr. med. Bertling, Institut für angewandte Pathologie, Speyer
- Dr. med. Kaufmann, Institut für Pathologie, Ludwigshafen
- Dr. med. Braadt-Tilger, Arzt f. Innere Medizin, Ludwigshafen
- Dr. med. Straube, Fachärztin f. Hautkrankheiten, Allergologie, Neustadt a. d. W.

- Kooperierende Kliniken, Praxen und Pathologien Studienregion 2:

- Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik, Innere Medizin V, Heidelberg
 Direktor Prof. Dr. med. Ho
 Oberärzte und Stationsärzte der Hämato-logischen Ambulanz, der Stationen Ackermann,
 Fleiner, Oehme, Pflügge, Thannhauser, Vierorth, von Dusch sowie der Transplantations-
 ambulanz, insbesondere
 Dr. med. Bracks
 Dr. med. Baudis
 Dr. med. Bauer
 Dr. med. Belts
 Dr. med. Benz
 Dr. med. Bäker
 Dr. med. Browatzki
 Dr. med. Brücher-Enke
 Dr. med. Buss
 Dr. med. Christensen
 Dr. med. Egerer
 Dr. med. Fröhling
 Dr. med. Frühauf
 Dr. med. Goldschmidt
 Dr. med. Harter
 Dr. med. Hensel
 Dr. med. Hohaus
 Dr. med. Hom
 Dr. med. Karle
 Dr. med. Kathöfer
 Dr. med. Komacker
 Dr. med. Krämer
 Dr. med. Krasniqi
 Dr. med. Leo
 Dr. med. Licka
 Dr. med. Max
 Dr. med. Möhler
 Dr. med. Munder
 Dr. med. Orth
 Dr. med. Perz
 Dr. med. Probst
 Dr. med. Rieger
 Dr. med. Renze
 Dr. med. Roggenbuck
 Dr. med. Schmier
 Dr. med. Schönland
 Dr. med. Schwarz
 Dr. med. Seegewiss
 Dr. med. Steiger
 Dr. med. Stibenbauer

Dr. med. Stigenbauer
 Dr. med. Szalai
 Dr. med. Villa-Lovos
 Dr. med. Wagner
 Dr. med. Weber-Nordt
 Dr. med. Wehmann
 Dr. med. Wiedemann
 Dr. med. Zahn
 außerdem
 Fr. Amil
 Fr. Abrecht
 Fr. Jakob
 Fr. Jurudka
 Fr. Lehmann
 Fr. Rakwitz
 Fr. Sauer
 Fr. Schneckenberger

- Pathologisches Institut der Universität Heidelberg
 Direktor Prof. Dr. Dr. h. c. Otto
 Dr. med. Sinn
 Dr. Med. Mechttersheimer
 außerdem
 Frau Hilwig
 Herr Burkhardt
- Thoraxklinik, Heidelberg
 Chefarzt Onkologie/Innere Medizin Prof. Dr. med. Drings
 Chefarzt Chirurgie Prof. Dr. med. Dienemann
 Oberärzte und Stationsärzte der Inneren Stationen IV, V, VI und der Privatstation
 insbesondere
 Dr. med. Augenstein-Lin
 Dr. med. Bischoff
 Dr. med. Herth
 Dr. med. Jakobi
 Dr. med. Otstadt
 Dr. med. Röseler
 Dr. med. Traut
 Dr. med. Wagner-Huk
 Dr. med. Wibel
 außerdem
 Fr. Bender
 Hr. Bülzebruck
- Thoraxklinik, ehem. als Institut für Pathologie, Heidelberg
 Direktor Prof. Dr. med. Kayser
- Kreis Krankenhaus Schwetzingen
 Chefarzt Innere Medizin/Gastroenterologie Prof. Dr. med. Simon
 Chefarzt Allgemein- und Gefäßchirurgie Dr. med. Lange
 Oberärzte und Stationsärzte:
 Dr. med. Brömmel
 Dr. med. Deppermann
 Dr. med. Jakobsen
 Dr. med. Jüngling
 Dr. med. Leucht
 Dr. med. Rex

Dr. med. R zinger
 Dr. med. W iterstetter

- Dr. med. Karcher, Häm atologie und internistische Onkologie , Heidelberg
 sowie Frau Kleitz und Frau Mann .
- Universitäts-Hautklinik , Heidelberg
 Direktor Prof. Dr. med. Petzoldt
 Dr. med. Kirchgessner-Kanafari
 Dr. med. Schulze-D iks
- Kreiskrankenhaus W einheim
 Direktor Dr. med. Schaupp
 Chefarzt der Inneren Medizin Dr. med. Gutzler
- Kreiskrankenhaus S insheim
 Chefarzt Innere Medizin Dr. med. Schatz
 Dr. med. van der Bosch
 Dr. med. Trauth
 Dr. med. Nietzsche
- Kreiskrankenhaus Eberbach
 Chefarzt Innere Medizin Dr. med. Thom sen
 Dr. med. Feuerstein
- Krankenhaus Salem , Heidelberg
 ehem als Ärztlicher Leiter Prof. Dr. med. W ahl
 Ärztlicher Leiter Prof. Dr. med. W ysocki
 Chefarzt der Inneren Medizin Prof. Dr. med. Seitz
 Dr. med. Domacher
 Dr. med. Klee
 Dr. med. Stöfel
- St. Josefskrankenhaus , Heidelberg
 Chefarzt der Chirurgie Prof. Dr. med. Quentm eier
 Chefarzt der Inneren Medizin Prof. Dr. med. Hasslacher
 Dr. med. Kadm on
- Chirurgische Universitätsklinik , Heidelberg
 ehem als Direktor Prof. Dr. med. Lehnert
 Dr. med. G ahlen
 Dr. med. Riedl
- St. Vincentius-Krankenhaus , Heidelberg
 Dr. med. Rexroth
- Neurochirurgische Universitätsklinik , Heidelberg
 Chefarzt Prof. Dr. med. Kunze
- Universitäts-Strahlenklinik , Heidelberg
 Chefarzt Prof. Dr. Dr. W annenmacher
- Dr. med. Brado , Häm atologie und internistische Onkologie , Heidelberg
- Institut f. Dermatohistologie u. Oralpathologie , Heidelberg
- Prof. Dr. med. Waldherr, Ärzte für Pathologie , Heidelberg

- Kooperierende Kliniken, Praxen und Pathologien Studienregion 3:
- Medizinische Poliklinik der Universität, Würzburg
 Direktor Prof. Dr. med. W. H. S
 Leiterin Abteilung für Hämatologie und Internistische Onkologie Prof. Dr. med. Rückel-
 Lanz
 Dr. med. Braun
 Dr. med. Ebert
 Dr. med. Heilrecht
 Dr. med. Köhler
 Dr. med. Krämer
 Dr. med. Kraus
 Dr. med. Liebrecht
 Dr. med. Schwarz
 Dr. med. Tiggel
 Dr. med. Wilhelm
- HNO-Klinikum der Universität, Würzburg
 Direktor Prof. Dr. med. Helm
 Dr. med. Hoppe
 Dr. med. Meier
 Dr. med. Pahnke
 Dr. med. Riemann
 Dr. med. Schneider
- Leopoldina-Krankenhaus, Medizinische Klinik 2, Schweinfurt
 Chefarzt Gastroenterologie Prof. Dr. med. Koch
 Dr. med. von Hirschhausen
- Leopoldina Krankenhaus, Institut für Pathologie, Schweinfurt
 stellvert. Leitung Dr. med. Gassel
- Kreis Krankenhaus Kitzingen, Abteilung für Innere Medizin, Kitzingen
 Chefarzt Dr. med. Kneer
 Dr. med. Reindorf
- Gemed Klinik Krankenhaus Betriebs GmbH, Abteilung für Innere Medizin,
 Gerolzhofen
 Chefarzt Dr. med. Fuchs
 Chefarzt Dr. med. Klein

- Klinikum Aschaffenburg
 Chefarzt Medizinische Klinik I Prof. Dr. med. Uebis
 Chefarzt Medizinische Klinik II Prof. Dr. med. Fischbach
 Chefarzt Pathologisches Institut Prof. Dr. med. Borchard
 Dr. med. Niedemayer
 Dr. med. Wuscher
 Dr. med. Rusche
- St. Elisabeth Krankenhaus, Bad Kissingen
 Chefarzt Innere Medizin Dr. med. Schwanghart
- Missionsärztliche Klinik, Würzburg
 Chefarzt Innere Medizin Prof. Dr. med. Jany
- Juliuspital, Würzburg
 Chefarzt Gastroenterologie Prof. Dr. med. Auer
- Kreis Krankenhaus Gelnhausen, Abteilung für Innere Medizin, Gelnhausen
 Chefarzt Prof. von Lilienfeld-Toal
- Kreis Krankenhaus Mellrichstadt, Abteilung für Innere Medizin, Mellrichstadt
 Chefarzt Dr. med. Wutke
- Prof. Dr. med. Heine, Pathologe, Schweinfurt
- Kooperierende Kliniken, Praxen und Pathologien Studienregion 4:
- Allgemeines Krankenhaus St. Georg, Abt. f. Hämatologie, Hamburg
 Prof. Dr. med. Kuse
 Prof. Dr. med. Schmitz
 Oberärzte und Stationsärzte der Stationen G I und G II
 insbesondere
 Dr. med. Böhme
 Dr. med. Coberg
 Dr. med. Kron
 Dr. med. Novicki
 Dr. med. Rütjes
 Dr. med. Schieder
 Dr. med. Schben
 Dr. med. Sonnen
 Dr. med. Seyfarth
- Allgemeines Krankenhaus St. Georg, Abt. f. Pathologie, Hamburg
 Chefarzt Prof. Dr. med. Verhagen
- Universitätsklinikum Eppendorf, Abt. f. Hämatologie und Onkologie, Hamburg
 Chefarzt Prof. Dr. med. Hossfeld
 Oberärzte und Stationsärzte der Hämatologischen Ambulanz, Onkologischen Ambulanz
 und der Stationen MRC 5 und MRC 6
 insbesondere
 Dr. med. Bader
 Dr. med. Boeters
 Dr. med. Brettnner
 Dr. med. Brüggemann

Dr. med. de Wit
 Dr. med. G ökkurt
 Dr. med. Laack
 Dr. med. Schafhausen
 Dr. med. Schilling
 Dr. med. Schuch
 Dr. med. Stæckenbach
 Dr. med. Süßm ickh
 Dr. med. W olschke
 außerdem
 Fr. Schulz

- Universitätsklinikum Eppendorf, Institut für Pathologie, Hamburg
 Chefarzt Prof. Dr. med. Helmchen
- Gemeinschaftspraxis Prof. Dr. med. Schröder, Dr. med. Beckmann, u. a., Ärzte f.
 Pathologie, Hamburg
- Marienkrankenhaus, Institut f. Pathologie, Hamburg
 Chefarzt Prof. Dr. med. Saeger
- Marienkrankenhaus, 1. Medizinische Abteilung, Hamburg
 Chefarzt Prof. Dr. med. Ostendorf
 Dr. med. Wacker-Backhaus
- Marienkrankenhaus, HNO -Abteilung, Hamburg
 Chefarzt Prof. Dr. med. Neumann
 Dr. med. Kehl
 Dr. med. Niehus
 Dr. med. Seyfarth
- Praxis Prof. Dr. med. Kleberg, Arzt f. Innere Medizin, Hamburg
 Prof. Dr. med. Kleberg
 Dr. med. von Staden
- Dr. med. Müller-Hagen, Ärztin f. Innere Medizin, Hamburg
- Klinikum Nord/Heidelberg, Abt. f. Pathologie, Hamburg
 Chefarzt Prof. Dr. med. Gottschalk
- Klinikum Nord/Heidelberg, II. Medizinische Abteilung, Hamburg
 Dr. med. Müller
- Praxis Prof. Dr. med. Gusek, Arzt f. Pathologie, Hamburg
 Prof. Dr. med. Gusek
- Allgemeines Krankenhaus Harburg, Abt. f. Pathologie, Hamburg
 Chefarzt Prof. Dr. med. Kastendieck
 Dr. med. Peters
- Allgemeines Krankenhaus Harburg, HNO -Abteilung, Hamburg
 Chefarzt Prof. Dr. med. Münzel
 Dr. med. W inke
- Allgemeines Krankenhaus Harburg, II. Medizinische Abteilung, Hamburg
 ehem als Chefarzt Prof. Dr. med. Hoppe-Seyler

Chefarzt PD Dr. med. Christl
 Dr. med. Chow
 Dr. med. Diehm ann
 Dr. med. Schönfeld

- Allgemeines Krankenhaus Harburg, Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Hamburg
 Chefarzt Prof. Dr. med. Inig
 Dr. med. Kugler
- Gemeinschaftspraxis Lerchenfeld Drs. Horst, Mohr, Luhn, Becker, W eber, Ärzte f. Innere Medizin, Hamburg
 Dr. med. Becker
 Dr. med. Hix
 Dr. med. Lampe
- Krankenhaus Reinbek, St Adolfstift, Medizinische Abteilung, Reinbek
 Chefarzt Prof. Dr. med. Jäckle
 Dr. med. Stahmer
- Gemeinschaftspraxis Dr. med. Krause u a., Ärzte f. Pathologie, Hamburg
- Dr. med. Fritz, Arzt f. Hämatologie und Intern. Onkologie, Reinbek sowie Frau Timm em ann
- Gemeinschaftspraxis Dr. med. Drescher u a., Ärzte f. Innere Medizin, Hamburg
- Gemeinschaftspraxis Prof. Dr. med. Hamper, Prof. Dr. med. Niendorf, u a., Ärzte f. Pathologie, Hamburg
- Gemeinschaftspraxis Dr. med. von Graefe, u a., Ärzte f. Innere Medizin, Hamburg
- Allgemeines Krankenhaus Barm bek, Onkologische Abt., IV. Med., Hamburg
 Chefarzt Dr. med. Mülle rle
 Dr. med. Brülke
- Israelitisches Krankenhaus, Innere Abteilung, Hamburg
 Dr. med. Fibbe
 Dr. med. Spranger
 Dr. med. Umer
- Dr. med. Hoffm ann, Arzt f. Innere Medizin, Norderstedt
- Allgemeines Krankenhaus Altona, Hämatologie und Intern. Onkologie, II. Med., Hamburg
 Chefarzt Dr. med. Braum ann
 desweiteren
 Dr. med. Benner
 Dr. med. Bertram
 Dr. med. Pahk
 Dr. med. Salvender
 Dr. med. Schben
- Allgemeines Krankenhaus Altona, Abt. f. Pathologie, Hamburg
 Chefarzt Prof. Dr. med. Caselitz

- Bundeswehr-Krankenhaus, Innere Abteilung, Hamburg
Dr. med. Pichlin
Dr. med. Köhler
- Prof. Dr. med. Babayan, Arzt f. Chirurgie, Hamburg
- Dr. med. Platz, Arzt f. Innere Medizin, Hamburg
- Allgemeines Krankenhaus Wandsbek, 1. Medizinische Abteilung, Hamburg
Chefarzt Dr. med. Priester
Dr. med. Sass
- Gemeinschaftspraxis Dr. Begemann u. a., Ärzte f. Innere Medizin, Hamburg
- Dr. med. Hartmann, Arzt f. Pathologie, Hamburg
- Gemeinschaftspraxis Dr. med. Elmohamed, Dr. med. Kopf, Ärzte f. Pathologie,
Hamburg
- Gemeinschaftspraxis Dr. med. Verpoort, Dr. med. Zeller, Ärzte f. Innere Medizin,
Hamburg
außerdem Frau Martin
- Dr. med. Mirbach, Arzt f. Innere Medizin, Hamburg
- Dr. med. Bothe, Arzt f. Gastroenterologie, Hamburg
- Kreiskrankenhaus Buxtehude, Hautklinik, Buxtehude
Prof. Dr. med. Breibart
- Gemeinschaftspraxis Dr. med. Reichel, Dr. med. Sorgenfrei, Ärzte f. Innere Medizin,
Hamburg
- Krankenhaus Elm, Medizinische Abteilung, Hamburg
Dr. med. Coym
- Kooperierende Kliniken, Praxen und Pathologien Studienregion 5:
- Praxis Dr. med. Just, Dr. med. Schäfer, Ärzte f. Onkologie, Bielefeld
- Städtisches Krankenhaus Gütersloh, Onkol. Amb. / Schwerpunktpraxis, Gütersloh
Dr. med. Rösel
- Ev. Johannes-Krankenhaus, Abt. f. Onkologie, Bielefeld
Chefarzt Prof. Dr. med. Karthaus
Dr. med. Lüders
- Krankenanstalten Gilead, Medizinische Klinik, Bielefeld
Dr. med. Krümpelmann
Dr. med. Böckmann
Dr. med. Boden
Dr. med. Gockel
Dr. med. Herbold
Dr. med. Horstmeier

Dr. med. Köpper
 Dr. med. Klemm
 Dr. med. Klemm
 Dr. med. Overbeck
 Dr. med. Ronden
 Dr. med. Wedel
 Dr. med. Wehmeyer

- Krankenanstalten Glead, Institut für Pathologie, Bielefeld
 Chefarzt Dr. med. Dumke
- Städt. Kliniken Bielefeld - Mitte, Medizinische Klinik I, Bielefeld
 Chefarzt PD Dr. med. Feldkamp
 Oberärzte und Stationsärzte der Abteilungen 3.1, 5.1 und 5.3
 insbesondere
 Dr. med. Beckmann
 Dr. med. Fischer
 Dr. med. Lindert
 Dr. med. Lütger
 Dr. med. Marth
 Dr. med. Preißner
 Dr. med. Seidel
 Dr. med. Steinbach
 Dr. med. Vogt
- Städt. Kliniken Bielefeld - Mitte, Medizinische Klinik II, Bielefeld
 Chefarzt Prof. Junge
- Städt. Kliniken Bielefeld - Rosenhöhe, Medizinische Klinik, Bielefeld
 Chefarzt Prof. Kuhn
 Dr. med. Bahr
- Städt. Kliniken Bielefeld - Mitte, Institut für Pathologie, Bielefeld
 Chefarztin Prof. Raute-Kreinsen
- Franziskus Hospital, Medizinische Klinik II, Bielefeld
 Chefarzt Prof. Dr. med. Weh
 Dr. med. Angrick
 Dr. med. Zumprekel
- Gemeinschaftspraxis Dr. med. Poche-Blöhm, Dr. med. Poche-de Vos, Ärzte f.
 Histopathologie und Zytopathologie, Bielefeld
- Praxis Dr. med. Jachmann, Dr. med. Rötzer, Bielefeld
- Praxis Drs. Ebel, Fachärzte für Allgemeinmedizin, Bünde
- Dr. med. Drees, Arzt f. HNO-Heilkunde, Bielefeld
- Krankenhaus Halle
 Dr. med. Deniz-Ber
- Dr. med. Nebelsieck, Arzt für Allgemeinmedizin, Bielefeld

- Kooperierende Kliniken, Praxen und Pathologien Studienregion 6:
- Klinikum München-Großhadern, Medizinische Klinik und Poliklinik III, München
 Chefarzt Prof. Dr. med. Hildemann
 Oberärzte und Stationsärzte der Poliklinik A und der Stationen F5b, F10a, F10b, G10a, G10b, G21
 insbesondere
 Dr. med. Dreyling
 Dr. med. Fiegl
 Dr. med. Forstpoint
 Dr. med. Golf
 Dr. med. Hacker
 Dr. med. Holberg
 Dr. med. Kuchenbauer
 Dr. med. Lenz
 Dr. med. Müller
 Dr. med. Muth
 Dr. med. Weiss
- Klinikum München-Großhadern, Pathologisches Institut der Universität, München
 Chefarzt Prof. Dr. med. Löhns
- Klinikum Innenstadt, Medizinische Klinik, München
 Chefarzt Prof. Dr. med. Emmerich
 Oberärzte und Stationsärzte der Stationen 3, 5, 21, 22, der Ambulanz und der Transplantationsambulanz
 insbesondere
 Dr. med. Beier
 Dr. med. Buhmeder
 Dr. med. Ebrecht
 Dr. med. Landauer
 Dr. med. Mave
 Dr. med. Meinhardt
 Dr. med. Schlesinger
 Dr. med. Walther
- Städt. Krankenhaus München-Harlaching, Innere Medizin, München
 Chefarzt Prof. Dr. med. Hartenstein
 Oberärzte und Stationsärzte der Stationen 5b, 5c, 6a und der Tagesklinik
 insbesondere
 Dr. med. Geiersberger
 Dr. med. Henning
 Dr. med. Hentrich
 Dr. med. Ledderose
 Dr. med. Pohlmann
 Dr. med. Sandner
 Dr. med. Schmid
- Städt. Krankenhaus München-Harlaching, Institut f. Pathologie, München
 Chefarzt Prof. Dr. med. Nathath
- Krankenhaus München-Neuperlach, Innere Medizin, München
 Chefarzt Prof. Dr. med. Garbrecht
 desweiteren
 Dr. med. Fleckenstein
 Dr. med. Fuhrmann

Dr. med. Höcherl
 Dr. med. Niebler
 Dr. med. Reindl
 Dr. med. Schöder
 Dr. med. Spißl

- Krankenhaus München-Neuperlach, Institut f. Pathologie, München
 Dr. med. Pitzl
- Klinikum Rechts der Isar, 3. Medizinische Klinik, München
 Chefarzt Prof. Dr. med. Peschel
 Oberärzte und Stationsärzte der Stationen 3 /4 und 3 /5
 insbesondere
 Dr. med. Lorenzen
 Dr. med. Menzel
 Dr. med. Namberger
 Dr. med. Schmitt
 Dr. med. Schnerler
- Klinikum Rechts der Isar, Tumortherapiezentrum, München
 Dr. med. Menzel
 Dr. med. Petersen
 Dr. med. Sandher
- Klinikum Rechts der Isar, Institut f. Allg. Pathologie u. Path. Anatomie, München
 Chefarzt Prof. Dr. med. Höfler
- Dr. med. Lorenz, Arzt f. Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, München-Harlaching
- Prof. Dr. med. Clemm, Onkologische Praxis im Tumortherapiezentrum, Arzt f. Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, München
- Rotkreuzkrankenanstalten, Ärzte f. Pathologie, München
 Dr. med. Högel, Dr. med. Stöger
- Praxis Dr. med. Maßmann Dr. med. Funk, Ärzte f. Pathologie, München
- Sonstige Kooperationen :
 - Prof. Parwaresch, Referenzpathologe, Kiel
 - Prof. Möller, Referenzpathologe, Ulm
 - Prof. Stein, Referenzpathologe, Berlin
 - Prof. Feller, Referenzpathologe, Lübeck
 - Prof. Fellbaum, Referenzpathologe, Frankfurt/Main
 - PD Dr. Kallinowski, Med. Universitätsklinik und Poliklinik IV, Heidelberg
 Frau Ferschke
 Frau Messmer

- Dr. Melanie Ott, Gladstone Institute of Virology and Immunology, San Francisco
Angelika Pedal
- Dr. Pawlita, Abteilung Genomveränderungen und Pathogenese, DKFZ
Dr. Sehr

Anhang 2

Anzahl Studienteilnehmer in den Studienregionen

Tabelle 1: Studienregion 1 Ludwigshafen/ Vorderpfalz

	Fälle	Kontrollen
In die Studie aufgenommen	178 (88,1 % ^{**})	178 (42,3 % ^{**})
Gemeldet / angeschrieben, aber nicht aufgenommen	127 *	302
<i>Gründe für Ausschluss:</i>	103	59
<i>Außerhalb der Studienregion</i>	30	15
<i>Außerhalb des Altersbereiches</i>	16	0
<i>Sprachprobleme</i>	12	6
<i>Nicht interviewfähig</i>	6	7
<i>Proband verstorben</i>	4	10
<i>F: Diagnose nicht inzident K: Diagnose Lymphom</i>	23	2
<i>Nicht gefunden / Unbekannt Verzogen</i>	10	9
<i>Sonstige Gründe</i>	2	10
<i>Gründe für Ausfälle/Verweigerungen:</i>	24 (11,9 % ^{**})	243 (57,7 % ^{**})
<i>Desinteresse</i>	24	131
<i>Schlechter Gesundheitszustand</i>	0	13
<i>Erfolglose Kontaktversuche</i>	0	65
<i>Sonstige Gründe</i>	0	34

* 24 weitere Meldungen, jedoch keine Lymphomfälle

** Prozent der die Einschlusskriterien erfüllenden Personen

Tabelle 2: Studienregion 2 Heidelberg / Rhein-Neckar

	Fälle	Kontrollen
In die Studie aufgenommen	210 (91,3 % ^{**})	210 (48,4 % ^{**})
Gemeldet / angeschrieben, aber nicht aufgenommen	452 *	307
<i>Gründe für Ausschluss:</i>	432	83
<i>Außerhalb der Studienregion</i>	274	32
<i>Außerhalb des Altersbereiches</i>	26	0
<i>Sprachprobleme</i>	4	2
<i>Nicht interviewfähig</i>	15	10
<i>Proband verstorben</i>	4	17
<i>F: Diagnose nicht inzident K: Diagnose Lymphom</i>	70	4
<i>Nicht gefunden / Unbekannt Verzogen</i>	37	12
<i>Sonstige Gründe</i>	2	6
<i>Gründe für Ausfälle/Verweigerungen:</i>	20 (8,7 % ^{**})	224 (51,6 % ^{**})
<i>Desinteresse</i>	19	130
<i>Schlechter Gesundheitszustand</i>	0	13
<i>Erfolglöse Kontaktversuche</i>	1	52
<i>Sonstige Gründe</i>	0	29

* 53 weitere Meldungen, jedoch keine Lymphomfälle

** Prozent der die Einschlusskriterien erfüllenden Personen

Tabelle 3: Studienregion 3 Würzburg / Unterfranken

	Fälle	Kontrollen
In die Studie aufgenommen	30 (65,2 %**)	30 (30,6 %**)
Gemeldet / angeschrieben, aber nicht aufgenommen	43 *	84
<i>Gründe für Ausschluss:</i>	27	16
<i>Außerhalb der Studienregion</i>	21	4
<i>Außerhalb des Altersbereiches</i>	1	0
<i>Sprachprobleme</i>	1	4
<i>Nicht interviewfähig</i>	2	4
<i>Proband verstorben</i>	0	2
<i>F: Diagnose nicht inzident K: Diagnose Lymphom</i>	1	0
<i>Nicht gefunden / Unbekannt Verzogen</i>	1	2
<i>Sonstige Gründe</i>	0	0
<i>Gründe für Ausfälle/Verweigerungen:</i>	16 (34,8 %**)	68 (69,4 %**)
<i>Desinteresse</i>	14	29
<i>Schlechter Gesundheitszustand</i>	0	5
<i>Erfolgreiche Kontaktversuche</i>	0	17
<i>Sonstige Gründe</i>	2	17

* 2 weitere Meldungen, jedoch keine Lymphomfälle

** Prozent der die Einschlusskriterien erfüllenden Personen

Tabelle 4: Studienregion 4 Hamburg / Elbmarsch

	Fälle	Kontrollen
In die Studie aufgenommen	143 (83,6 % ^{**})	143 (39,3 % ^{**})
Gemeldet / angeschrieben, aber nicht aufgenommen	240 *	287
<i>Gründe für Ausschluss:</i>	213	66
<i>Außerhalb der Studienregion</i>	54	9
<i>Außerhalb des Altersbereiches</i>	39	0
<i>Sprachprobleme</i>	8	13
<i>Nicht interviewfähig</i>	15	10
<i>Proband verstorben</i>	13	8
<i>F: Diagnose nicht inzident K: Diagnose Lymphom</i>	31	1
<i>Nicht gefunden / Unbekannt Verzogen</i>	51	19
<i>Sonstige Gründe</i>	2	6
<i>Gründe für Ausfälle/Verweigerungen:</i>	28 (16,4 % ^{**})	221 (60,7 % ^{**})
<i>Desinteresse</i>	27	88
<i>Schlechter Gesundheitszustand</i>	0	28
<i>Erfolglöse Kontaktversuche</i>	1	68
<i>Sonstige Gründe</i>	0	37

* 15 weitere Meldungen, jedoch keine Lymphomfälle

** Prozent der die Einschlusskriterien erfüllenden Personen

Tabelle 5: Studienregion 5 Bielefeld / Gütersloh

	Fälle	Kontrollen
In die Studie aufgenommen	79 (94,0 %**)	79 (51,3 %**)
Gemeldet / angeschrieben, aber nicht aufgenommen	41	88
<i>Gründe für Ausschluss:</i>	36	13
<i>Außerhalb der Studienregion</i>	20	3
<i>Außerhalb des Altersbereiches</i>	7	0
<i>Sprachprobleme</i>	2	5
<i>Nicht interviewfähig</i>	2	0
<i>Proband verstorben</i>	0	4
<i>F: Diagnose nicht inzident K: Diagnose Lymphom</i>	4	0
<i>Nicht gefunden / Unbekannt Verzogen</i>	0	0
<i>Sonstige Gründe</i>	1	1
<i>Gründe für Ausfälle/Verweigerungen:</i>	5 (6,0 %**)	75 (48,7 %**)
<i>Desinteresse</i>	5	39
<i>Schlechter Gesundheitszustand</i>	0	23
<i>Erfolglöse Kontaktversuche</i>	0	13
<i>Sonstige Gründe</i>	0	0

** Prozent der die Einschlusskriterien erfüllenden Personen

Tabelle 6: Studienregion 6 München

	Fälle	Kontrollen
In die Studie aufgenommen	60 (87,0 %**)	60 (40,0 %**)
Gemeldet / angeschrieben, aber nicht aufgenommen	28*	95
<i>Gründe für Ausschluss:</i>	19	5
<i>Außerhalb der Studienregion</i>	1	1
<i>Außerhalb des Altersbereiches</i>	8	0
<i>Sprachprobleme</i>	6	0
<i>Nicht interviewfähig</i>	1	0
<i>Proband verstorben</i>	0	1
<i>F: Diagnose nicht inzident K: Diagnose Lymphom</i>	2	1
<i>Nicht gefunden / Unbekannt Verzogen</i>	0	0
<i>Sonstige Gründe</i>	1	2
<i>Gründe für Ausfälle/Verweigerungen:</i>	9 (13,0 %**)	90 (60,0 %**)
<i>Desinteresse</i>	9	44
<i>Schlechter Gesundheitszustand</i>	0	12
<i>Erfolglose Kontaktversuche</i>	0	30
<i>Sonstige Gründe</i>	0	4

* 2 weitere Meldungen, jedoch keine Lymphomfälle

** Prozent der die Einschlusskriterien erfüllenden Personen