

Institut für Ernährungswissenschaft
Justus-Liebig Universität Gießen

**Brustkrebs und Ernährung in der Kilimanjaro Region Tansanias
– eine Fall-Kontroll Studie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktor oec. troph. im Fachbereich
„Agrarwissenschaften, Ökotoxologie, Umweltmanagement“
der Justus-Liebig Universität Gießen

eingereicht von
Dipl. oec. troph. Antje Hebestreit

Gießen, 2004

Inhaltsverzeichnis	Seite
Abkürzungsverzeichnis	iv
Verzeichnis der Abbildungen	v
Verzeichnis der Tabellen	viii
1 Einleitung	1
1.1 Hypothese	1
1.2 Die Vereinigte Republik Tansania	2
2 Methoden	6
2.1 Die Studienpopulation	6
2.2 Das Kilimanjaro Christian Medical Centre (KCMC)	10
2.3 Das Mammakarzinom	11
2.4 Die Fall-Kontroll-Studie	13
2.5 Das Interview	19
2.6 Die Food-Frequency-Questionnaire Methode (FFQ)	20
2.7 Auswertung der Fragebögen	22
2.8 Statistische Datenanalyse	22
3 Ergebnisse	26
3.1 Patientendaten	26
3.2 Ernährungserhebung	30
3.3 Lebensstil-Daten	55

4	Diskussion	61
4.1	Kanzerogenese und Krebsprävention	61
4.2	Die Epidemiologie des Mammakarzinoms	62
4.3	Alkohol	63
4.4	Ballaststoffe ¹	69
4.5	Fett	76
4.6	Karotinoide	84
4.7	Reproduktionsfaktoren	88
4.8	Die Verteilung der Nährstoffzufuhr innerhalb der Bezirke	90
4.9	Vertiefende Forschungsansätze und Ausblick	92
5	Zusammenfassung	100
	Summary	103
6	Literatur	105
7	Anhang	120

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AMMP	Adult Morbidity and Mortality Project
AOAC	Association of Official Analytical Chemists
BIP	Bruttoinlandsprodukt
BLS	Bundeslebensmittelschlüssel
BMI	Body Mass Index
BRCA1	Brustkrebs Tumoren 1
BRCA2	Brustkrebs Tumoren 2
BSP	Bruttosozialprodukt
DNS	Desoxyribonukleinsäure
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FFQ	Food Frequency Questionnaire
FNAC	Fine Needle Aspiration Cytology / Feinnadel-Aspirationszytologie
GTZ	Gesellschaft für technische Zusammenarbeit
HDI	Human Development Index
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HNO	Hals, Nasen, Ohren
IARC	International Agency for Research on Cancer
HPLC	High- Performance Liquid Chromatography
IGF-I	Insulin-Like Growth Factor-I
KCMC	Kilimanjaro Christian Medical Centre
KHK	Koronare Herzkrankheit
MCA	Mammakarzinom-Fall
MCO	Mammakarzinom-Kontrollen
MUFS	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren
NHSBSP	Non-operative Diagnosis Subgroup of the National Coordination Group for Breast Screening Pathology
NSP	Nichtstärkehaltige Polysaccharide
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
UICC	International Union against Cancer
UNDP	United Nations Development Programm
UNESCO	United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization
USDA	United States Department of Agriculture
WCRF	World Cancer Research Fund
WHO	World Health Organisation

Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1:	Karte von Tansania und der Kilimanjaro Region	3
Abb. 2:	(links): Bevölkerungsdichte in Tansania, Darstellung der Regionen (FAO 2003b)	5
Abb. 3:	(rechts): Hauptanbauprodukte Tansanias, Darstellung der Regionen (FAO 2003b)	5
Abb. 4:	Die sechs häufigsten Todesursachen bei Männern und Frauen (> 15 Jahre alt) in der Kilimanjaro Region zwischen 1987 bis 1995, Angaben in Prozent (AMMP (Adult Morbidity and Mortality Project) 1997)	7
Abb. 5:	Erfasste Brustkrebs-Inzidenz in Tansania und der Kilimanjaro Region je Altersgruppe, Angabe in absoluten Fallzahlen für das Jahr 2000. {Ferlay, 2002 386 /id}	11
Abb. 6:	Brustkrebs Inzidenz- und Sterberaten: in Tansania, in Industrie- und Entwicklungsländern. Angaben in absoluten Zahlen für das Jahr 2000. (Ferlay et al. 2002)	11
Abb. 7:	Lokalisationshäufigkeit (%) in den unterschiedlichen Quadranten (Schmidt-Matthiesen and Hepp 1998)	12
Abb. 8:	Schematische Darstellung einer Fall-Kontroll-Studie (Schneider R. 1997)	14
Abb. 9:	Exposition, Störfaktor und Erkrankung (Dos, I 1999)	19
Abb. 10:	Stammesverteilung innerhalb der Studienpopulation	26
Abb. 11:	Altersstruktur der Studienpopulation	27
Abb. 12:	Herkunft der Fälle und Kontrollen (Angabe in Bezirken)	27
Abb. 13:	Wohndauer im derzeitigen Bezirk, zum Zeitpunkt der Befragung (in Prozent)	28
Abb. 14:	Erwerbstätigkeit der Studienpopulation, Angaben in Prozent	29
Abb. 15:	Zufuhr der Makronährstoffe und Energie, Angabe in Prozent der WHO-Empfehlungen zur Nährstoffzufuhr	30
Abb. 16:	Vitaminzufuhr, Angabe in Prozent der WHO-Empfehlungen zur Nährstoffzufuhr	31
Abb. 17:	Zufuhr von Mengen- und Spurenelementen nach WHO-Empfehlungen in Prozent	31

Abb. 18:	Tägliche Verzehrsmenge von Mbege in ml	32
Abb. 19:	Tägliche Verzehrsmenge von Flaschenbier in ml	33
Abb. 20:	Tägliche Verzehrsmenge von Tee und Milch in ml	34
Abb. 21:	Tägliche Verzehrsmenge von geschältem Reis	35
Abb. 22:	Tägliche Verzehrsmenge von Hirsebrei (Uji) in g	36
Abb. 23:	Tägliche Verzehrsmenge Tägliche Verzehrsmenge von Maisbrei (Ugali) und Maiskorn, gegart in g	37
Abb. 24:	Tägliche Verzehrsmenge von Weißbrot, Brötchen und Chapatis in g	38
Abb. 25:	Tägliche Verzehrsmenge von Getreide und Getreideprodukten	38
Abb. 26:	Tägliche Verzehrsmenge von Hühnerei in g	39
Abb. 27:	Tägliche Verzehrsmenge von Sonnenblumen und Maiskeimöl in ml	40
Abb. 28:	Tägliche Verzehrsmenge von Kokosnussmilch in ml	41
Abb. 29:	Tägliche Verzehrsmenge von Erdnüssen und Erdnussöl in g	42
Abb. 30:	Tägliche Verzehrsmenge von pflanzlichen Fetten in g	43
Abb. 31:	Tägliche Verzehrsmenge von Fisch in g	44
Abb. 32:	Tägliche Verzehrsmenge von Obst in g	45
Abb. 33:	Tägliche Verzehrsmenge von Sojabohnen und -mehl in g	46
Abb. 34:	Tägliche Verzehrsmenge von Leguminosen in g	46
Abb. 35:	Tägliche Verzehrsmenge von Fleisch in g	47
Abb. 36:	Tägliche Verzehrsmenge von Zucker in g	48
Abb. 37:	Tägliche Verzehrsmenge von Knollen in g	49
Abb. 38:	Tägliche Verzehrsmenge von Gemüse in g	50

Abb. 39:	Art der Kontrazeption bei Fällen und Kontrollen	55
Abb. 40:	Stadien der Tumorentstehung nach Weißburger 1992 (Stähelin 1995)	61
Abb. 41:	Relatives Risiko für Brustkrebs bezogen auf Prozent der Tagesenergie aus Fett; Meta-Analyse von sieben prospektiven Studien (Hunter et al. 1996)	78
Abb. 42:	Piktogramme zur Erfassung der Körperstatur	94
Abb. 43:	Brauverfahren von Mbege (Shayo et al. 1998)	97

Verzeichnis der Tabellen

Tab. 1:	Agro-ökonomische Zonen der Kilimanjaro Region	9
Tab. 2:	Vierfeldertafel für eine Fall-Kontroll-Studie	17
Tab. 3:	Beeinflussung des Brustkrebsrisikos durch Nährstoffe, physiologische Faktoren und Pestizid-Rückstände nach dem internationalen Bewertungsmuster	25
Tab. 4:	Brustkrebs-Erkrankung bei einem Familienmitglied ersten Grades	28
Tab. 5:	Häufigkeitsverteilung von Reproduktionsfaktoren	54
Tab. 6:	Anwendung von Kontrazeptiva (Angaben in Prozent)	55
Tab. 7:	Rauch- und Schnupfgewohnheiten in beiden Gruppen, Angaben in Prozent	56
Tab. 8:	Konsumierte Tabakmengen in Form von Zigaretten oder Schnupftabak, Angaben in Prozent	57
Tab. 9:	Verteilung der β -Karotinzufuhr nach Fällen und Kontrollen innerhalb der Bezirke Hai, Moshi Stadt, Moshi Land und Rombo	58
Tab. 10:	Verteilung der Zufuhr wasserlöslicher Ballaststoffe nach Fällen und Kontrollen innerhalb der Bezirke Hai, Moshi Stadt, Moshi Land und Rombo	58
Tab. 11:	Verteilung der Alkoholzufuhr nach Fällen und Kontrollen innerhalb der Bezirke Hai, Moshi Stadt, Moshi Land und Rombo	59
Tab. 12:	Verteilung der Zufuhr gesättigter Fettsäuren nach Fällen und Kontrollen innerhalb der Bezirke Hai, Moshi Stadt, Moshi Land und Rombo	59
Tab. 13:	Verteilung der Fettzufuhr nach Fällen und Kontrollen innerhalb der Bezirke Hai, Moshi Stadt, Moshi Land und Rombo	60
Tab. 14:	Literaturüberblick epidemiologischer Studien: Alkohol (s = signifikant; ns = nicht signifikant; *bei Östrogenrezeptornegativen Patientinnen)	64
Tab. 15:	Eigene Meta-Analyse ausgewählter Studienergebnisse (Angabe in g Ethanol / Tag / Person; Abstinenzler RR = 1)	65

Tab. 16: Literaturüberblick epidemiologischer Studien: Ballaststoffe (s = signifikant; sn = nicht signifikant; kE = kein Effekt; NSP = Nicht-Stärke Polysacharide)	70
Tab. 17: Literaturüberblick epidemiologischer Studien: Fette (s = signifikant; ns = nicht signifikant; kE = kein Effekt)	77
Tab. 18: Literaturüberblick epidemiologischer Studien: gesättigte Fettsäuren (s = signifikant; ns = nicht signifikant; kE = kein Effekt)	82
Tab. 19: Literaturüberblick epidemiologischer Studien: Karotinoide (s = signifikant; ns = nicht signifikant; kE = kein Effekt; * in prämenopausalen Frauen mit positiver Familiengeschichte)	84

1 Einleitung

1.1 Hypothese

Das Mammakarzinom ist weltweit die häufigste Krebserkrankung der Frau und bei Frauen die häufigste Todesursache durch Krebs. Weltweit ist Brustkrebs die dritthäufigste Krebserkrankung überhaupt - mit steigender Inzidenz, jährlich um etwa 0,5% (Parkin 1998). Über 50% der Neuerkrankungen werden jährlich in den Industrieländern registriert. Darüber hinaus wird eine steigende Inzidenz in Asien und Afrika beobachtet und speziell in Ländern mit einer früher geringen Inzidenz wird dieser maligne Tumor zunehmend diagnostiziert (WCRF 1997).

Ziel ist, Erkenntnisse zu gewinnen über das Auftreten von Brustkrebs in der Kilimanjaro Region, die geeignet sind, bislang ungesicherte Einflussgrößen zu benennen – und zwar in zwei Bereichen. Erstens: Ernährung. Krebsprotektiv wirken möglicherweise Ballaststoffe und Karotinoide. Krebsfördernd ist wahrscheinlich Alkohol; Nahrungsfett und gesättigte Fettsäuren fördern Brustkrebs möglicherweise. Zweitens: Reproduktion. Als krebsprotektiv wird eine frühe erste Termingeburt diskutiert sowie eine hohe Anzahl an Termingeburten. Als fördernd gilt eine erste Menarche in jungem Alter.

Aufgrund der lebenslang homogenen Ernährungsweise der tansanischen Bevölkerung erscheint diese besonders für eine derartige Studie geeignet zu sein, da hier Abweichungen einzelner Parameter leichter einem Karzinomrisiko zugeordnet werden können und für die Bevölkerung vermutlich die gleiche Exposition besteht. Ein derartiger Zusammenhang kann - solange keine Daten zur Exposition gegenüber einzelnen kanzerogenen oder protektiven Faktoren vorliegen - nur epidemiologisch festgestellt werden. In der vorliegenden Studie werden Faktoren der Ernährung, des Lebensstils und der Reproduktionsgeschichte der Teilnehmerinnen auf ihren Effekt bezüglich des Krebsrisikos untersucht. Die einzelnen Faktoren werden in den letzten zehn Jahren in der internationalen Forschung widersprüchlich diskutiert und werden daher in dieser Studie unter anderen Bedingungen auf ihren Effekt überprüft.

Die Kilimanjaro Region wurde als Studienort gewählt, weil eines der größten Überweisungskrankenhäuser des Landes, das Kilimanjaro Christian Medical Centre (KCMC), mit seinem pathologischen Institut die besten diagnostischen Möglichkeiten bietet. Darüber hinaus gilt die Kilimanjaro Region als eine hoch entwickelte Region in

Tansania, die eine notwendige Infrastruktur und relativ hohen Bildungsstand der Bevölkerung bietet. Diese Voraussetzungen sind für eine epidemiologische Studie unerlässlich, weil die Patientinnen einen guten Zugang zu einer medizinischen Grundversorgung haben und den komplexen Hintergrund des Interviews verstehen sollten. Die Infrastruktur ermöglicht auch die nötige Zusammenarbeit mit anderen medizinischen Einrichtungen in weiter entfernten Bezirken der Region, wodurch auch Patientinnen in die Studie einbezogen werden können, für die der Weg ins KCMC nicht möglich ist. Auf diese Weise kann eine repräsentative Studienpopulation für die Studie gebildet werden.

Die steigende Inzidenz maligner Erkrankungen, inklusive Brustkrebs, bringt zusätzliche, schwerwiegende Probleme für das Gesundheitssystem Tansanias sowie für die Bevölkerung mit sich. Oft fehlen Mittel für aufwändige Therapieformen oder Fachärzte, die mit der Diagnose und Behandlung von derartigen Erkrankungen vertraut sind. Aus diesem Grund ist ein klärender Beitrag zur Prävention von Brustkrebs gerade für Entwicklungsländer von großer Bedeutung. Die meisten Betroffenen können die Mittel für eine adäquate Behandlung nicht aufbringen. Teure Therapien, lange Krankenhausaufhalte, der Ausfall weiblicher Arbeits- und Aufsichtskapazität, bedeuten eine große finanzielle Belastung für die Familien. Sie müssen die Kinder oft von der Schule nehmen, um sie arbeiten zu lassen, statt ihnen eine Ausbildung zu ermöglichen. Viele Familien verkaufen Land und Vieh, um die notwendigen Mittel aufzubringen, wodurch in beiden Fällen ihre Lebensgrundlage verloren geht (AMMP 1997).

1.2 Die Vereinigte Republik Tansania

Geographische Daten

Die Vereinte Republik Tansania ist mit 945.000 km² das größte Land Ostafrikas. 62.000 km² des Festlandes sind mit Wasser bedeckt (Government of Tanzania 2003). Die Landesfläche beinhaltet auch die Inseln Mafia, Pemba und Sansibar. Das Land ist untergliedert in 25 Regionen. Tansania liegt südlich des Äquators zwischen 1° und 12° südlicher Breite und 29° und 40° östlicher Länge. Die Landesgrenzenlänge beträgt insgesamt 3.402 km; sie wird geteilt von Burundi 451 km, Kenia 769 km, Malawi 475 km, Mosambik 756 km, Ruanda 217 km, Uganda 396 km, Sambia 338 km. Die Küstenlinie zum Indischen Ozean beträgt 1.424 km (Government of Tanzania 2003).

Das Landesinnere ist geprägt durch Hochflächen, Bergländer (Southern Highlands, Kilimanjaro) und den ostafrikanischen Grabenbruch. Eine schmale Küstenniederung verläuft südwärts von der kenianischen zur mosambikanischen Grenze. Im Südwesten bildet der Malawisee die Grenze zu Malawi. Von hier aus verläuft die Grenze nordwestwärts bis zum Südzipfel des Tanganjikasees. Im Nordwesten grenzt das Land an Burundi, Ruanda und Uganda. Die Grenze nach Uganda verläuft mitten durch den Victoriasee und stößt am Ostufer auf die kenianische Grenze. Die zergliederte Gebirgskette am Rande des Ostafrikanischen Grabens ist durch Vulkane geprägt.

Das Klima variiert zwischen tropischem Klima entlang der Küste bis zu gemäßigttem Klima in den Höhenlagen. Allgemein richtet sich die Niederschlagsmenge nach der Landschafts- und der Höhenlage. Das Klima im Inland ist heiß und trocken; die große Regenzeit dauert von Dezember bis April und die Trockenzeit von Juni bis Oktober. Der Norden hat zwei Regenzeiten: eine Hauptregenzeit von März bis Mai, eine kleinere von Oktober bis Dezember (Government of Tanzania 2003).

Ein großer Teil des Landes ist mit Grasland (40%) und verstreuten Waldgebieten (47%) bedeckt, doch die Verseuchung durch Tsetse-Fliegen macht das Land über weite Regionen ungeeignet für Viehzucht und Besiedlung. Landwirtschaftlich nutzbar sind 5% des Landes, 7% entfallen auf andere Landformen. Insgesamt werden 1550 km² des Landes bewässert (CIA 2002).

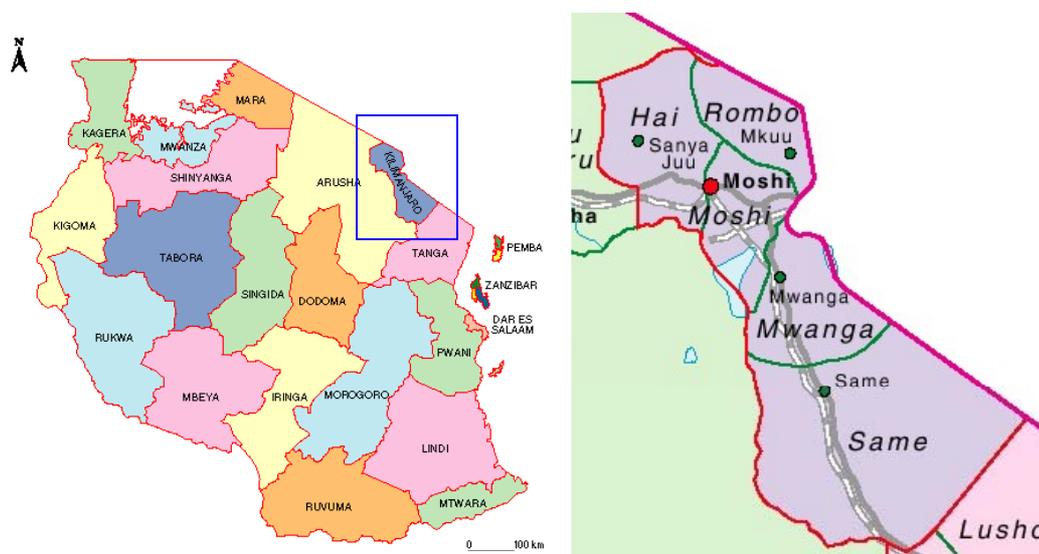


Abb. 1: Karte von Tansania und der Kilimanjaro Region.

Die linke Karte zeigt die 25 Regionen Tansanias mit der Kilimanjaro Region an der kenianischen Grenze. Die rechte Karte stellt die Kilimanjaro Region dar. Die grünen Grenzen sind Bezirksgrenzen, die Rote ist die Regionsgrenze (Shand 2001).

Demographische Daten

Die Gesamtpopulation Tansanias betrug im Jahr 2001 34 Millionen Menschen, mit einer jährlichen Wachstumsrate von 2,6% (Government of Tanzania 2003). Bis zum Jahr 2050 wird für die jährliche Wachstumsrate ein abnehmender Trend erwartet: betrug sie im Jahr 1980 noch 3,3% so soll sie im Jahr 2050 1,2% betragen (FAO 2003a).

Die Altersstruktur gliedert sich in die unter 15-Jährigen (45%), 15-64 Jährigen (53%) und über 64-Jährigen (3%). Die Erwerbsquote lag 1995 bei 46%. Das Mann / Frau – Verhältnis beträgt in Tansania 99 / 100. Die Lebenserwartung (bei Geburt) beträgt 51,7 Jahre (UNICEF 2003).

Durch die unterschiedlichen Landschaftsformen besitzt Tansania vielfältige Vegetations- und Klimazonen, wobei die ungleichmäßige Verteilung der für die Landwirtschaft nutzbaren Gebiete mit der Bevölkerungsverteilung korreliert. Über zwei Drittel der Bevölkerung leben auf einem Zehntel der Landesfläche (Kilimanjaro, Küste, um die Binnenseen). Die Bevölkerung des Festlandes besteht zu 95% aus Bantuvölkern, die sich in etwa 130 Stammesgruppen gliedern. Die bedeutendsten Stämme Tansanias die Nyamwezi und Sukuma 26,3%; die Swahili 8,8%; die Haya 5,3%; die Hehe und Bena 5,0%; Chagga 4,4%; Gogo 4,4%; Makonde 3,7%; andere 42,1%. Die Maasai gehören zu den nilotischen, semi-nomadischen Völkern. Hinzu kommen Minderheiten arabischer, europäischer und indisch-pakistanischer Herkunft.

Die Religionsgruppen gliedern sich in Moslems (Landesinnere: 35%, Sansibar: 95%), Christen (45%), Hindus, Animisten (35%). Es gibt keine offizielle Staatsreligion (Nohlen 2002).

Die Alphabetisierungsrate beträgt bei Männern 79,4%, bei Frauen 56,8% (CIA 2002).

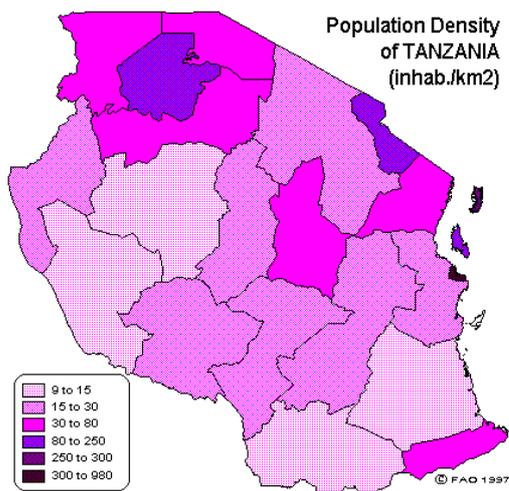


Abb. 2 (links): Bevölkerungsdichte in Tansania, Darstellung der Regionen (FAO 2003b)

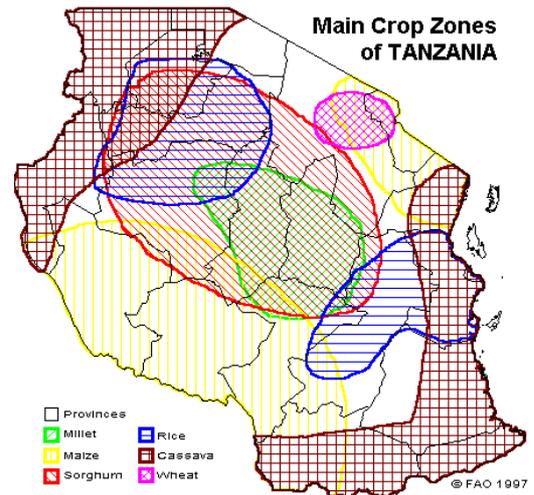


Abb. 3 (rechts): Hauptanbauprodukte Tansanias, Darstellung der Regionen (FAO 2003b)

Wirtschaft und Regierung

1964 wurden die „Vereinte Republik Tanganyika und Sansibar“ unter Julius K. Nyerere zur „Vereinten Republik Tansania“ zusammengeschlossen. Die offizielle Hauptstadt ist Dodoma. Tansania ist eines der ärmsten Länder der Welt; 51,1% der Bevölkerung leben unterhalb der Armutsgrenze¹. Der „Human Development Index“ (HDI)² liegt bei 0,436; Tansanias Rang (von 162 Ländern) ist 140 (Nohlen 2002).

Die Landwirtschaft ist dominierender Wirtschaftsfaktor, der 48% der gesamtwirtschaftlichen Wertschöpfung und etwa 85% der Exporterlöse ausmacht. Ein Großteil der Agrarproduktion entfällt auf die Subsistenz. Hauptexportgüter sind: Kaffee, Gold, Cashewnüsse, Baumwolle und Handwerkskunst (Government of Tanzania 2003).

Der industrielle Sektor wächst sehr langsam, im Jahr 2000 betrug sein BIP-Anteil 17%. Er konzentriert sich auf die Verarbeitung heimischer Rohstoffe sowie die Produktion einfacher Gebrauchsgüter. Der Dienstleistungssektor trägt 35% zum BIP³ bei. Das BIP betrug im Jahr 2000 rund 9316 Millionen US-\$ (Nohlen 2002).

¹ Definition absolute Armut / Armutsgrenze laut Weltbank: täglicher zur Verfügung stehender Betrag liegt unter 1 US\$ pro Person (The World Bank 2003)

² HDI: 1990 erstmals vom UNDP publiziert, gebildet aus den Komponenten: Lebenserwartung, Alphabetisierung und Lebensstandard (UNDP 1999). Für diese Indikatoren wird eine Skala von 0 bis 1 projiziert (Nohlen and Nuscheler 1993)

³ BIP (Bruttoinlandsprodukt): Summe aller innerhalb der Landesgrenzen einer Volkswirtschaft produzierten Güter bzw. erbrachten Dienstleistungen (Nohlen and Nuscheler 1993).

2 Methoden

2.1 Die Studienpopulation

Demographische Daten

Die Kilimanjaro Region liegt im Nordosten Tansanias zwischen 2° und 4° südlicher Breite sowie 36° und 38° östlicher Länge. Sie grenzt nördlich an Kenia, im Südosten an die Region Tanga und im Süden sowie im Westen an die Region Arusha. Die Region bedeckt eine Fläche von 13.209 km², das entspricht 1,4% der Gesamtfläche Tansanias. und ist in sechs administrative Bezirke aufgeteilt:

Rombo, Mwanga, Hai, Moshi Stadt, Moshi Land und Same (Government of Tanzania 2003).

In der Kilimanjaro Region lebten im Jahr 2001 2.034.418 Menschen (Government of Tanzania 2003), mit einer jährlichen Wachstumsrate von etwa 2,1% (Planning Commission 1998). Die Bevölkerungsdichte (Personen / km²) war im Jahr 2000 in Moshi Stadt (7.027 P / km²) am höchsten, gefolgt von Moshi Land (281 P / km²), Rombo (181 P / km²), Hai (99 P / km²), Mwanga (80 P / km²) und Same (36 P / km²). Nach den Regionen Dar es Salaam und Mwanza hat die Kilimanjaro Region die dritthöchste Bevölkerungsdichte des gesamten Landes (Planning Commission 1998). Die enge Besiedlung in dieser Region und gerade im Hochland des Kilimanjaro ist durch die hohe Fertilität des vulkanischen Bodens zu erklären.

Die durchschnittliche Haushaltsgröße⁴ umfasst im städtischen Raum 4,3 und im ländlichen Raum 5,5 Personen.

Die Altersstruktur ist untergliedert in die unter 15-Jährigen (46,4%), die 15-44 Jährigen (37,2%), die 45-64 Jährigen (10%) und die über 64 Jährigen (5,9%).

Diese Zahlen wurden bei der letzten großen Volkszählung 1988 ermittelt. Dabei konnte auch die regionale Geschlechterverteilung ermittelt werden: sie betrug 91,6, d.h. in der Kilimanjaro Region besteht ein Mann / Frau Verhältnis von 91,6 zu 100 (Planning Commission 1998).

⁴ Definition Haushaltsgröße: alle Menschen, die aus demselben Kochtopf essen (AMMP 2001).

Ethnische Gruppen der Kilimanjaro Region

Die Chagga sind die beherrschende Ethnie der Region; sie bilden rund 400 Klans, sind hauptsächlich Bauern und leben von Landwirtschaft und Viehzucht. Darüber hinaus sind sie fähige Geschäftsleute und treiben mit erbrachten Ernteerträgen Handel. Die Chagga gehören den Bantu-Völkern.

Kleinere Ethnien in der Region sind die Arusha und die Meru (aus der Region Arusha), die Pare (aus der Region Same), die Shambala (aus der Region Tanga) sowie die Maasai. Das Maasailand liegt südlich und westlich der Kilimanjaro Region (Government of Tanzania 2003).

Mortalität und Morbidität

Die Lebenserwartung bei Geburt ist bei den Frauen der Kilimanjaro Region mit 62 Jahren höher als bei Männern (57 Jahre) (Planning Commission 1998).

Malaria war zwischen 1975-1990 in Tansania die häufigste Krankheitsursache, die stationär behandelt wurde, und die häufigste Todesursache (Petit and van Ginneken 1995).

Haupttodesursache der über 15-jährigen Frauen in der Kilimanjaro Region ist Krebs, bei Männern steht Krebs an zweiter Stelle.

Brustkrebs steht bei den 15-59 jährigen Frauen im Bezirk Hai an vierter Stelle, nach Zervix-, Magen- und Leberkrebs (AMMP 1997). Der Bezirk Hai steht in dem AMMP-Projekt repräsentativ für die ganze Kilimanjaro Region.

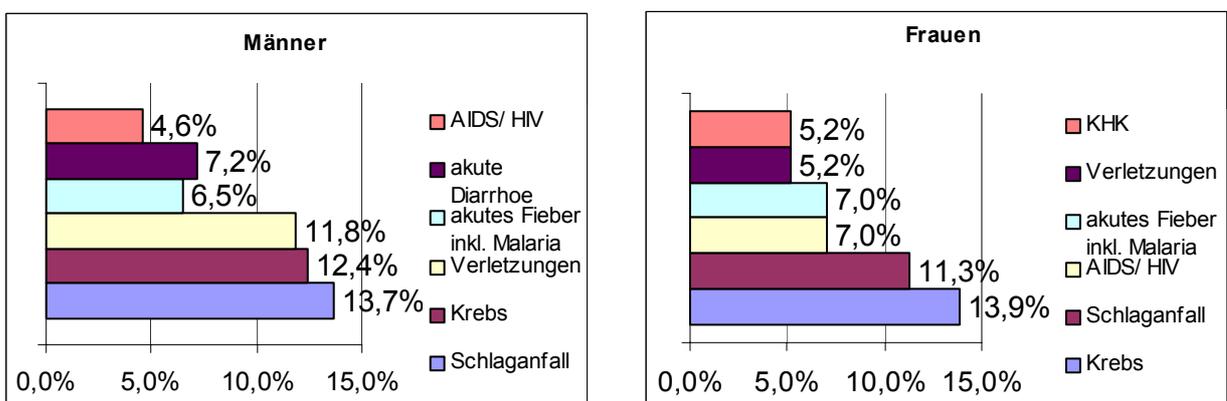


Abb. 4: Die sechs häufigsten Todesursachen bei Männern und Frauen (> 15 Jahre alt) in der Kilimanjaro Region zwischen 1987 bis 1995, Angaben in Prozent (AMMP 1997)

Die ländlichen Bewohner Tansanias haben, verglichen mit der urbanen Bevölkerung, geringe Raucherzahlen, selten Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Übergewicht und selten einen hohen Cholesterinspiegel (AMMP 1997).

Alphabetisierung

Die letzte große Volkszählung von 1988 ergab eine Alphabetisierungsrate⁵ von 80,8%. Damit nimmt die Kilimanjaro Region, gefolgt von der Region Dar es Salaam mit 80,7%, die erste Position im nationalen Vergleich ein. Der nationale Trend zeigt dabei eine höhere Alphabetisierung im städtischen als im ländlichen Bereich.

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung sind in der Kilimanjaro Region etwa doppelt so viele Frauen wie Männer Analphabeten (Planning Commission 1998)

Klima und Landwirtschaft

In der Region gibt es zwei Regenzeiten im Jahr: die große Regenzeit von März bis Mai, die kleine von Oktober bis Dezember. In den Gebirgsregionen fällt dabei viermal soviel Niederschlag wie in den Niederungen. Darüber hinaus steigen die Temperaturen in der heißen Jahreszeit (Oktober bis März) nur auf 15-30° C an, nicht wie im Tiefland auf 40° C. Neben der Bodenbeschaffenheit ist daher auch das Klima ein Grund für die hohe Bevölkerungsdichte der Gebirgsregionen, in der überwiegend Bauern leben.

Tabelle 1 stellt die agro-ökonomischen Zonen der Kilimanjaro Region gegenüber.

⁵Alphabetisierung nach UNESCO: Aneignung von Lesen und Schreiben inklusive Beitrag zur sozialen Emanzipation und politischen Partizipation (Nohlen and Nuscheler 1993).

Tab. 1: Agro-ökonomische Zonen der Kilimanjaro Region

Zone	Populationsdichte (P/km ²)	Höhe (m)	Bodenbeschaffenheit	Einkommensquelle	Niederschlag (mm)	Temp. (° C)
Gipfel		1800-5895	vulkanisch	Tourismus	≥ 2000	unter 15
Hochland	600	1000-1800	vulkanisch	<u>Agrarsektor:</u> Weizen, Gerste, Obst, Bohnen, Kaffee, Kochbananen, Viehhaltung: Rinder, Schweine, Ziegen	1250-2000	15-20
Intermediäre Zone	250	900-1100	moderat fruchtbarer Boden	<u>Agrarsektor:</u> Mais, Bohnen, Kaffee, Bananen, Viehhaltung: Rinder, Schweine, Ziegen, Kaninchen, Geflügel	800-1250	20-30
Flachland	50	bis 900	variable Bodenqualität	<u>Agrarsektor:</u> Mais, Baumwolle, Reis, Sorghum, Cassava, Erbsen Viehhaltung: Rinder, Schafe, Ziegen	500-900	≥30

(Planning Commission 1998)

Kaffee ist die bedeutendste Anbaufrucht, die zum Verkauf bestimmt ist (cash crop). Die Kilimanjaro Region gilt als Hauptproduzent der nationalen Kaffeeindustrie mit einem Anteil von 30-36%.

In der Region werden 22% der Gesamtfläche landwirtschaftlich genutzt. Der Beitrag von Landwirtschaft und Viehzucht zur gesamtwirtschaftlichen Wertschöpfung beträgt 60%. Das regionale BIP nimmt den achten Platz unter den 20 Regionen des Festlandes ein (Planning Commission 1998).

In den letzten Jahren wurde ein Rückgang der Niederschlagsmengen und auch ein partielles Ausbleiben der kleinen Regenzeit beobachtet, was zu einem Absinken der Grundwasserpegel führt. Die wichtigste Wasserquelle der Region ist mit einem Anteil von 90% das Oberflächenwasser. Dieses erhält die Region aus Flüssen und Quellen

der Pare Berge und des Kilimanjaro; es wird im Flachland mit Dämmen und Seen aufgefangen. Der größte und somit bedeutendste Stausee ist der Nyumba ya Mungu im Bezirk Mwanga. Weitere bedeutende Staudämme sind der Kalimawe, der Ndungu und der Jipe. Das Wasser dieser Stauseen wird zur Bewässerung, für die Industrie und zur Erzeugung von Strom genutzt. Der Fischfang aus den Stauseen liefert der Region Süßwasserfisch.

Ein weiterer Fischproduzent ist die im Osten angrenzende Region Tanga, welche Salzwasserfische aus dem Indischen Ozean in die Kilimanjaro Region liefert.

Etwa 10% der Wasserversorgung erhält die Region vom Grundwasser mittels Pumpen und Brunnen (Planning Commission 1998).

2.2 Das Kilimanjaro Christian Medical Centre (KCMC)

In der Region sichern zwei Überweisungskrankenhäuser die medizinische Versorgung der Bevölkerung. Das KCMC im Bezirk Moshi ist mit 420 Betten das größte Krankenhaus der Region und bildet die medizinische Abteilung der Tumaini Universität (KCMC 2002).

Im pathologischen Institut des Krankenhauses wird seit 1998 ein „population-based“ Krebsregister geführt. Ungefähr die Hälfte der dort registrierten Tumore wurde im KCMC aufgenommen, die zweite Hälfte wurde in anderen Krankenhäusern der Region diagnostiziert. Eine speziell für diese Aufgabe geschulte Krankenschwester fährt in regelmäßigen Abständen die Krankenhäuser der Bezirke Moshi Land, Moshi Stadt, Rombo und Hai an, um die dort registrierten Patientendaten aufzunehmen und sie später in das computergeführte Register zu übertragen.

Die Auswertung der Daten erfolgt durch Spezialisten des „Ocean Road Cancer Centre“ in Dar es Salaam, welches alle nationalen Daten bearbeitet.

Zwischen 1998 und 2000 wurden im Kilimanjaro Krebsregister 1204 Tumoren aufgenommen, davon wurden 72% histologisch und zytologisch diagnostiziert. Da für diesen Zeitraum keine aktuellen Bevölkerungszahlen verfügbar sind, kann keine Inzidenz berechnet werden. Die Daten stellen demnach lediglich die Häufigkeit dar, in welcher bestimmte Tumore in der Region auftreten (Parkin et al. 2002).

2.3 Das Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist die zweithäufigste Krebserkrankung der Frau sowohl in Tansania als auch in der Kilimanjaro Region (Parkin et al. 2002). In Tansania stellt sich ein Alterspeak bei ≥ 65 Jahren dar, in der Kilimanjaro Region wird ein Brusttumor hauptsächlich im Alter von 15 bis 44 Jahren diagnostiziert (vgl. Abbildung 5).

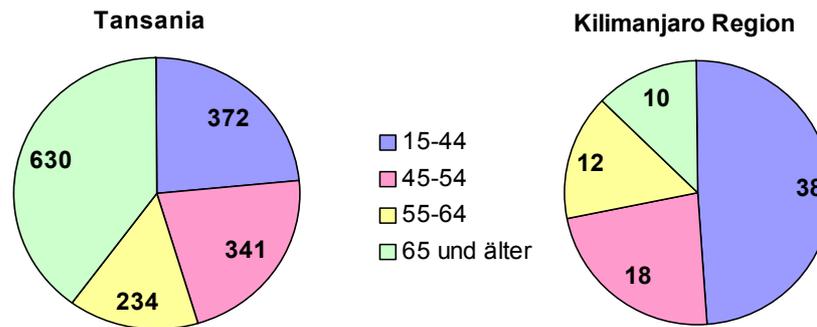


Abb. 5: Erfasste Brustkrebs-Inzidenz in Tansania und der Kilimanjaro Region je Altersgruppe, Angabe in absoluten Fallzahlen für das Jahr 2000. (Ferlay et al. 2002)

In Tansania ist Brustkrebs, nach dem Zervixkarzinom, die zweithäufigste Todesursache durch Krebs bei Frauen (Ferlay et al. 2002). Die Brustkrebs-Inzidenz in Tansania ist viel geringer als in Industrieländern. Die Sterblichkeit durch Brustkrebs in Tansania ist im Verhältnis zur Inzidenz sehr hoch, insbesondere wenn man das Inzidenz / Sterblichkeit-Verhältnis der Industrieländer betrachtet (vgl. Abbildung 6).

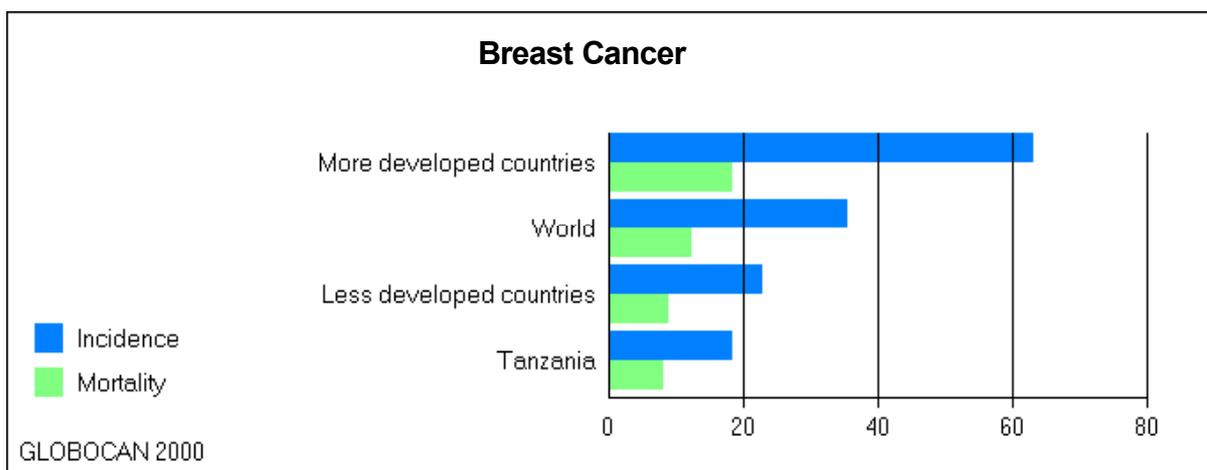


Abb. 6: Brustkrebs Inzidenz- und Sterberaten: weltweit, in Tansania, in Industrie- und Entwicklungsländern. Angaben in Fällen pro 100.000 für Menschen aller Altersgruppen für das Jahr 2000. (Ferlay et al. 2002)

Unter einem Mammakarzinom versteht man eine bösartige Erkrankung der Brust. Risikofaktoren sind vor allem familiäre Prädisposition, Übergewicht, keine oder späte erste Schwangerschaft, Hormontherapie (isoliert Östrogene) und proliferative Mastopathie.

Denkt man sich ein Kreuz mit der Brustwarze als Zentrum, so kann man eine räumliche Häufigkeitsteilung in vier Quadranten vornehmen. Besonders häufig ist der obere äußere Quadrant befallen, da er auch den größten Teil der Brustdrüse enthält.

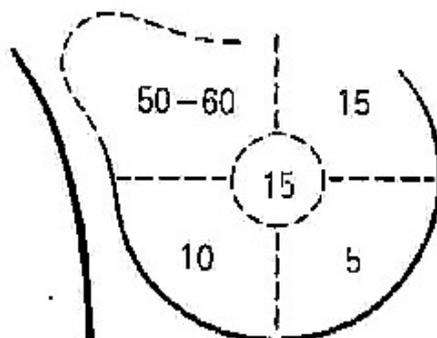


Abb. 7: Lokalisationshäufigkeit (%) in den unterschiedlichen Quadranten (Schmidt-Matthiesen and Hepp 1998)

Die Ursache der Entstehung von Brustkrebs ist noch nicht völlig aufgeklärt. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass bei etwa 5-10% der erkrankten Frauen eine familiäre Prädisposition mitverantwortlich ist (Bremer et al. 2001). So steigt das Krebsrisiko von Frauen, bei denen eine Verwandte ersten Grades erkrankt ist auf das Dreifache.

Bereits seit längerer Zeit wird angesichts familiärer Erkrankungshäufigkeiten eine genetische Ursache der Tumorentstehung vermutet. In jüngster Zeit konnten die drei Tumorgene BRCA-1, BRCA-2 und BRCA-3 mit einem erhöhten Krebsrisiko in Verbindung gebracht werden (BRCA für Breast Cancer). Trägerinnen der Mutationen in BRCA-1 und BRCA-2 haben ein um 80% erhöhtes Risiko, an Brustkrebs zu erkranken. Die Risikoerhöhung von BRCA-3 ist noch nicht quantifiziert (Delorme 2001).

Beim geringsten Verdacht auf ein Mammakarzinom muss eine eingehende ärztliche Untersuchung durchgeführt werden. Neben der Erhebung der Krankengeschichte und genauer Abtastung beider Brüste, der Achselhöhlen und Schlüsselbeingruben wird eine Röntgenuntersuchung (Mammographie) der Brust vorgenommen (Delorme 2001).

Für eine zytologische Untersuchung entnimmt der Pathologe mit einer feinen Nadel eine Gewebeprobe (Biopsie). Diese Art der Biopsat-Entnahme nennt man Feinnadel-Aspirationszytologie (FNAC: Fine Needle Aspiration Cytology) (NHSBSP 2001). Die Methode der FNAC sichert mit hoher Genauigkeit innerhalb einer halben Stunde die Diagnose. Die Treffsicherheit der zytologischen Diagnosestellung ist bei Mammakarzinomen sehr hoch (über 99 %) (NHSBSP 2001).

Das Ergebnis der mikroskopischen Zell- und Gewebeuntersuchung gibt Aufschluss über den Tumortyp und den Grad seiner Aggressivität. Alle Tumoren der Brust können grob in Milchgangskarzinome, auch duktales Karzinom, und in Läppchenkarzinome, auch lobuläres Karzinom unterschieden werden (UICC 2002).

Die Untersuchung des operativ entfernten Tumors und der Lymphknoten gestattet einen Überblick über den Umfang der Tumorausbreitung (Metastasierung).

Die Ergebnisse der Untersuchungen werden in das sogenannte TNM- (Tumor, Lymphknoten, Metastase) Schema eingeordnet (UICC 2002). Daraus ergibt sich wiederum eine Einteilung in Stadien. Diese Stadieneinteilung zusammen mit der Histologie bestimmt die Prognose und die Behandlungsstrategie.

Darüber hinaus wird an einer Tumorgewebsprobe untersucht, ob die Zellen Östrogen-Rezeptoren aufweisen. Östrogen kann das Wachstum der Zellen mit solchen Rezeptoren stimulieren. Umgekehrt kann durch dessen Entzug das Tumorstadium gebremst werden.

2.4 Die Fall-Kontroll-Studie

Fall-Kontroll-Studien vergleichen erkrankte mit nicht erkrankten Personen hinsichtlich bestimmter Expositionsfaktoren. Eine Exposition wird dabei rückblickend für einen Zeitraum oder Zeitpunkt in der Vergangenheit erfasst. Teilnahme an der Studie wird durch das Vorhandensein (Fälle) oder das Nichtvorhandensein (Kontrollen) einer Krankheit bestimmt. Für beide Gruppen (Fälle und Kontrollen) wird festgestellt, ob sie einem definierten Faktor vor dem Auftreten der Erkrankung exponiert waren oder nicht (Clayton D. 2001).

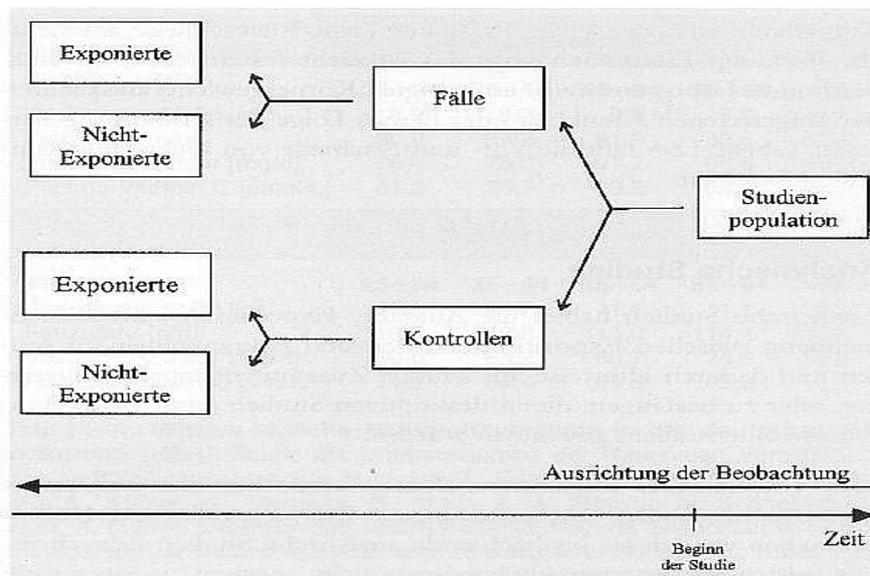


Abb. 8: Schematische Darstellung einer Fall-Kontroll-Studie (Schneider R. 1997)

In der Regel werden neu auftretende Fälle einer Population zu einer definierten Studienpopulation erfasst (Inzidenz). Es werden hierbei alle neu auftretenden Krankheitsfälle ab einem bestimmten Zeitpunkt in die Studie aufgenommen.

Für die Definition eines Falles sind vor allem die diagnostischen Kriterien von Bedeutung (Dos Santos Silva 1999).

Fall-Kontroll-Studien werden in der Ernährungsepidemiologie angewendet, wenn man die Ernährungsgewohnheiten einer definierten Gruppe beschreibt (Querschnittstudie). Querschnittstudien untersuchen einmalig für jeden Studienteilnehmer zu einem bestimmten Zeitpunkt den Krankheitsstatus (Diagnose) und / oder Expositionsfaktoren (Ernährung, Rauchen, Alkoholkonsum).

Auswahl von Fällen und Kontrollen

Die Fälle

Bei der vorliegenden Studie wurden die Fälle mittels einer Feinnadel-Aspirationszytologie (FNAC) diagnostiziert. Bei einer FNAC wird bei den Patienten betroffenes Gewebe im Bereich einer lokalisierten Veränderung punktiert, um Zellen für die zytologische Untersuchung zu gewinnen.

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine „hospital-based“ Studie, d.h. alle Fälle wurden in einem Krankenhaus gesucht. Alle Brustkrebspatientinnen, welche in der Zeit vom 1.12.2000 bis zum 1.1.2002 im KCMC diagnostiziert wurden, wurden in

die Studie aufgenommen und befragt. Es handelt sich bei den erhobenen Falldaten nicht um eine Brustkrebsinzidenz. Weiterhin wurden Patientinnen in die Studie aufgenommen, die sich für therapeutische Maßnahmen im KCMC befanden. Auch in ihrem Fall wurde vor Aufnahme in die Studie ein primäres Mammakarzinom durch das KCMC-Krebsregister bestätigt. In diesem Krebsregister werden alle im KCMC diagnostizierten Tumore mit einer zugehörigen Registrationsnummer sowie dem Patientennamen vermerkt. Anhand des Patientennamens und der Registrationsnummer kann jederzeit eine zurückliegende Diagnose nachgeschlagen werden.

Eine HIV-Infektion galt als Ausschlusskriterium. Der Ausschluss einer HIV-Infektion bei Patientinnen, die an einer Studie über Ernährung und Tumorentstehung teilnehmen, ist notwendig, da das Auftreten eines Mammakarzinoms mit der HIV-Infektion assoziiert sein kann (Cuvier et al. 1997; Amir et al. 2000; Amir et al. 2001). Bei einer HIV-infizierten Patientin kann keine Aussage darüber gemacht werden, ob die HIV-Infektion oder Ernährungsfaktoren die Tumorentstehung begünstigt haben. Um nur Faktoren betreffend Ernährung bzw. Lebensstil zu untersuchen, werden Patientinnen mit einer möglichen HIV-Infektion daher von der Studie ausgeschlossen.

Aufgrund der geringen Akzeptanz eines HIV-Bluttests und der daraus resultierenden geringen Bereitschaft der Bevölkerung, einen derartigen Test durchführen zu lassen, wird als Surrogatmarker die symptom-basierte WHO-Falldefinition angewandt. Dieses Vorgehen hat gegenüber dem HIV-Test den Vorteil, dass es auf Symptomen der AIDS-Erkrankung basiert und vor kurzem erfolgte, nicht für die Karzinogenese relevante, HIV-Infektionen unberücksichtigt bleiben.

Um auch ohne Laboranalyse bei Erwachsenen eine Erkrankung an AIDS diagnostizieren zu können, entwickelte die WHO (WHO 1992) folgende klinische Falldefinitionen:

Eine AIDS-Erkrankung beim Erwachsenen wird definiert durch die Existenz von mindestens zwei Hauptmerkmalen und mindestens einem Nebenmerkmal, ohne dass immunsuppressive Ursachen (Krebs, schwere Malnutrition, etc.) bekannt sind.

Hauptmerkmale

1. Gewichtsverluste von $\geq 10\%$ des Körpergewichts
2. Chronische Diarrhoe für mehr als einen Monat
3. Anhaltendes Fieber für mehr als einen Monat (konstant oder mit Unterbrechungen)

Nebenmerkmale

1. Anhaltender Husten für mehr als einen Monat
2. Generalisierte juckende Dermatitis
3. Wiederkehrende Herpeszoster-Infektionen
4. Oropharyngeale Candidiasis
5. Chronisch progressive und disseminierte Herpesvirusinfektion
6. Generalisierte Lymphadenopathie

Ein generalisiertes Kaposi-Sarkom oder eine Kryptokokken-Meningitis sind Feststellungen, die allein die Diagnose einer AIDS-Erkrankung in einem Endemiegebiet sehr wahrscheinlich machen.

Die Kontrollen

Die Entscheidung über die Kontrollenauswahl hängt von der Fragestellung der Studie ab. Damit die Kontrollen die Studienpopulation, aus der die Fälle kommen, am besten repräsentiert (Trampisch H.J. 1997), wurden diese im Krankenhaus gesucht. Dabei wurden Patienten anderer Stationen (Augen-, HNO-, Orthopädie-) oder Angehörige und Besucher gewählt, die nicht wegen eines Tumors behandelt wurden. Es wurden ebenso Kontrollen aus den Bezirkskrankenhäusern von Same, Hai und Rombo in die Studie einbezogen. Die Kontrollen entstammen dementsprechend der gleichen sozioökonomischen Schicht wie die Fälle, wodurch eine Verzerrung vermieden wird.

Darüber hinaus ist eine repräsentative Verteilung der Ethnien sowie eine Abbildung der regionalen Bevölkerung gewährleistet. Bei der Untersuchung von Ernährungsfaktoren in Verbindung mit der Entstehung von Brustkrebs könnte sich sonst eine Verzerrung der Ergebnisse ergeben (Trampisch H.J. 1997).

Beim „individual matching“ werden für die Kontrollpopulation gezielt Personen ausgewählt, bei denen mögliche Störfaktoren wie bei der Fallpopulation verteilt sind. Täte man dies nicht, hätten die Merkmale, die zwischen Fall- und Kontroll-Gruppe

unterschiedlich sind, ebenfalls einen Einfluss auf die Krankheitsentstehung. Dann wäre eine Fehlinterpretation die Folge (Dos Santos Silva 1999).

Das „individual matching“ für die vorliegende Studie erfolgte über Nationalität, Geschlecht (weiblich), Alter (± 5 Jahre) und Wohnort (Bezirk). Mit der Auswahl über den Bezirk wurde automatisch eine Darstellung der ethnischen Verteilung in der Kilimanjaro Region garantiert. Eine Verzerrung der Ergebnisse, falls die ethnische Zugehörigkeit als Störfaktor wirkt ist so unwahrscheinlich.

Das relative Risiko in Fall-Kontroll-Studien

Bei Fall-Kontroll-Studien kann das relative Risiko (RR) nicht direkt über den Vergleich von Erkrankungsrisiken oder -raten errechnet werden, weil Fälle und Kontrollen nach dem Vorliegen einer Erkrankung nicht aber einer Exposition ausgewählt werden. Daher wird bei diesem Studientyp das Odds Ratio berechnet.

Das Odds wird definiert als der Quotient der beiden Verhältnisse:

Anzahl der exponierten Fälle zu der Anzahl der nicht exponierten Fälle und Anzahl der exponierten Kontrollen zu der Anzahl der nicht exponierten Kontrollen wie in Tabelle 2 dargestellt.

Tab. 2: Vierfeldertafel für eine Fall-Kontroll-Studie

	exponiert	nicht exponiert
Fälle	a	b
Kontrollen	c	d

a = Anzahl aller exponierten Fälle; b = Anzahl aller nicht exponierten Fälle

c = Anzahl aller exponierten Kontrollen; d = Anzahl aller nicht exponierten Kontrollen

$$\text{Odds Ratio} = \frac{\text{Anzahl der exponierten Fälle} / \text{Anzahl der nicht exponierten Fälle}}{\text{Anzahl der exponierten Kontrollen} / \text{Anzahl der nicht exponierten Kontrollen}}$$

Das Odds Ratio hat den Vorteil, dass sie unverändert bleibt, wenn die Stichprobenzahl der Kontrollen erhöht wird. Dieses Verfahren wird häufig gewählt, um Effekte statistisch zuverlässiger schätzen zu können (Schneider R. 1997).

Verzerrung (Bias) und Störfaktoren (Confounder)

Die Fall-Kontroll-Studie wird, wie bereits erwähnt, zu den retrospektiven Studien gezählt. Darüber hinaus ist sie ein analytisch-beobachtender Studientypus. Analytische Studien prüfen die Hypothese zum Zusammenhang zwischen Expositionsfaktor(en) und Erkrankung. Der Terminus „beobachtend“ bezieht sich auf die Passivität der untersuchenden Personen. Eine Intervention findet nicht statt.

Dennoch kann es zu Fehlern bei der Studienanlage und -durchführung kommen, was oft zu Fehlinterpretationen führt.

Eine Verzerrung (Bias) tritt auf, wenn die Stichprobe (Fälle und / oder Kontrollen) eine Grundgesamtheit nicht repräsentiert. Der Grund hierfür ist meist ein methodisches Problem, wie eine nicht zufällige Stichrobenauswahl oder eine Verweigerung / Unerreichbarkeit bestimmter Personengruppen. Die Folge ist eine Fehlklassifikation der Studienteilnehmer.

Im Falle von Ernährungs- und Lebensstilbefragungen tritt häufig eine Erinnerungsverzerrung (Recall Bias) auf. Sie wird hervorgerufen durch das persönliche Erinnerungsvermögen der Befragten oder / und durch gesellschaftliche Normvorstellung und dem Wunsch diesen zu entsprechen, wie z. B. bei Auskünften über Trink-, Rauchgewohnheiten (Amir et al. 2000).

Ein weiterer Biastypus, welcher bei Fall-Kontroll-Studien auftreten kann, ist die Auswahl-Verzerrung (Selection Bias). Gerade bei „hospital based“ Fall-Kontroll-Studien kann die Situation auftreten, dass in der Kontroll-Gruppe die Expositionsverhältnisse nicht denen der Studienpopulation der Fälle entsprechen oder wenn bei beiden Gruppen die Teilnehmerate unterschiedlich ist (Amir et al. 2001).

Untersucht man den Zusammenhang zwischen einer Exposition und einer Erkrankung, gibt es oft mehr als einen Faktor, welcher die entsprechende Erkrankung mit beeinflussen kann. Somit kann es passieren, dass die Erkrankung nicht durch den beobachteten Expositionsfaktor sondern durch einen anderen Faktor verursacht wird. Dieser Störfaktor (Confounder) kann dazu führen, dass der Zusammenhang zwischen der Exposition und der Erkrankung verdeckt wird (Trampisch H.J. 1997).

In Abbildung 9 werden Zusammenhänge zwischen Störfaktor, Exposition und Erkrankung dargestellt. Der Störfaktor (z.B. Tabakrauchen) nimmt auf die Erkrankung (z.B. Lungenkrebs) kausal Einfluss, und das in ähnlicher Weise, wie es von der Exposition (z.B. Alkoholkonsum) angenommen wird. Störfaktoren stehen in einem kausalen Zusammenhang zur Erkrankung (Ursache-Wirkung-Beziehung) und in einem assoziativen Zusammenhang zur Exposition.

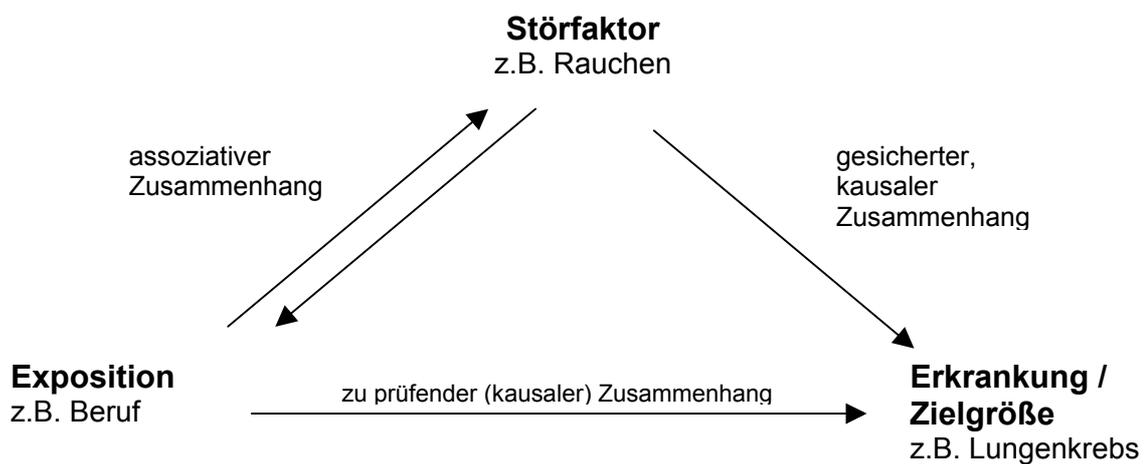


Abb. 9: Exposition, Störfaktor und Erkrankung (Dos Santos Silva 1999)

2.5 Das Interview

Die Datenerhebung erfolgte mittels eines Fragebogen-gestützten Interviews. Die Fragebögen wurden zunächst auf der Grundlage von tansanischen Ernährungs-erhebungen (Tanner and Lukmanji 1987; Mazengo et al. 1997) in Englisch verfasst. Sie wurden während eines ersten Tansania-Aufenthalts (Mai 2000) mit Hilfe von einheimischen, medizinischen Fachkräften an die lokalen Gegebenheiten angepasst und in Kisuaheli übersetzt.

Die Fragebögen sind in drei Teile gegliedert. Der erste Teil liefert Informationen über die Patientin und ihre Erkrankung, ihre Reproduktionsgeschichte und Familie. Der zweite Teil besteht aus Lebensstilfragen wie Rauch- und Trinkgewohnheiten, Lebensmittellagerung, etc. und der dritte Teil aus dem Food-Frequency-Questionnaire (FFQ)-Erhebungsbogen (Anhang A1, A2, A3).

Der Fragentyp ist charakterisiert durch überwiegend geschlossene Fragen mit bereits kodierten und kategorisierten Antwortvorgaben, z.B. Altersangaben, Wohnort. Außerdem werden formal offene Fragen gestellt, wie z.B. Angaben zur Familienplanung, Kochrezepte, o.ä. (Dos Santos Silva 1999). Die Form der Datenerhebung durch ein persönliches Interview wurde gewählt, da die älteren Patientinnen häufig

Analphabeten sind. Darüber hinaus werden Fehler vermieden, welche durch fehlerhaftes Ausfüllen der Fragebögen, durch Nichtverstehen der Frage- und Problemstellung sowie durch falsches Einschätzen der Ernährungsgewohnheiten entstehen. Bei all diesen Aspekten kann ein einheimischer Interviewer, der mit Sprache und lokalen Ernährungsgewohnheiten vertraut ist, Erklärungen liefern und die Fehlerquote verringern (WHO 2001).

Das Interview wurde in Kisuaheli, ggf. auch in Kichagga, geführt. Den Befragten wurde vor Beginn des Interviews in ihrer Landes- / Stammessprache der Studienhintergrund erläutert und ihre Teilnahmebereitschaft erbeten. Erst nachdem sie bestätigten, Problemstellung und Fragen verstanden zu haben, sich zur Teilnahme bereit erklärten, wurde die Befragung durchgeführt.

2.6 Die Food-Frequency-Questionnaire Methode (FFQ)

Der FFQ gehört zu den retrospektiven Erhebungsmethoden und ist eine direkte Methode zur Erhebung von Verzehrdaten. Er eignet sich gut für Ernährungserhebungen im Rahmen äthiologischer Studien (Byers 2001).

Die FFQ-Methode liefert Daten bezüglich der Häufigkeit, mit der eine bestimmte Menge eines Lebensmittels über einen definierten Zeitraum (1 Woche, 1 Monat, 1 Jahr) verzehrt wird. Weitere Daten beziehen sich auf Mahlzeitengestaltung, -zubereitung, Ernährungsgewohnheiten und Anzahl der Personen im Haushalt (Dwyer J 1999).

In der vorliegenden Studie wurde ein semi-quantitativer FFQ angewandt, um die Verzehrshäufigkeit durch Mengenangaben der verzehrten Lebensmittel und Getränke zu vervollständigen. Auf diese Weise war es möglich nicht nur einen Überblick über den Verzehr der verfügbaren Lebensmittel zu erhalten, sondern zusätzlich die ungefähre Menge der täglich zugeführten Mikro- und Makronährstoffe zu ermitteln.

Vorteil der FFQ-Methode ist, dass das Ernährungsverhalten der Befragten nicht beeinflusst wird. Ein Nachteil des FFQ: das Erinnerungs- und Schätzungsvermögen der Befragten muss gut sein. Falsche Angaben, welche auf Missverständnissen oder Unkenntnis beruhen, sind nicht auszuschließen, d.h. die Genauigkeit der Daten ist abhängig von den interviewten Personen (siehe auch Recall Bias) (Cameron ME 1988).

Für die volumetrische Bestimmung der verzehrten Lebensmittel wurden skalierte (100ml Abschnitte), haushaltsübliche Behältnisse eingesetzt. Derartige Becher

werden sowohl in den Haushalten zum Verteilen der Speisen verwendet als auch zum Abmessen handelsüblicher Mengen auf den Märkten.

In der vorliegenden Studie wurden drei Becher (Teebecher 200ml, Milchbecher 400ml, „Mbege“-Becher 1000ml) eingesetzt.

Das Abschätzen der verzehrten Mengen bei Lebensmitteln und Getränken ist für den Befragten auf diese Weise leicht möglich, denn alle drei Bechergrößen sind Teil des täglichen Essgeschirrs. Mittels der Skalierung an der Becherwand können Angaben beliebiger Mengen gemacht werden (Cameron ME 1988).

Gerade wenn Lebensmittel und Getränke, nicht wie in den Industrieländern in handelsüblichen Verpackungen gekauft und konsumiert werden, ist die Mengeneinschätzung auf diese Weise meist verlässlich.

Um mittels der Volumenangabe die exakt verzehrten Lebensmittelmengen berechnet zu können, wurden im Vorfeld alle regionalen Lebensmittel auf verschiedenen Märkten (Moshi Stadt, Kiboriloni, KCMC) gekauft und zubereitet. Es wurden die rohen Lebensmittel in dem 400ml-Becher (Standardmaß) ausgewogen, anschließend gekocht und erneut gewogen (Gewichtsanalysen siehe Anhang). Lebensmittel wie Öl, Zucker, Koch- und Streichfette, Marmelade etc. wurden in den Maßeinheiten „Eß- und Teelöffel“ gewogen und berechnet. Eier, Obst, Gemüse, Brot etc. wurde stück- oder scheibenweise, halbiert, ganz oder geviertelt gewogen und berechnet. Dabei wurden zwei Kilo des entsprechenden Lebensmittels ausgewogen und dann durch Division das Stückgewicht ermittelt.

Bei saisonal konsumierten Lebensmitteln wurde der jährliche Verzehr berechnet und die Menge durch 365 (Tage) geteilt. Korrekt gesehen entspricht z.B. eine tägliche Zufuhr von drei Mangos in vier Monaten pro Jahr (Mangosaison) nicht der täglichen Zufuhr von einer Mango das gesamte Jahr über. Da sich aber Mangos saisonal mit Ananas, Orangen, Pflaumen, Melonen etc in der Kilimanjaro Region in ihrer Verfügbarkeit abwechseln, wurde einfach der tägliche Verzehr wie oben genannt ermittelt.

2.7 Auswertung der Fragebögen

Die Auswertung der Fragebögen konnte vollständig mit den Programmen Nutrisurvey[®], SPSS[®] Version 11.5.1 für Windows (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA, 2002) und SAS[®] Version 8.2 durchgeführt werden. Die FFQ-Auswertung wurde mittels EXCEL[®] 2000 graphisch sowie tabellarisch dargestellt.

Nutrisurvey[®] wurde von der Universität Hohenheim (Dr. Jürgen Erhardt, Dr. R. Gross) in Zusammenarbeit mit der GTZ speziell für *Nutrition Baseline Surveys* entwickelt. Die Fragebögen wurden mittels Nutrisurvey[®] erstellt und ausgewertet.

Nutrisurvey[®] arbeitet mit dem deutschen Bundeslebensmittelschlüssel (BLS) und kann zusätzlich mit Nährwerttabellen anderer Länder ergänzt werden. Es ist online u.a. ein Lebensmittelschlüssel für Kenia verfügbar, welcher zur Auswertung genutzt wurde. Tansanische Lebensmittel, die nicht im kenianischen Lebensmittelschlüssel standen, wurden in Nutrisurvey[®] nachträglich eingetragen. Die fehlenden Nährwerte findet man auf der Homepage des *U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service* (USDA 2001) oder in afrikanischen Nährwerttabellen. Eine afrikanische Nährwerttabelle mit überwiegend ostafrikanischen Lebensmitteln ist 1988 von der Universität Wageningen, Holland herausgegeben worden (West C.E. 1988).

Nährwerttabellen, als Onlineversionen sowie in gebundener Form, enthalten für verschiedene Lebensmittel Angaben über deren Nährstoffgehalte. Dabei handelt es sich aber immer um Durchschnittswerte, denn Nährstoffgehalte variieren je nach Anbauggebiet, Jahreszeiten, Anbaumethode und Zubereitung (Schneider R. 1997).

Für die Auswertung der Nährstoffzufuhr werden in dieser Studie stets die FAO/WHO-Empfehlungen zugrunde gelegt (Nutrisurvey 2003). Diese Empfehlungen sind in den meisten Entwicklungsländern und somit auch in Tansania gültig.

2.8 Statistische Datenanalyse

Die explorative Datenanalyse

Die explorative Datenanalyse wird eingesetzt, wenn Beziehungszusammenhänge zwischen Daten gefunden und Hypothesen gebildet werden sollen (Dos Santos Silva 1999).

Für die Datenbeschreibung der Nährstoffaufnahme und der Reproduktionsgeschichte der Studienpopulation sowie deren Zusammenfassung und Vergleich bedient man sich der Lage- und Streuungsparameter. Die Häufigkeitsverteilung wurde mittels Kontingenztafelanalysen ermittelt.

Die Häufigkeitsverteilung in einer Studienpopulation bezüglich einer bestimmten Variablen erlaubt es, Extreme zu identifizieren. Dafür werden das Minimum, das Maximum, die 1. und die 3. Quartil für jede Gruppe (Fälle / Kontrollen) berechnet. Zwischen der 1. und der 3. Quartil befinden sich 50% der gesamten Stichproben. Der Median halbiert die nach ihrer Größe geordneten Zahlenwerte. Er ist eine statistische Kennzahl für eine zentrale Tendenz und entspricht der 50. Perzentil (Dos Santos Silva 1999).

Die konditionale, logistische Regression

Die logistische Regression wird in der Epidemiologie angewendet, um den Einfluss einer (univariat) oder mehrerer (multivariat) unabhängiger Variablen auf eine abhängige dichotome Zielvariable zu bestimmen. Dichotom meint, eine kontinuierliche Variable (z.B. Alkoholkonsum) wird künstlich in eine Variable mit nur zwei Merkmalsausprägungen verwandelt (Dos Santos Silva 1999).

Die logistische Regression wird in der vorliegenden Studie auf die zugeordneten Fall-Kontroll-Tripel (pro Fall zwei Kontrollen) angewendet, um den Zusammenhang zwischen Zufuhr von Nährstoffen, dichotom an den WHO-Empfehlungen, und der Brustkrebsentstehung zu untersuchen. Das Odds Ratio ist das geschätzte Chancenverhältnis von Patienten unter Exposition eines bestimmten Faktors zu Patienten nicht unter Exposition des Faktors. Ist das Odds Ratio größer als eins und auch das 95% Konfidenzintervall für das Odds Ratio enthält keine eins, zeugt dies von einem deutlichen Hinweis, dass es sich bei dem Faktor um einen Risikofaktor handelt (Dos Santos Silva 1999).

Durch das spezifische Studiendesign, implizit durch das Matchen nach Geschlecht, Alter und Wohnort, ist eine Aufnahme dieser Faktoren in das Modell nicht mehr notwendig.

In den dargestellten Ergebnissen wurden die metrischen Ernährungsfaktoren zuerst mit dem Shapiro-Wilks-Test auf eine Normalverteilung geprüft, später wurde das Odds Ratio berechnet, sowie über die Waldstatistik der entsprechende P-Wert. Der Shapiro-Wilks-Test ist ein Anpassungstest auf Normalverteilung. Er wird angewendet, wenn die Stichprobenauswahl $n > 50$ und $n \leq 2000$ beträgt (FDA 2003).

Bei seiner Interpretation⁶ kann ab einem P-Wert von 40% von einer Normalverteilung ausgegangen werden (SAS[®] 2003).

In dieser explorativen Datenanalyse haben die berechneten P-Werte der konditionalen, logistischen Regression nur deskriptiven Charakter, d.h. sie dienen als Hinweise für das Vorliegen eines Risikofaktors.

Die Ermittlung des Zusammenhangs zwischen dem Vorliegen über- bzw. unterschrittener Nährstoffgrenzen bzw. dem Vorliegen best. Reproduktionsfaktoren und dem Auftreten der Erkrankung werden durch die konditionale, logistische Regression in drei Schritten untersucht.

1. In einer Korrelationsanalyse wurde nachgesehen, ob es Zusammenhänge innerhalb der Ernährungsfaktoren und zwischen den Ernährungsfaktoren und den Reproduktionsfaktoren gibt. Stark miteinander korrelierte Faktoren fanden im Modell keine Berücksichtigung (z.B. Korrelation von gesättigten Fettsäuren mit Gesamtfett, oder Korrelation von Gesamtfettzufuhr mit Energiezufuhr).
2. Die konditionale, multivariate, logistische Regression wurde auf die Ernährungsfaktoren zunächst allein angewendet, um zu ermitteln inwieweit die Nährstoffe einen erklärenden Beitrag für das Auftreten von Brustkrebs liefern.
3. Mit Hilfe der konditionalen, multivariaten, logistischen Regression wurden im dritten Schritt Effekte von Ernährungs- und Reproduktionsfaktoren auf das Krebsrisiko überprüft.

Bewertung der Ergebnisse

Nährstoffe und Reproduktionsfaktoren können das Brustkrebsrisiko unterschiedlich stark beeinflussen. International gelten dabei vier definierte Beurteilungsgrade: überzeugend, wahrscheinlich, möglich, keine Aussage möglich.

Der derzeitige Forschungsstand beurteilt unterschiedliche Nährstoffe, Umweltfaktoren und Lebensstilfaktoren nach diesem Bewertungsmuster (WCRF 1997).

⁶ In den Tabelle des Anhangs wird die Interpretation mit PROB (Probability) angegeben. Diese Bezeichnung entstammt der SAS[®] Nomenklatur.

Tab.3: Beeinflussung des Brustkrebsrisikos durch Nährstoffe, physiologische Faktoren und Pestizid-Rückstände nach dem internationalen Bewertungsmuster (WCRF 1997)

	vermindertes Risiko	kein Zusammenhang	steigendes Risiko
überzeugend		Kaffee	schnelles Wachstum, große Körperlänge im Erwachsenenalter
wahrscheinlich	Obst und Gemüse (insbesondere grüne Blattgemüse)	Cholesterol	hoher BMI (postmenopausal), Gewichtszunahme im Erwachsenenalter, Alkohol
möglich	körperliche Aktivität NSP/ Ballaststoffe Karotinoide	einfachungesättigte Fettsäuren, mehrfachungesättigte Fettsäuren, Retinol, Vitamin E, schwarzer Tee	Fett (total), ges. Fettsäuren/ tierisches Fett, Fleisch
keine Aussage	Vitamin C, Isoflavone und Lignane, Fisch		Tierisches Protein, DDT-Rückstände

Ein Zusammenhang zwischen dem Brustkrebsrisiko und den Variablen Alkohol, Karotinoide, wasserlösliche Ballaststoffe, Fett und gesättigte Fettsäuren wird derzeit angenommen (siehe Tab. 3) und ihr Effekt wird in der internationalen Literatur kontrovers diskutiert. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie ihr Einfluss auf das Brustkrebsrisiko der Frauen in der Kilimanjaro Region untersucht.

3 Ergebnisse

3.1 Patientendaten

Die ethnische Verteilung

Die Stammesverteilung innerhalb der Studienpopulation zeigt sowohl bei den Fällen als auch bei den Kontrollen, dass rund 80% dem Stamm der Chagga angehören. 8% der Kontrollen und 3% der Fälle sind Mpare. Dem Stamm der Arusha lassen sich 3% der Kontrollen zuordnen und 5% der Fälle. Allein 1% der Kontrollen sind Mmeru und kein Fall gehört diesem Stamm an. In den Studienergebnissen wird kein Fall und keine Kontrolle aus dem Stamm der Maasai vorgestellt. Tatsächlich wurde im Rahmen der Studie eine Maasai mit einem Mammakarzinom registriert. Ein Interview konnte nicht geführt werden, da sie kein Kisuaheli sprach und es keinen Kimaasai-Dolmetscher am KCMC gab. Da keine Maasai-Patientin in die Studie aufgenommen wurde, existiert auch keine Maasai-Kontrolle. Weitere Stämme, zu denen 9% der Kontrollen und 13% der Fälle gehören, sind Stämme anderer tansanischer Regionen sowie anderer afrikanischer Nationen (Abbildung 10).

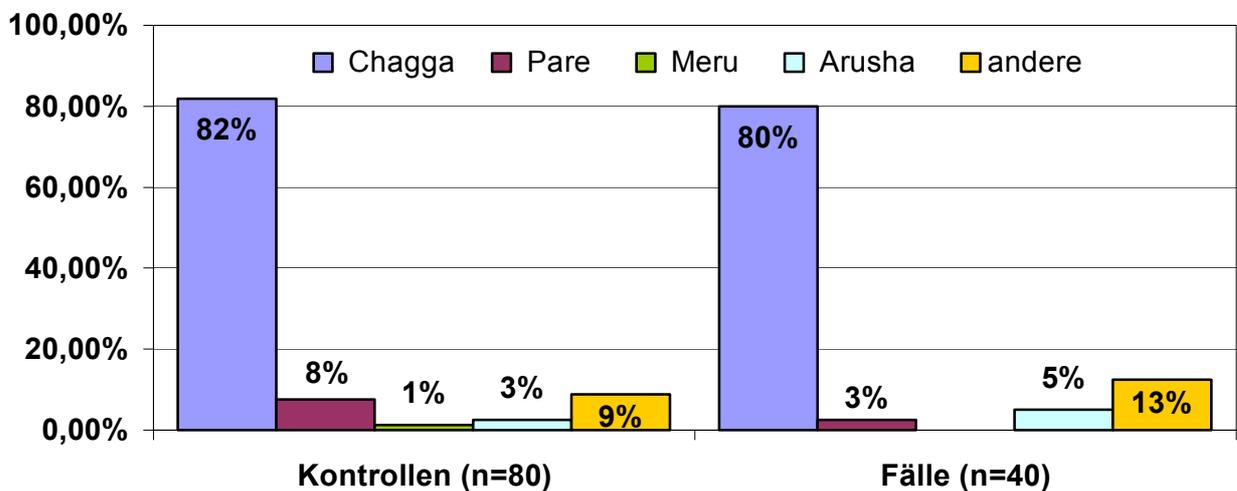


Abb. 10: Stammesverteilung innerhalb der Studienpopulation

Die Altersstruktur

Der Altersgipfel in der Studienpopulation liegt zwischen dem 41. - 50. Lebensjahr (Median Kontrollen: 47 Jahre, Median Fälle: 46,5 Jahre): 35% der Fälle und 36% der Kontrollen liegen in diesem Bereich. Jünger als 61 Jahre alt sind 80% der Brustkrebspatientinnen sowie 79% der Kontrollen. 23% der Patientinnen und 26% der Kontrollen sind zwischen 40 und 20 Jahre alt (Abbildung 11).

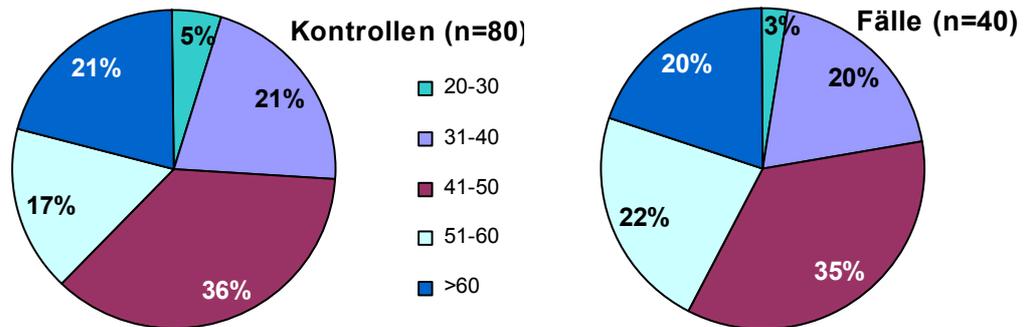


Abb. 11: Altersstruktur der Studienpopulation

Wohnort und Herkunft

Die meisten Studienteilnehmer kommen aus den Bezirken Moshi Land (Kontrollen 30%, Fälle 28%) und Rombo (Kontrollen 28%, Fälle 25%). Aus dem Bezirk Hai kommen zu je gleichen Anteilen 18% der Fälle und Kontrollen. 18% der Fälle sowie 16% der Kontrollen leben in Moshi Stadt. Aus Same wurde kein Fall aufgenommen, aus Arusha und Mwanga zusammen 13% der Fälle (Abbildung 12).

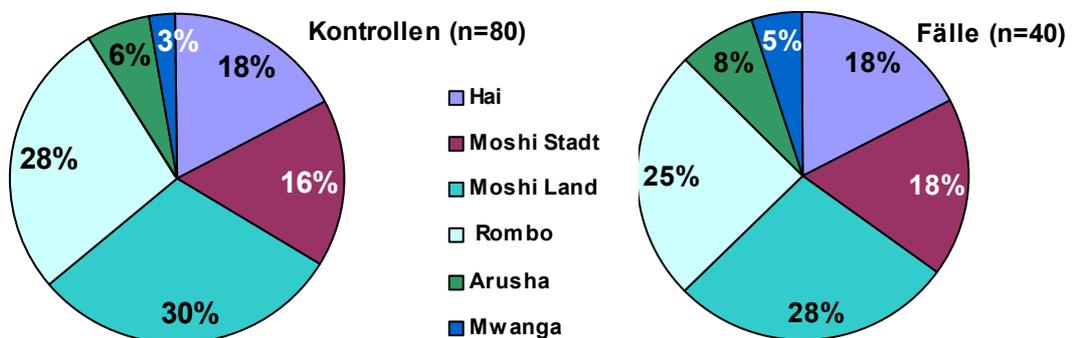


Abb. 12: Herkunft der Fälle und Kontrollen (Angabe in Bezirken)

Die geringe Abweichung der Daten zwischen Fällen und Kontrollen für Alter, Herkunft und Stammeszugehörigkeit resultiert aus dem Matching über Alter (± 5 Jahre) und Wohnort (Bezirk).

Wohndauer im genannten Bezirk

Nennungen von unter fünf Jahren in einem bestimmten Bezirk wurden nicht aufgenommen. Stattdessen wurde derjenige Bezirk erfragt und erfasst, in welchem die Frau am längsten gelebt hat. Allgemein zeigt sich, dass über die Hälfte der Fälle (65%) seit mehr als 30 Jahren in dem von ihnen als Wohnort angegebenen Bezirk lebt. Ebenfalls über 30 Jahre leben 61% der Kontrollen in ihrem Bezirk (Abbildung 13).

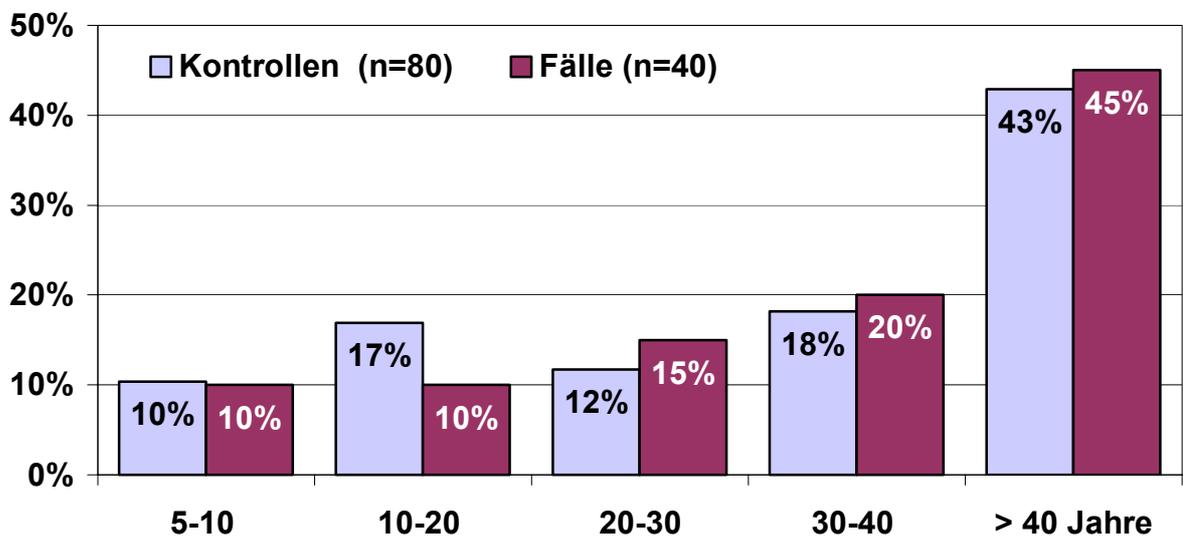


Abb. 13: Wohndauer im genannten Bezirk, zum Zeitpunkt der Befragung (in Prozent)

Angaben über genetische Veranlagung

Auf die Frage einer familiären Erkrankungshäufigkeit geben rund 9% der Patientinnen an ein Familienmitglied ersten Grades sei an Brustkrebs erkrankt gewesen. Die selbe Frage wurde bei allen Kontrollen verneint (Tabelle 4).

Tab. 4: Brustkrebs-Erkrankung bei einem Familienmitglied ersten Grades

	Kontrollen (n=80)	Fälle (n=40)
ja	0.0%	8,6%
nein	100,0%	92,4%

Bei genauer Nachfrage zeigte sich, dass die Patientinnen nicht vom Krankenhauspersonal über ihre Krebserkrankung aufgeklärt wurden. Folglich ist damit zu rechnen, dass auch eventuell betroffene Verwandte ersten Grades nicht wussten, dass sie an einem Brustkrebs erkrankt waren. Die interviewten Fälle konnten darüber also keine Auskunft geben.

Diese Ergebnisse zeigen sehr anschaulich, dass durch Unkenntnis und ungenaue Befragung Verzerrungen und Fehler auftreten. Die Daten zur familiären Disposition wurden für die Auswertung nicht herangezogen.

Berufsstand

Die Landwirtschaft ist in der Studienpopulation der größte Einkommenssektor bei Fällen (48%) und Kontrollen (58%).

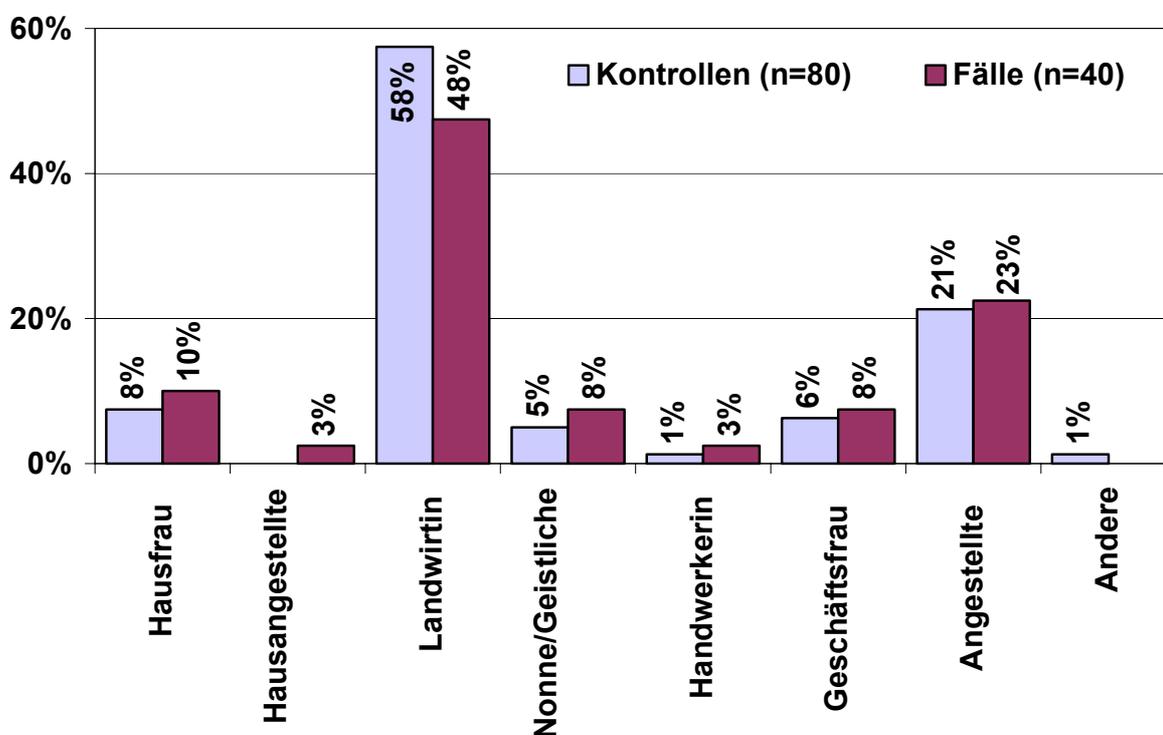


Abb. 14: Erwerbstätigkeit der Studienpopulation, Angaben in Prozent

Die zweitgrößte Beschäftigungsgruppe stellen die Angestellten (im öffentlichen Dienst) dar, gefolgt von der Gruppe der Hausfrauen, Geschäftsfrauen (Selbständige, Händlerinnen) und Geistlichen (Abbildung 14).

3.2 Ernährungserhebung

Die Ernährungsparameter wurden zuerst auf eine Normalverteilung geprüft (Shapiro-Wilks-Test), später wurde das Odds Ratio für das Risiko berechnet, ebenso der P-Wert. Eine Normalverteilung liegt bei keinem Nährstoff vor. Aus diesem Grund wird der Median für die zentrale Tendenz der Nährstoffaufnahme angegeben.

Energie- und Nährstoffaufnahme in der Studienpopulation

Insgesamt ergibt die Datenanalyse eine erhöhte Zufuhr von Energie, Proteinen und Fett bei beiden Gruppen. Während die Fälle eine leicht erhöhte Kohlenhydratzufuhr (8,5% über den WHO-Empfehlungen) aufweisen sind die Kontrollen leicht unterversorgt (10,5% unter den WHO-Empfehlungen). Die Aufnahme von Ballaststoffen ist bei beiden Gruppen nicht ausreichend. Die Zufuhr an mehrfach ungesättigten Fettsäuren ist in beiden Gruppen (rund 300% über den WHO-Empfehlungen) stark erhöht (Abbildung 15).

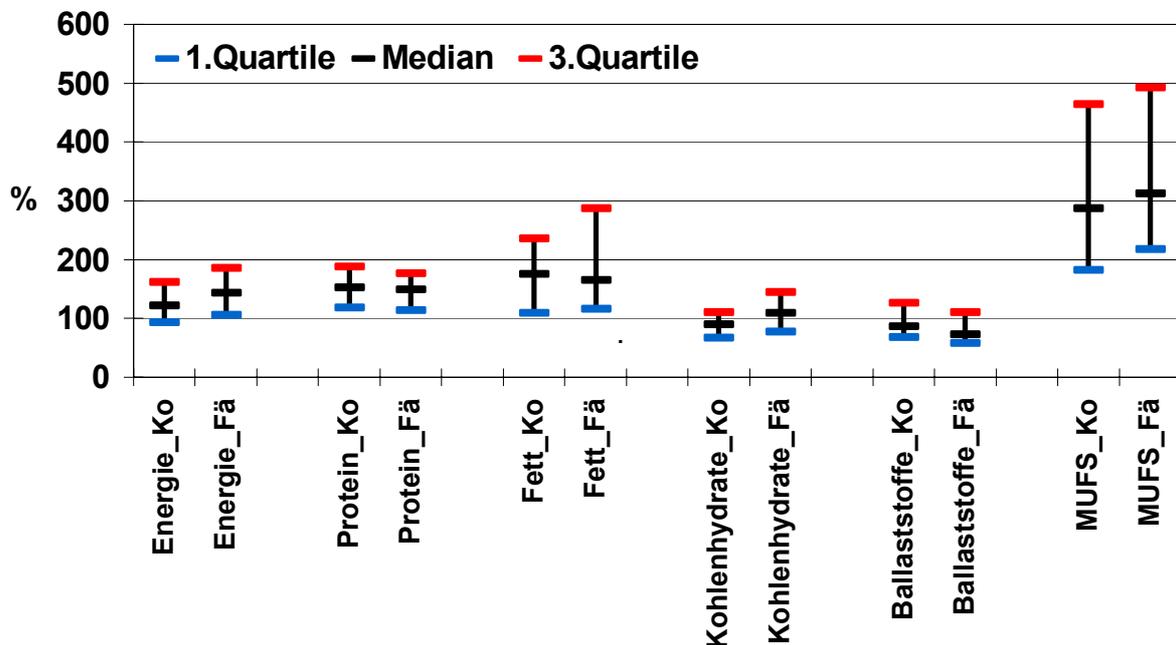


Abb. 15: Zufuhr der Makronährstoffe und Energie, Angabe in Prozent der WHO-Empfehlungen zur Nährstoffzufuhr (Ko = Kontrollen, Fä = Fälle; Werte zur absoluten Nährstoffzufuhr siehe Anhang)

Die Zufuhr von Vitamin A, Vitamin C sowie Vitamin B₆ liegt in beiden Gruppen über den WHO-Empfehlungen. Die Kontroll-Gruppe zeigt eine leicht erhöhte Aufnahme

(+17,5%) von Vitamin B₁, die Fall-Gruppe ist mit diesem Vitamin unterversorgt (-21%). Die Werte für Folsäure Äquivalente und Vitamin B₂ liegen in beiden Gruppen im Bereich der Empfehlungen (Abbildung 16).

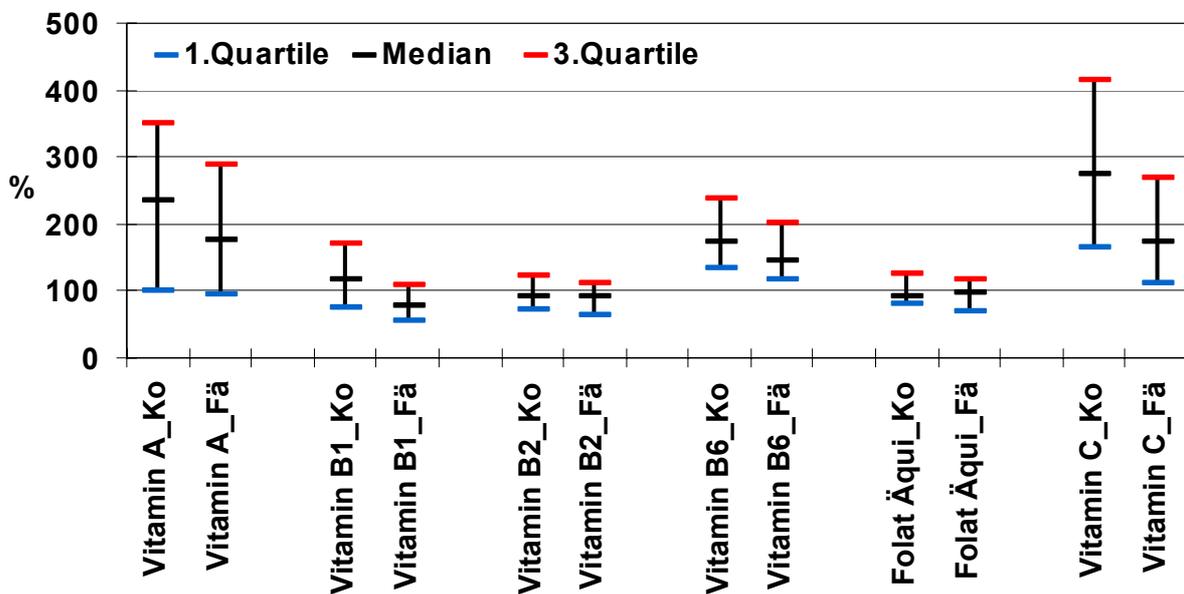


Abb. 16: Vitaminzufuhr, Angabe in Prozent der WHO-Empfehlungen zur Nährstoffzufuhr (Ko = Kontrollen, Fä = Fälle; Werte zur absoluten Nährstoffzufuhr siehe Anhang)

Die Zufuhrempfehlungen für Kalium, Magnesium und Eisen werden in beiden Gruppen erfüllt. In der Gruppe der Kontrollen und der Fälle werden die WHO-Empfehlungen für Natrium, Kalzium, Phosphor und Zink nicht erreicht (Abbildung 17).

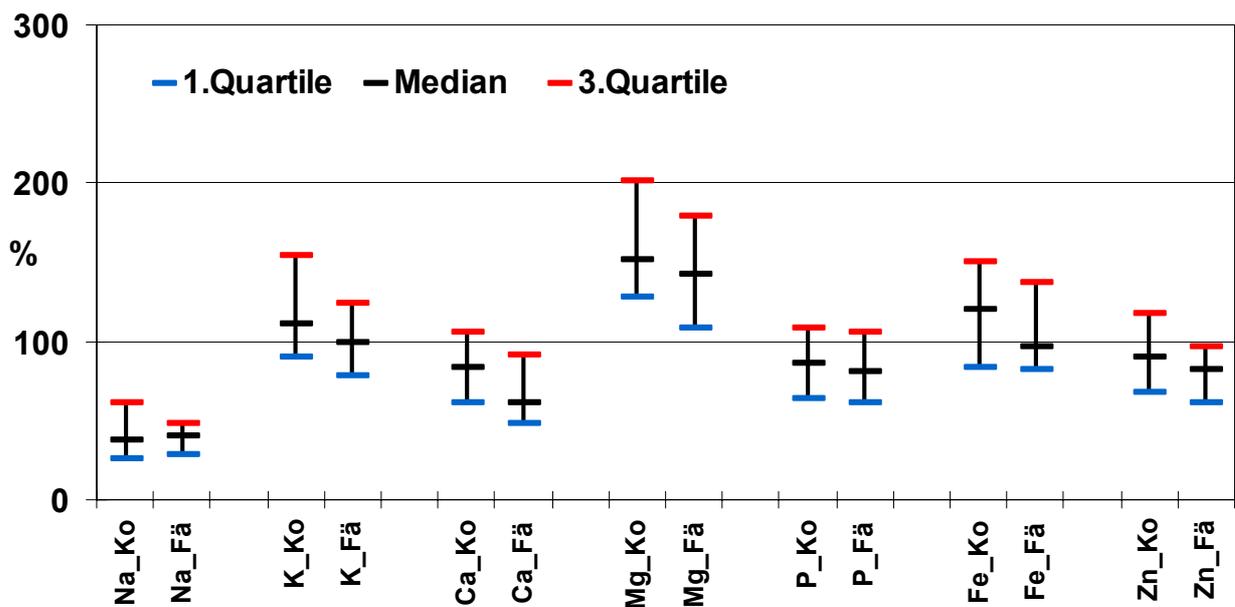


Abb. 17: Zufuhr der Mengen- und Spurenelemente, Angabe in Prozent der WHO-Empfehlungen zur Nährstoffzufuhr (Ko = Kontrollen, Fä = Fälle; Werte zur absoluten Nährstoffzufuhr siehe Anhang)

Lebensmittel-Verzehr

Im Folgenden werden die Lebensmittel-Gruppen aus der FFQ-Erhebung dargestellt. Die Boxplots stellen geographisch den Interquartilabstand (entspricht der Boxlänge), den Median und Ausreißer oder Extremwerte dar. Der Median beschreibt die zentrale Tendenz im Lebensmittel-Verzehr. Ausreißer sind Meßwerte, die zwischen 1,5 und 3 Boxlängen vom oberen oder unteren Rand der Box entfernt sind. Extremwerte sind Meßwerte, die mehr als 3 Balkenlängen von der oberen oder unteren Kante des Balkens entfernt sind (SPSS 2002). Die Nummern an den Außreißern und Extremwerten ordnen die Rangnummer in der betreffenden SPSS-Matrix zu. Die Werte des Lebensmittel-Verzehrs sind im Anhang (A 5) angefügt.

Alkoholhaltige Getränke

Alkohol wird in der Kilimanjaro Region hauptsächlich in Form von Bier getrunken. Traditionell selbstgebrautes Bier, „Mbege“ genannt, wird aus keimender Hirse, Bananen und Wasser gebraut und wird wegen seines geringen Alkoholgehaltes in größeren Mengen getrunken. Es hat einen höheren Kohlehydratgehalt als herkömmliches Flaschenbier (Abbildung 18). Letzteres wird überwiegend von Personen mit höherem Einkommen getrunken, da es für die anderen Menschen kaum erschwinglich ist (Abbildung 19).

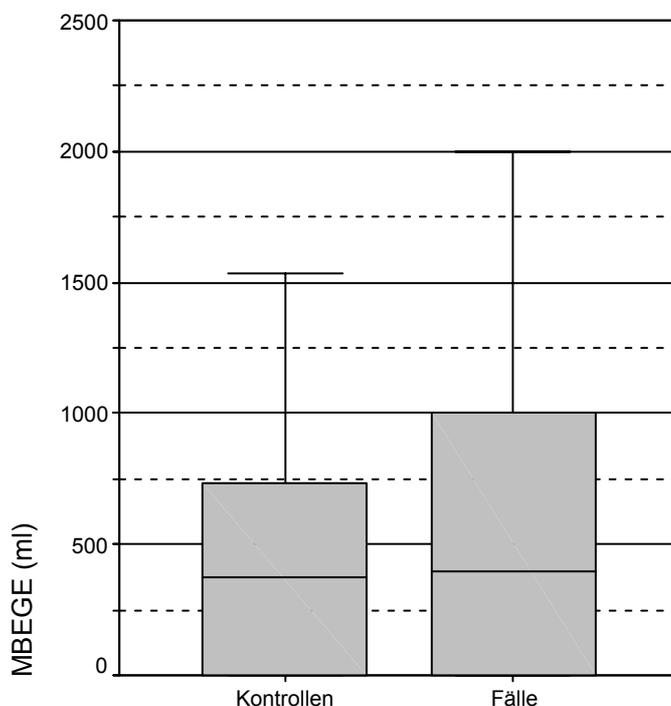


Abb. 18: Tägliche Verzehrsmenge von Mbege in ml;
Median Kontrollen = 375g; Median Fälle = 393g

Desweiteren wird in geringeren Mengen Likör, Rotwein und Konyagi getrunken; Konyagi ist ein einheimischer Zuckerrohrschnaps.

Allgemein trinkt die Fall- Gruppe mehr Alkohol als die Kontroll-Gruppe. Die Fälle trinken ausschließlich Bier, wohingegen die Kontrollen auch Wein und Schnaps (Konyagi) trinken. Letztere wurden in den Interviews nur vereinzelt genannt.

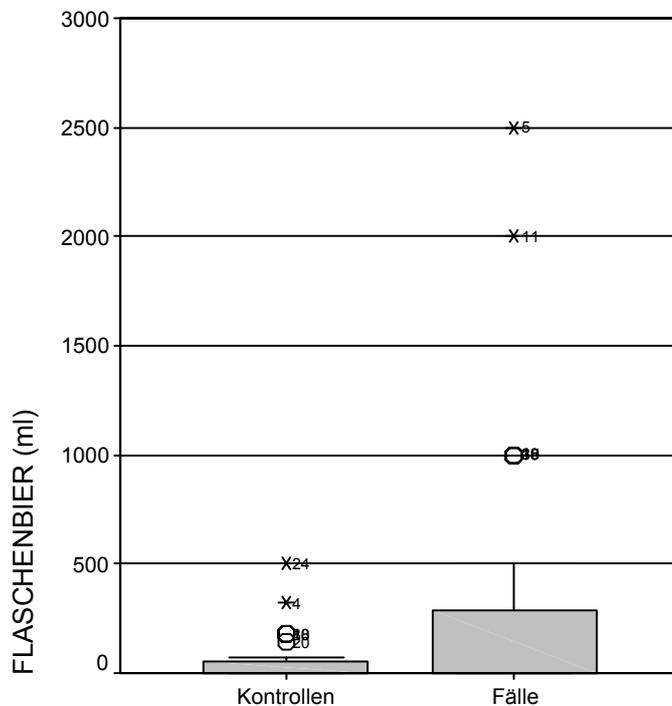


Abb. 19: Tägliche Verzehrsmenge von Flaschenbier in ml; Median Kontrollen und Fälle = 0g

Alkoholfreie Getränke

Das Nationalgetränk Tee wird in der Kilimanjaro Region über den ganzen Tag verteilt getrunken und zwar mit oder ohne Milch und Zucker. Traditionsgemäß wird der lose Tee in Milch mit Wasser lange gekocht und mit viel Rohrzucker gesüßt. Der Tee dient oft der Stärkung zwischen den Mahlzeiten (Abbildung 20)

Kuhmilch (vollfett) wird hauptsächlich im Tee getrunken. Pur wird sie in der Studienpopulation von älteren oder schwer arbeitenden Frauen zur Stärkung getrunken. Die Angaben in der Graphik unten beziehen sich auch auf Sauermilch und Kondensmilch (Abbildung 20).

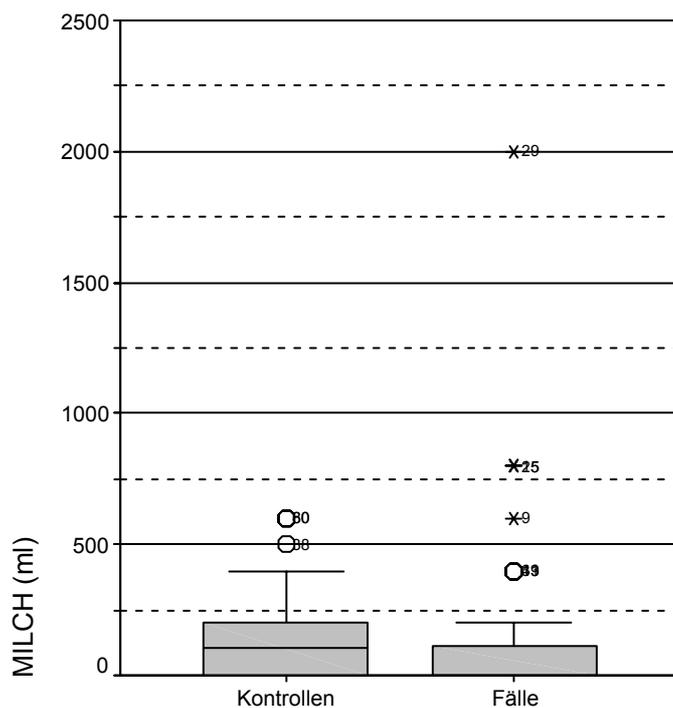
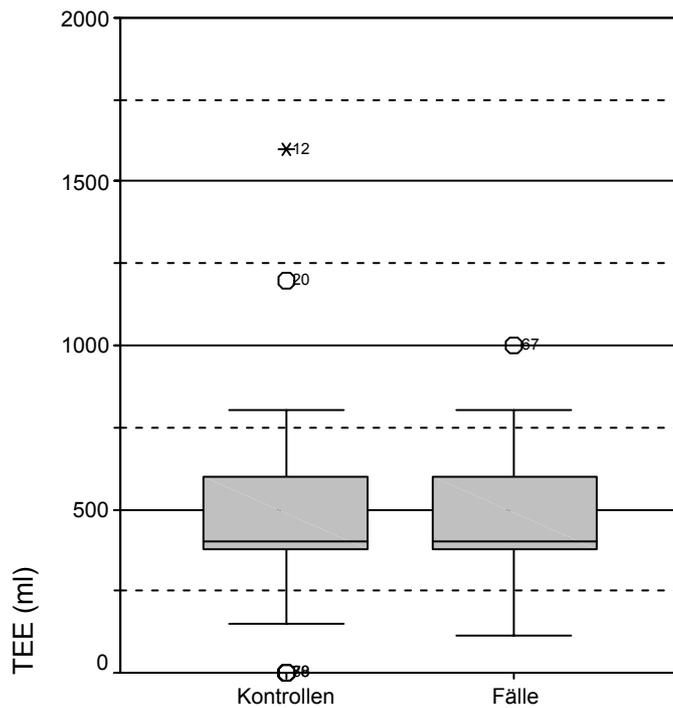


Abb. 20: Tägliche Verzehrsmenge von Tee und Milch in ml; Median Kontrollen = 400ml Tee und 107ml Milch; Median Fälle = 400ml Tee und 0ml Milch

Kaffee wird, obwohl Tansania ein Haupterzeugerland ist, weniger getrunken. Er wird schwarz, oder mit Milch und Zucker getrunken.

Wasser wird zum Durstlöschern auf dem Feld, oder bei der Hausarbeit getrunken. Es ist eher ein Getränk der sozioökonomisch schwachen Schicht. Die Besserver-

dienenden bevorzugen zum Durstlöschern zuckerhaltige Erfrischungsgetränke wie Cola und Fanta. Diese sogenannten „Sodas“ sind ein Statussymbol, weil sie sich nur wenige Menschen leisten können. Der Verzehr dieser Getränke ist eher gering.

Die Aufnahme von Zucker durch Erfrischungsgetränke oder von Zucker und Milch im Tee wurde bei der Datenauswertung mit Nutrisurvey® berücksichtigt.

Getreidespeisen und Backwaren

Weißer Reis wird in der Region täglich gegessen. Er wird ohne Salz gegart und oft mit Soße und Bohnen kombiniert. Hauptsächlich handelt es sich um einheimischen Reis aus den Regionen Arusha, Shinyanga, Mwanza und Morogoro. Die Kontroll-Gruppe isst mehr Reis als die Fall-Gruppe (Abbildung 21).

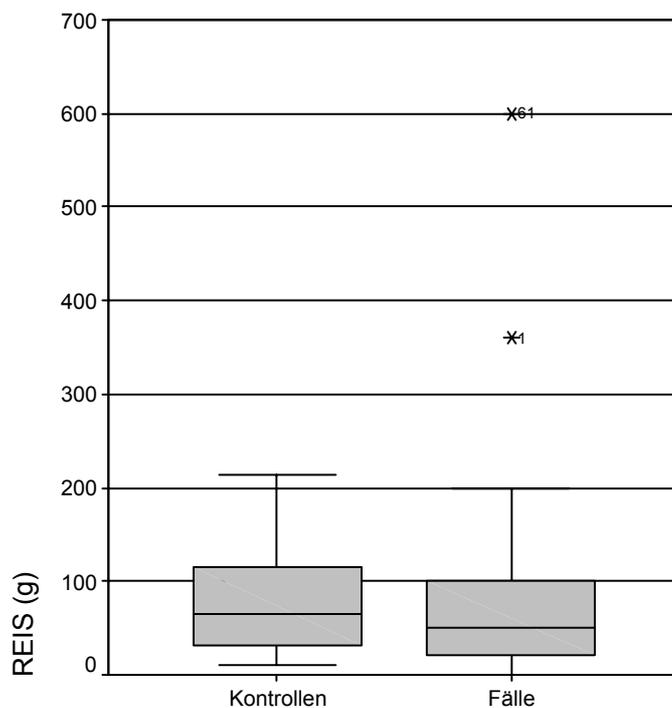


Abb. 21: Tägliche Verzehrsmenge von geschältem Reis in g;
Median Kontrollen = 64g; Median Fälle = 51g

Die Kontrollen nehmen mehr Uji zu sich, als die Fälle (Abbildung 22). Uji ist ein meist flüssiger Brei, der aus Wasser oder Milch mit roter Hirse (Ulezi) oder Maismehl (Ugali) gekocht wird. Uji wird zum Frühstück oder als Zwischenmahlzeit getrunken.

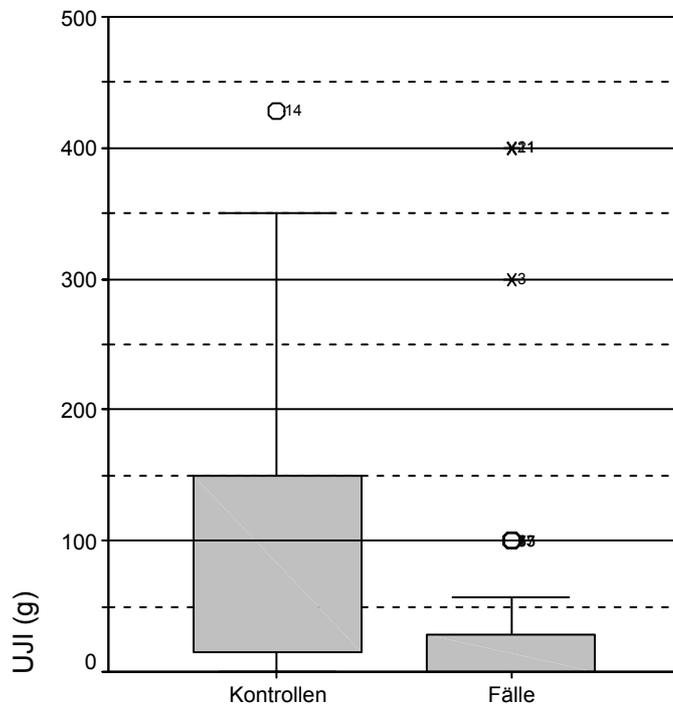


Abb. 22: Tägliche Verzehrsmenge von Hirsebrei (Uji) in g;
Median Kontrollen = 100g; Median Fälle = 0g

Ein weiteres Hauptnahrungsmittel ist in Tansania ein fester Maisbrei aus Wasser und Maismehl (Ugali). Er wird mit Bohnen oder Fleisch (-Soße) serviert und mit den Fingern gegessen.

Gegrillte Maiskolben werden nicht täglich verzehrt; sie dienen als Zwischenmahlzeit oder Reiseproviant (Abbildung 23).

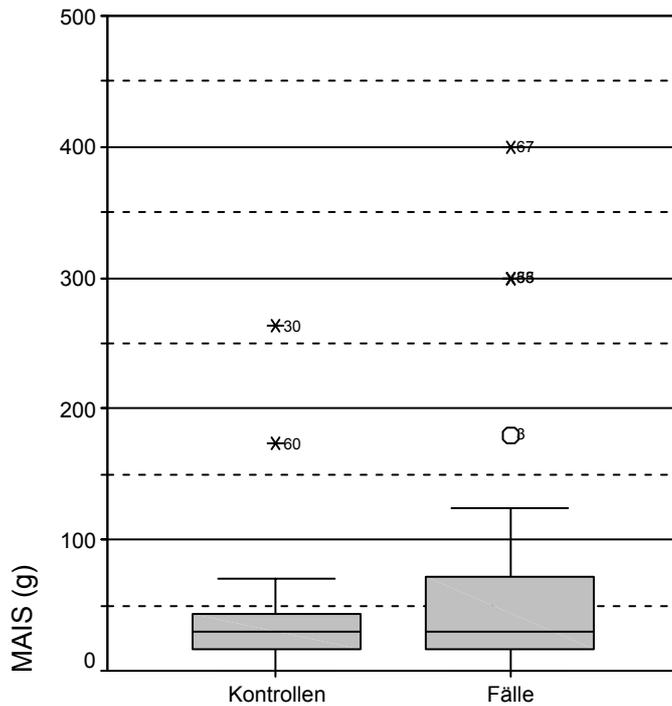


Abb. 23: Tägliche Verzehrsmenge von Maisbrei (Ugali) und Maiskorn, gegart in g;
Median Kontrollen = 30g; Median Fälle = 30g

Chapatis (dünne Weizenmehlfäden), Weißbrot und Mandazis (süßes, fettgebackenes Hefengebäck) sind nicht Bestandteil der täglichen Ernährung. Sie werden manchmal zum Frühstück oder zum Tee gegessen (Abbildung 24).

Die Fälle verzehren gleich viel Brot und Mais wie die Kontrollen. Insgesamt essen die Kontrollen mehr Getreide und Getreideprodukte als die Fälle (Abbildung 25).

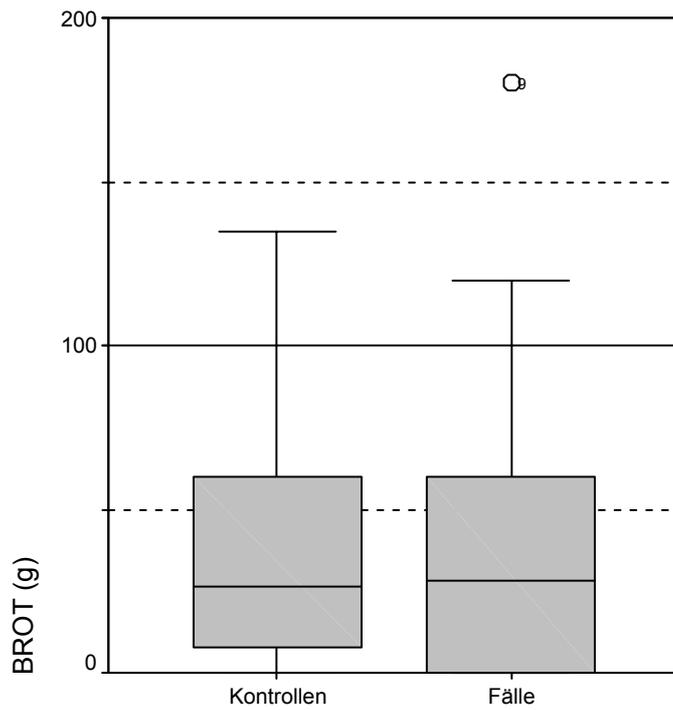


Abb. 24: Tägliche Verzehrsmenge von Weißbrot, Brötchen und Chapatis in g;
 Median Kontrollen = 26g; Median Fälle = 28g

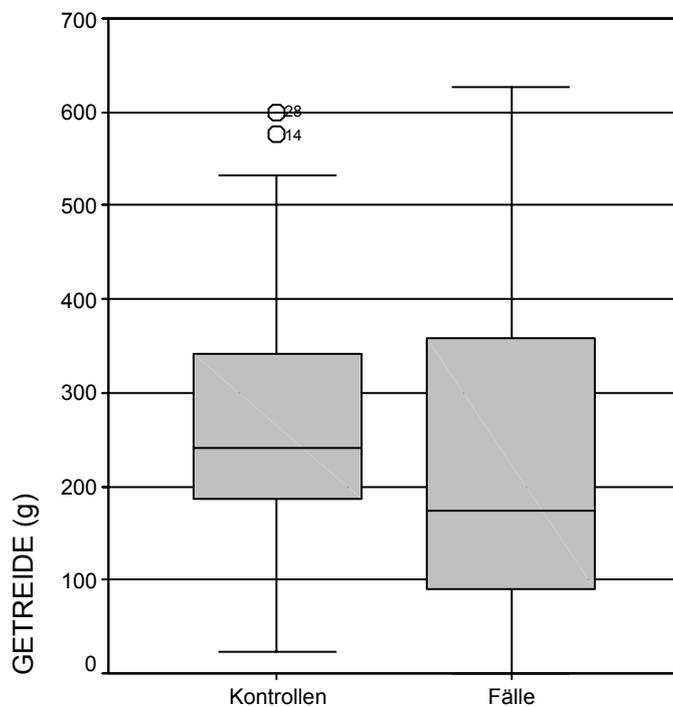


Abb. 25: Tägliche Verzehrsmenge von Getreide und Getreideprodukten in g;
 Median Kontrollen = 240g; Median Fälle = 174g

Hühnerei

Eier sind, wie viele tierische Nahrungsmittel, oft zu teuer, um sie regelmäßig kaufen zu können. In der Studienpopulation wird ungefähr einmal wöchentlich ein Ei pro Person gegessen.

In der Kontroll-Gruppe wird durchschnittlich 1g mehr Hühnerei verzehrt als in der Fall-Gruppe (Abbildung 26).

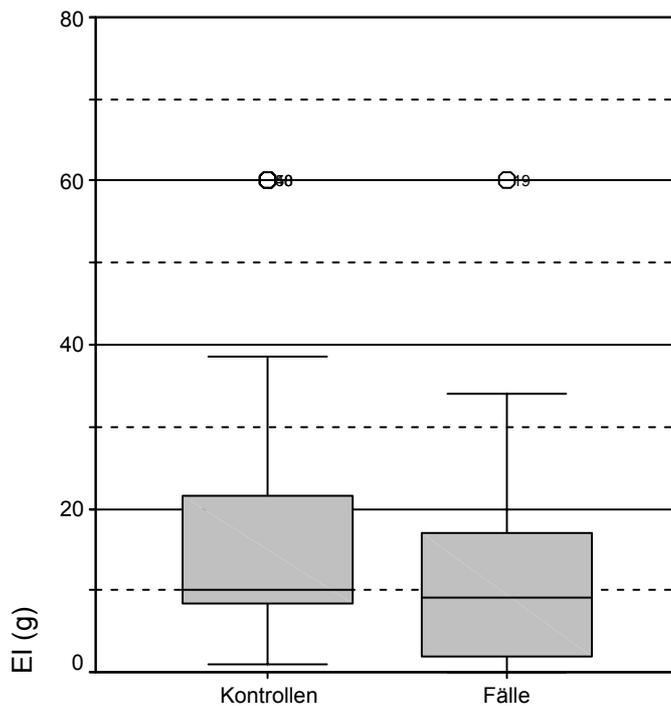


Abb. 26: Tägliche Verzehrsmenge von Hühnerei in g; Median Kontrollen = 10g; Median Fälle = 9g

Fette und Öle, Ölsaaten, Nüsse

Viele Bauern der Region bauen Sonnenblumen auf ihren Feldern an, deren Samen anschließend gelagert werden. Bei Bedarf wird daraus Öl gepresst und sofort verwertet. Sonnenblumenöl und Maiskeimöl sind die hauptsächlichen Öle zur Zubereitung von Speisen. Sie werden zum Frittieren und Braten verwendet. Maiskeimöl wird nicht selber gepresst (Abbildung 27).

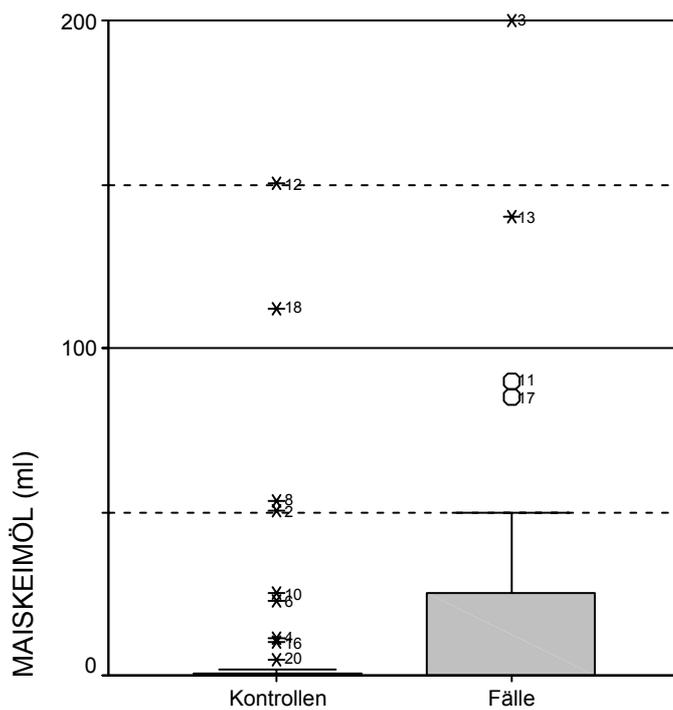
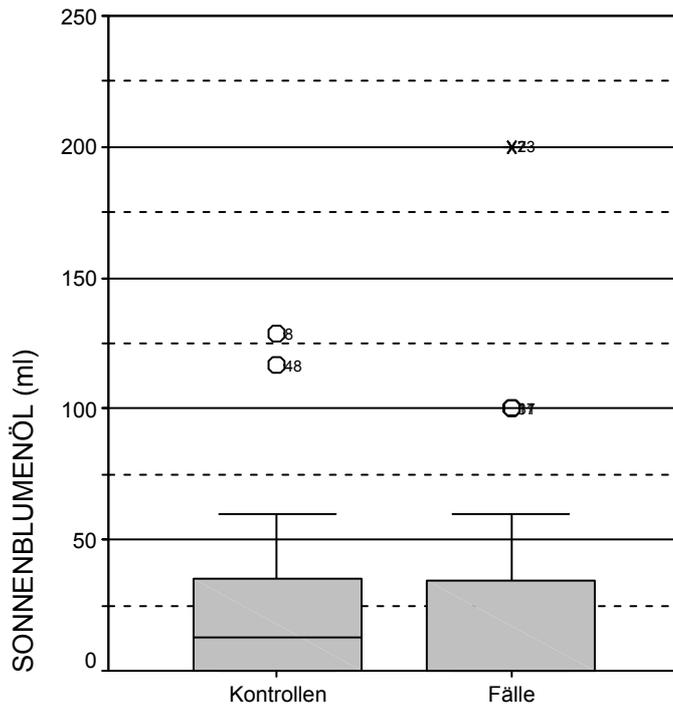


Abb. 27: Tägliche Verzehrsmenge von Sonnenblumen- und Maiskeimöl in ml; Median Kontrollen = 13ml Sonnenblumenöl; Median Fälle = 0ml Sonnenblumenöl

Kokosnuss-Milch, ebenfalls ein sehr fettreiches Nahrungsmittel, wird aus frisch geriebenen Kokosraspeln (unter Zugaben von lauwarmem Wasser) gepresst und mit Kochbananen zu einem Eintopf gekocht (s.u.). Auch dieses Gericht ist Bestandteil des täglichen Speiseplans (Abbildung 28).

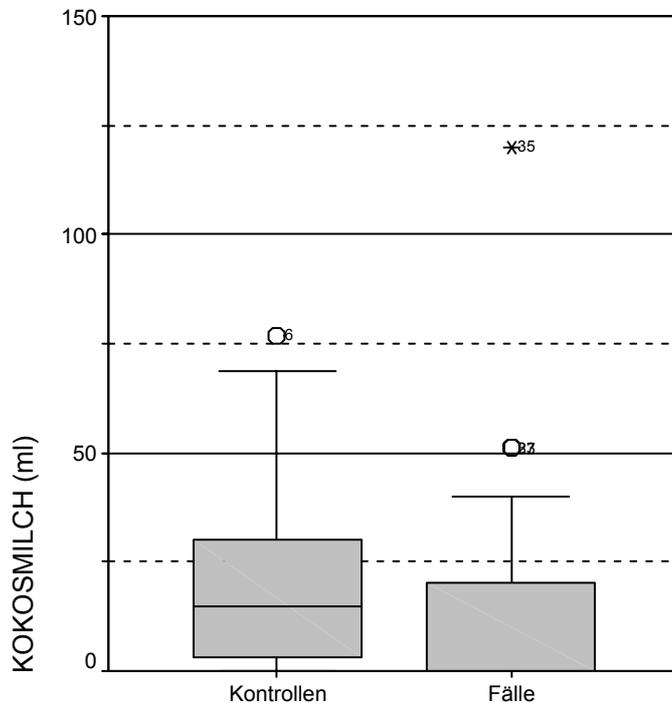


Abb. 28: Tägliche Verzehrsmenge von Kokosnussmilch in ml;
Median Kontrollen = 15ml; Median Fälle = 0ml

Erdnüsse werden entweder geröstet als Zwischenmahlzeit oder gemahlen als Soßengrundlage gegessen. Dabei werden die Nüsse sehr fein gerieben, bis ein Nussmus entsteht, welches dann mit Wasser, Zwiebeln und etwas Gemüse zu einer Soße verkocht wird (Abbildung 29).

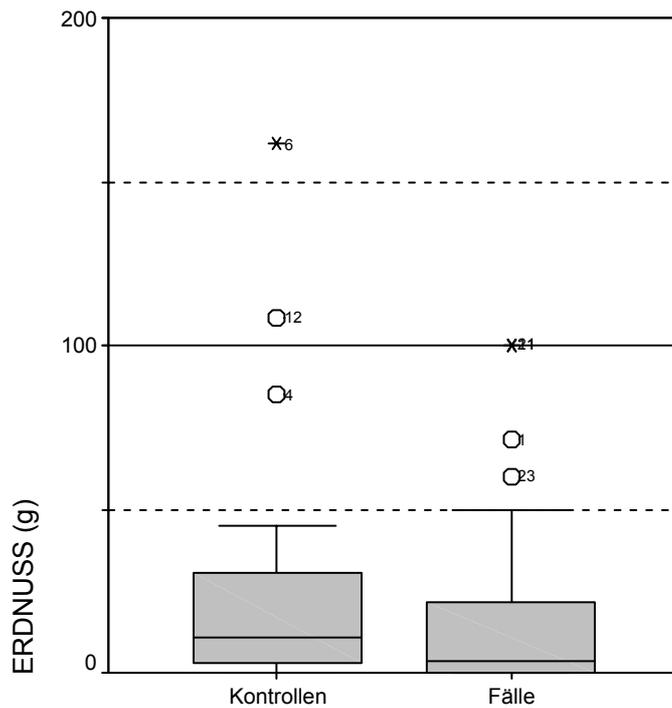


Abb. 29: Tägliche Verzehrsmenge von Erdnüssen und Erdnussöl in g;
Median Kontrollen = 11g; Median Fälle = 4g

Margarine, Schmalz und Schweinefett dienen als Brotaufstrich. Butter wird sehr selten gegessen, weil diese aufgrund des hohen Preises kaum erschwinglich ist. Sogar gehärtetes Frittierfett wird als Brotaufstrich in den Interviews angegeben. Allgemein konsumieren die Kontrollen mehr Sonnenblumenöl, mehr Kokosnussmilch und Erdnussöl als die Fälle. Die anderen fetthaltigen Nahrungsmittel ähneln sich im Verbrauch.

Insgesamt nehmen die Kontrollen 98g Fett und die Fälle 94g Fett pro Tag und Kopf mit der Nahrung auf: tierische Fette und pflanzliche Fette (Median; Abbildung 30).

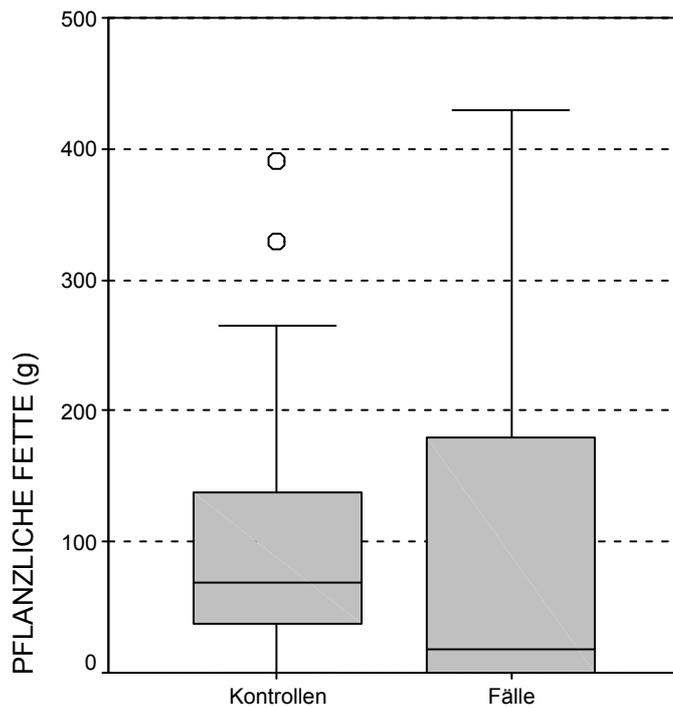


Abb. 30: Tägliche Verzehrsmenge von pflanzlichen Fetten in g;
Median Kontrollen = 67g; Median Fälle = 19g

Süß- und Salzwasserfisch

Fisch wird überwiegend als Trockenfisch (Dagaa) angeboten und gekauft. Dagaa sind etwa 5cm lange, dünne Fische, die in den Stauseen gefangen werden. Sie werden im Ganzen getrocknet und zum Verzehr in Wasser gekocht. Sie sind in verschiedenen Qualitätsstufen verfügbar: unbeschädigt, als Bruch und als Mehl. Besserverdienende bevorzugen Barbe oder Red Snapper aus dem Indischen Ozean. Die Kontrollen konsumieren etwas mehr Fisch als die Fälle (Abbildung 31).

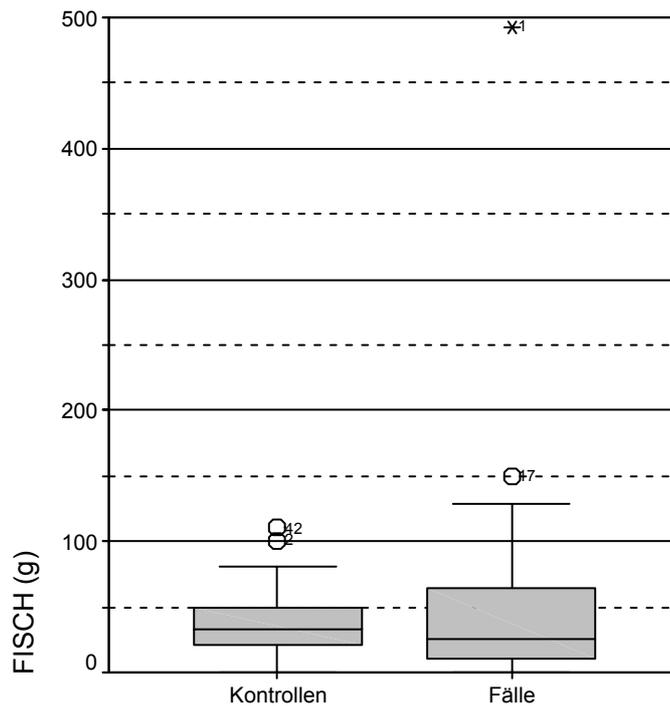


Abb. 31: Tägliche Verzehrsmenge von Fisch in g; Median Kontrollen = 33g; Median Fälle = 26g

Obst

Das Grundnahrungsmittel Tansanias ist die Banane. Sie wird als Kochbanane oder als süße, reife Banane verzehrt. Kochbananen werden gegrillt, als Suppe oder als Eintopf zubereitet und sind somit als Gemüse anzusehen. Die kleineren süßen Bananen isst man als Obst. Bananen sind das ganze Jahr über verfügbar, da im Hochland Sorten mit anderen Reifungszeiten als im Tiefland wachsen und am Markt angeboten werden können.

Saisonal unterschiedliche Verfügbarkeit besteht bei anderen Obstarten wie Mango, Avocado, Orangen, Annanas, Papaya etc. Aus diesem Grund werden sie in geringeren Mengen verzehrt.

Vergleicht man den Obstkonsum beider Gruppen zeigt sich, dass die Kontrollen 2,5mal mehr Obst essen als die Fälle (Abbildung 32).

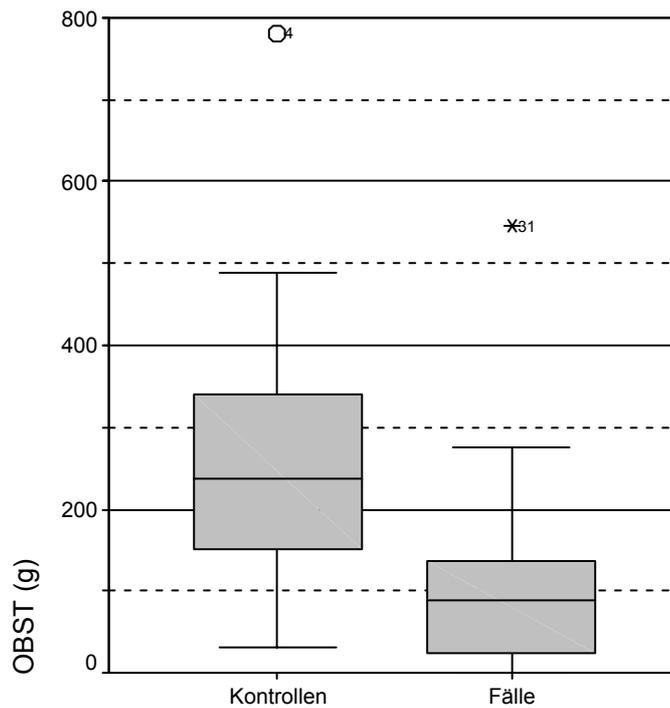


Abb. 32: Tägliche Verzehrsmenge von Obst in g; Median Kontrollen = 236g;
Median Fälle = 89g

Leguminosen

Kidney Bohnen sind ein Hauptbestandteil der täglichen Ernährung. Sie werden auf fast jedem Feld angebaut und können das ganze Jahr über gelagert werden. Darüber hinaus wird der Speiseplan durch andere Bohnenarten ergänzt, wie z.B. Mung- oder Limabohnen. Sojabohnen werden aufgrund ihres hohen Preises nur selten gegessen. Geröstet, gemahlen und mit heißem Wasser aufgebrüht werden sie manchmal als Kaffeeersatz verzehrt (Abbildung 33).

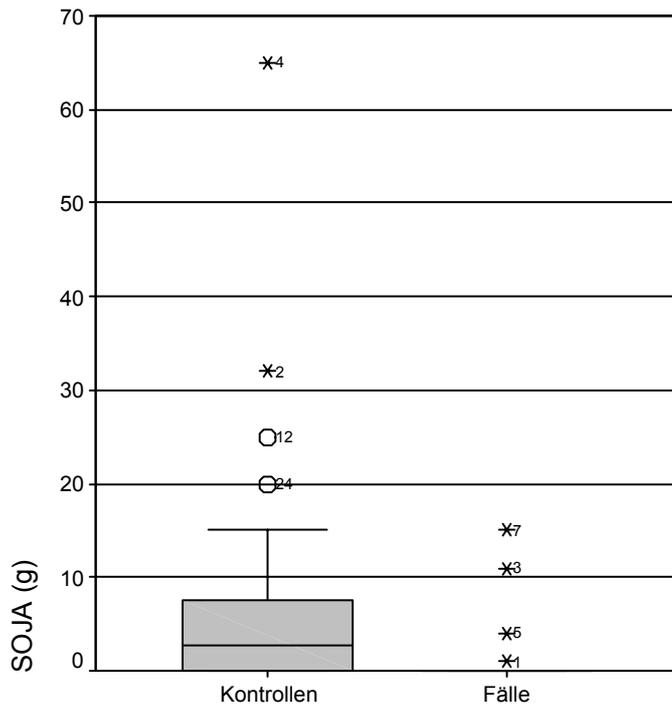


Abb. 33: Tägliche Verzehrsmenge von Sojabohnen und -mehl in g; Median Kontrollen = 3g; Median Fälle = 0g

Neben Bohnen werden in geringeren Mengen Linsen und Erbsen gegessen. Die Fälle essen nur geringfügig mehr Leguminosen als die Kontrollen (Abbildung 34).

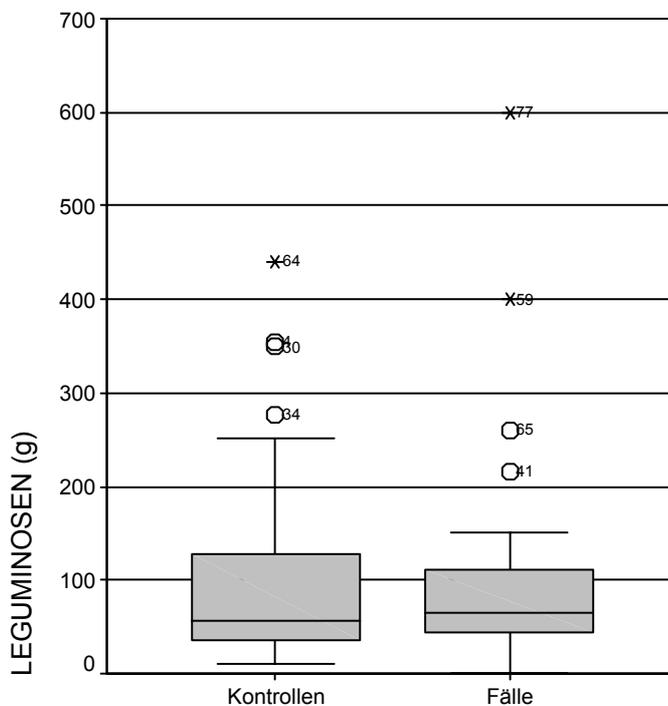


Abb. 34: Tägliche Verzehrsmenge von Leguminosen in g; Median Kontrollen = 56g; Median Fälle = 64g

Fleisch und Geflügel

Fleisch ist ein sehr teures Nahrungsmittel in Tansania und der Kilimanjaro Region. Nur Wenige können sich regelmäßig Fleisch leisten. Rindfleisch wird vorzugsweise als Eintopf gekocht. Oder es dient als Einlage in Bananensuppen. Huhn wird gekocht, meist aber frittiert. Hühnerfleisch ist oft eine Alternative zu Rinderfleisch, da Hühner leichter zu halten sind als Rinder. Darüber hinaus wird Schwein, Ziege, Gans und Ente verzehrt. Die Fall-Gruppe isst mehr Fleisch als die Kontroll-Gruppe (Abbildung 35).

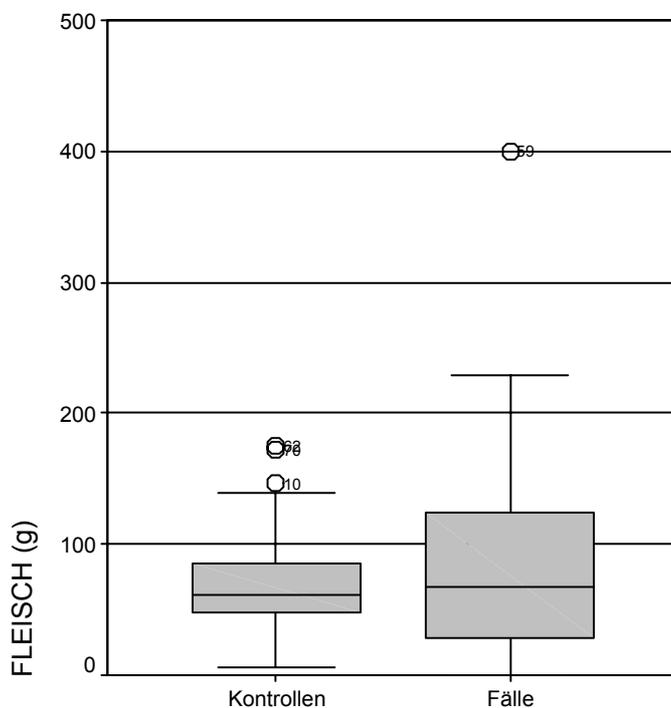


Abb. 35: Tägliche Verzehrsmenge von Fleisch in g; Median Kontrollen = 61g; Median Fälle = 68g

Zucker und Süßwaren

Zucker wird in Tansania und somit auch in der Kilimanjaro Region selten raffiniert. Der braune Rohrzucker wird überwiegend zum Süßen von Tee und Kaffee verwendet und das nicht sparsam. Marmelade und Honig werden weniger verzehrt. Der Verzehr von Süßigkeiten wie z.B. Bonbons ist nicht üblich. Die Fall-Gruppe konsumiert mehr Zucker als die Kontroll-Gruppe (Abbildung 36).

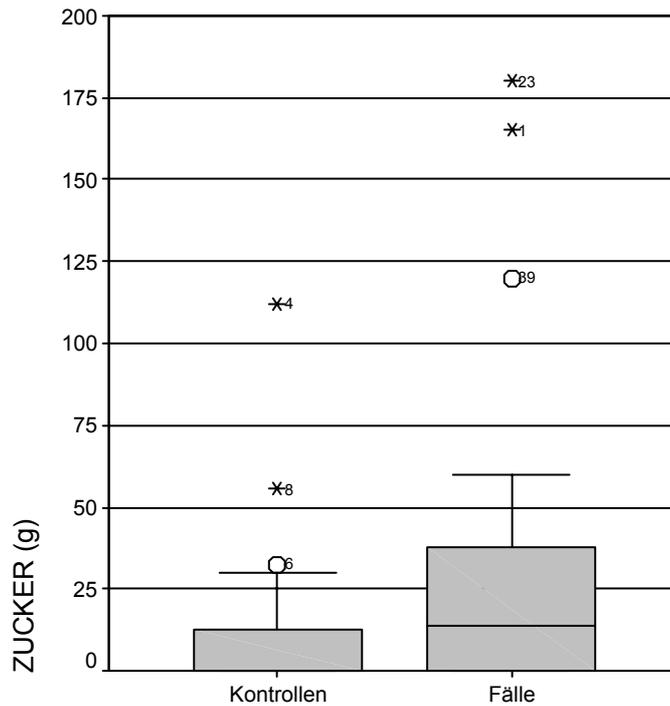


Abb. 36: Tägliche Verzehrsmenge von Zucker in g; Median Kontrollen = 0g; Median Fälle = 14g

Wurzeln und Knollen

Kartoffeln werden nicht als stärkehaltige Beilage wie in Europa üblich serviert. Sie werden in Stücken mit Kochbananen und Gemüse oder Fleisch in Eintopf gegessen. Aus diesem Grund ist ihr Anteil in der traditionellen Kost gering. Durch westlichen Einfluss wird es zunehmend moderner, Kartoffeln zu frittieren. Sie werden als Pommes Frites vermehrt von den Besserverdienenden gegessen. Süße Kartoffeln (Bataten) hingegen werden nicht frittiert, sondern als Kartoffelbrei oder in Eintopf serviert. Der Verzehr von Bataten verliert zunehmend an Bedeutung in der Kilimanjaro Region.

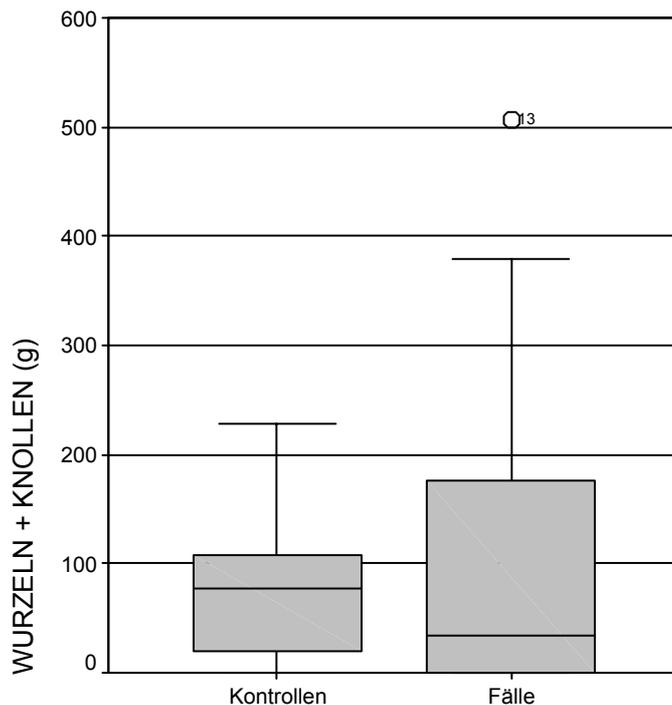


Abb. 37: Tägliche Verzehrsmenge von Knollen in g; Median Kontrollen = 77g; Median Fälle = 35g

Wurzeln, wie Taro oder Cassava werden gegrillt, gekocht oder frittiert gegessen. Sie sind ein fester, wenn auch mengenmäßig geringer Bestandteil der täglichen Ernährung, denn sie sind das ganze Jahr über verfügbar. Ihr Vorteil liegt in der besonders guten Lagerfähigkeit: sie können in der Erde verbleiben bis sie bei Bedarf ausgegraben werden.

Die Kontrollen verzehren im Median doppelt so viele Knollen und Cassava wie die Fälle (Abbildung 37).

Gemüse und Gemüsegerichte

Gemüse wird in der Region fast ausschließlich in Form von „Mchicha“ gegessen. Mchicha ist botanisch gesehen die Amaranth-Pflanze. Mchicha beschreibt darüber hinaus das aus ihr zubereitete Gericht. Dabei werden Amaranth-Blätter mit Zwiebeln, Tomaten und Karotten in Fett gedünstet. Mchicha wird mindestens einmal täglich zu Ugali und Bohnen oder Eintopf serviert.

Manchmal werden die Amaranth-Blätter durch Kohl und Mangold ersetzt oder damit vermischt. Die Zubereitungsform und die anderen Zutaten ändern sich dabei nicht.

Gemüse wie Paprika, Spinat, Blumenkohl, Knoblauch, grüne Gurken wurden bei den Interviews nur selten genannt.

Vergleicht man die konsumierten Gemüsemengen, essen die Kontrollen etwa 1,5mal soviel Gemüse wie die Fälle (Abbildung 38).

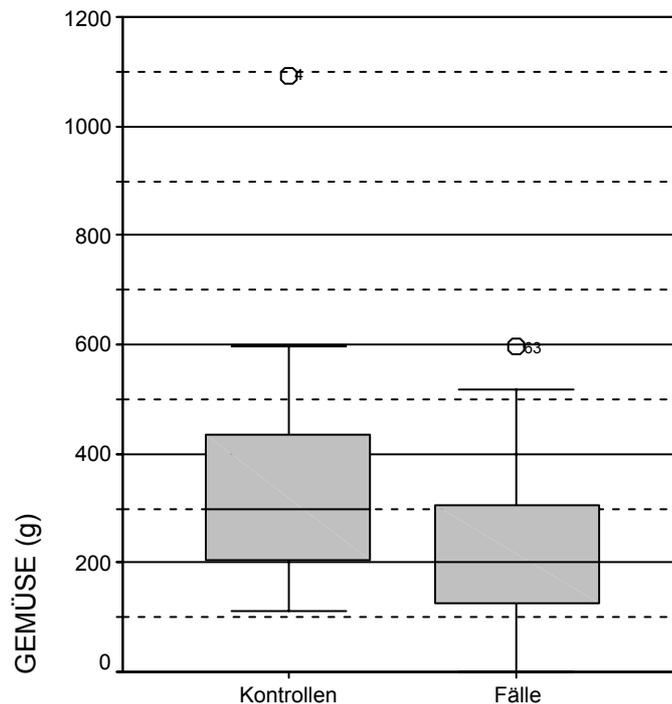


Abb. 38: Tägliche Verzehrsmenge von Gemüse in g; Median Kontrollen = 298g; Median Fälle = 201g

Ernährungsfaktoren und ihr Zusammenhang mit dem Brustkrebsrisiko

Im Folgenden werden diejenigen Variablen dargestellt, deren möglicher Einfluss auf ein erhöhtes Krebsrisiko statistisch überprüft wurde.

Im ersten Schritt wird die Häufigkeitsverteilung der Ernährungsfaktoren in der Studienpopulation beschrieben. Hierbei beschreibt der Interquartilbereich den Bereich zwischen der 1. und der 3. Quartil. In diesem Bereich befinden sich 50% der Stichproben.

Danach folgt die Prüfung des Einflusses der Ernährungsfaktoren auf das Krebsrisiko durch die multivariate, logistische Regression.

Die Kontingenztafelanalysen, die Ergebnisse der multivariaten, logistischen Regression sowie die Häufigkeitsauszählungen zu den einzelnen Nährstoffen sind im Anhang abgebildet: A6, A7 und A8.

Alkohol

Die Häufigkeitsauszählung für den Alkoholkonsum in der Fall-Gruppe (n=40) zeigt einen Interquartilbereich von 25,5g Alkohol / Tag. Der Median liegt bei 14,2g / Tag. In der Kontroll-Gruppe (n=80) beträgt der Interquartilbereich 12,8g Alkohol / Tag, der Median beträgt 1,4g / Tag. Sowohl absolut als auch bezogen auf die Empfehlung (< 10g Alkohol / Tag für Frauen (DGE 2000)) ist die Alkoholzufuhr der Fall-Gruppe höher als die der Kontroll-Gruppe.

Dichotomisiert an den Empfehlungen von < 10g Alkohol / Tag für Frauen ergibt sich folgende Verteilung: die Kontrollen (67,5%: < 10g / Tag) nehmen weniger Alkohol zu sich als die Fälle (40%: < 10g / Tag).

Das multivariate Modell ohne Reproduktionsfaktoren zeigt, dass der Einfluss von Alkoholkonsum auf ein erhöhtes Brustkrebsrisiko nicht signifikant (Odds Ratio = 2,563; p = 0,0631) ist, eine Tendenz ist sichtbar.

Fett

Die deskriptive Statistik für den Fettkonsum (Fett total) zeigt für die Fälle eine Interquartildifferenz von 79,3g Fett / Tag und einen Median von 98,2g Fett / Tag. Der Interquartilbereich bei den Kontrollen liegt bei 73g Fett / Tag, der Median bei 97,9g Fett / Tag. Die Häufigkeitsauszählung liefert zu geringe Wertunterschiede für eine Aussage über einen bestehenden Einfluss.

76,3% der Kontrollen liegen über den Empfehlungen, bei den Fällen sind es 60%. Die vorliegenden Ergebnisse beschreiben einen positiven Einfluss auf das Brustkrebsrisiko bei einem Fettkonsum von $\geq 30\%$ der täglichen Energiezufuhr (Odds Ratio = 0,618; p = 0,3668 im multivariaten Modell).

Gesättigte Fettsäuren

Die Häufigkeitsverteilung der Aufnahme von gesättigten Fettsäuren in der Studienpopulation zeigt bei den Fällen einen Interquartilbereich von 26,0g / Tag und einen Median von 23,9g / Tag. Der Interquartilbereich bei den Kontrollen beträgt 18,6g / Tag, der Median 23,7g / Tag. Die Streuung ist in der Fall-Gruppe größer als in der Kontroll-Gruppe, der Median unterscheidet sich kaum.

Bezogen auf die Zufuhr-Empfehlungen von <10% der Tagesenergie, liegen 67,5% der Fälle und 56,3% der Kontrollen in diesem Bereich.

Das multivariate Modell zeigt keinen Zusammenhang zwischen der Aufnahme von gesättigten Fettsäuren und dem Brustkrebsrisiko (Odds Ratio = 0,913; $p = 0,8371$).

β -Karotin

Bei der Analyse der Karotin-Aufnahme handelt es sich um β -Karotin, da es das mit Abstand wichtigste Provitamin A ist. In früheren Tabellen, die auf älteren Bestimmungsmethoden basieren, wurde allerdings nicht zwischen den einzelnen Karotinoiden unterschieden. Deshalb sind diese Werte meist höher. Nutrisurvey® arbeitet mit den Werten für β -Karotin.

Bei der Häufigkeitsauszählung von β -Karotin liegt in der Fall-Gruppe die Interquartildifferenz bei 8,5mg / Tag, der Median bei 5,3mg / Tag. Die Interquartildifferenz bei den Kontrollen liegt bei 9,6mg / Tag, der Median bei 7,8mg / Tag. Sowohl die Interquartildifferenz als auch der Median beider Gruppen liegen oberhalb der Zufuhr-Empfehlung. Beide Gruppen sind ausreichend mit β -Karotin versorgt.

Die Dichotomisierung an der Zufuhr-Empfehlung von 3mg / Tag legt eine nur geringe Abweichung der Werte beider Gruppen dar: 70% der Fälle und 75% der Kontrollen nehmen ≥ 3 mg / Tag mit der Nahrung auf.

Eine Korrelation zwischen der β -Karotin-Zufuhr und dem Brustkrebsrisiko kann nicht nachgewiesen werden (Odds Ratio = 1,101; $p = 0,8450$ im multivariaten Modell).

Wasserlösliche Ballaststoffe

Der Interquartilbereich bei den Fällen beträgt 6,4g / Tag, der Median 8,6g / Tag. Der Interquartilbereich bei den Kontrollen beträgt 6,9g / Tag, der Median 9,4g / Tag. Die Häufigkeitsauszählung liefert zu geringe Wertunterschiede für eine Aussage über einen bestehenden Einfluss.

77,5% der Kontrollen und 87,5% der Fälle liegen unterhalb der Empfehlung (≥ 15 g / Tag). Die Kontroll-Gruppe weist eine unwesentlich bessere Versorgung mit wasserlöslichen Ballaststoffen auf als die Fall-Gruppe, ein Zusammenhang zwischen der Ballaststoffzufuhr und dem Brustkrebsrisiko ist wahrscheinlich (Odds Ratio = 0,553; $p = 0,3275$ im multivariaten Modell).

Tumorpräventive Nahrungsfaktoren sind leider nur schwer spezifisch zu identifizieren. Eine Schwierigkeit liegt darin, den protektiven Nährstoff mittels einer FFQ zu bestimmen: die Aufnahme von unterschiedlichen Mikronährstoffen steht

meist in Korrelation zu einander, weil sie die in denselben Lebensmittelquellen vorkommen (Riboli et al. 1996; McKeown 1999; Freudenheim et al. 1996).

Daten zur Reproduktion

Im multivariaten Modell wurden (im oberen Abschnitt) Ernährungsfaktoren auf ihren Effekt bezüglich des Brustkrebsrisikos untersucht und das Odds Ratio und der P-Wert für jeden Faktor ermittelt. Die Reproduktions-Werte wurden auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Test) überprüft. Alle Variablen sind normalverteilt.

Im Folgenden werden die Daten zur Reproduktion zuerst deskriptiv dargestellt (Tabelle 5), später im multivariaten Modell in Bezug zu den oben beschriebenen Ernährungsfaktoren betrachtet.

Im nächsten Schritt werden nun die Reproduktionsfaktoren in das multivariate Modell aufgenommen und mit folgenden Ernährungsfaktoren in Korrelation gebracht: Zufuhr an Karotin, wasserlöslichen Ballaststoffen, gesättigten Fettsäuren und Alkohol.

Der Faktor „Fett“ wurde aus dem Modell genommen, weil die Fettzufuhr in der Korrelationsanalyse stark mit der Zufuhr an gesättigten Fettsäuren korreliert ($p < 0.0001$, siehe Anhang A9).

Alter bei Menarche

Die Häufigkeitsverteilung zeigt, dass die Menarche bei den Fällen (mit 14 Jahren) durchschnittlich ein Jahr früher beginnt als bei den Kontrollen (mit 15 Jahren).

Im univariaten Modell zeigt sich eine starke Korrelation zwischen der Menarche und der Aufnahme gesättigter Fettsäuren. Dabei korreliert eine hohe Zufuhr (<10% der Tagesenergie) gesättigter Fettsäuren mit einer frühen Menarche ($p = 0,0492$).

Im multivariaten Modell ist der Effekt nicht sichtbar, weil es eine hohe Korrelation zwischen den Variablen Alkohol und Menarche gibt, welche die Korrelation gesättigte Fettsäuren und Menarche stark abschwächt.

Im multivariaten Modell weist eine frühe Menarche auf ein erhöhtes Krebsrisiko hin (Odds Ratio = 1,512; $p = 0,4158$).

Alter bei der ersten Termingeburt

Die Häufigkeitsverteilung zeigt, dass die Fälle ihre erste Schwangerschaft durchschnittlich vier Jahre später (mit 24 Jahren) haben als die Kontrollen (mit 20 Jahren).

Im multivariaten Modell zeigt sich, dass eine frühe erste Schwangerschaft das Brustkrebsrisiko senkt (Odds Ratio = 0,460; $p = 0,1324$).

Anzahl der Termingeburten

Bei der Häufigkeitsauszählung wird deutlich, dass die Fälle und Kontrollen durchschnittlich vier Kinder gebären. Die Kinderanzahl hat keinen Einfluss auf das Krebsrisiko (Odds Ratio = 0,888; $p = 0,7798$).

Tab. 5: Häufigkeitsverteilung von Reproduktionsvariablen

Variable		Minimum	Maximum	Inter-quartilbereich	Median	Standardabweichung
Menarche (Jahre)	Kontrollen (n=60)	12,0	22,0	2,0	15,0	2,1
	Fälle (n=31)	9,0	17,0	5,0	14,0	2,6
Alter bei Geburt des ersten Kindes (Jahre)	Kontrollen (n=71)	13,0	36,0	7,0	20,0	4,9
	Fälle (n=33)	15,0	38,0	9,5	24,0	6,0
Termingeburten (Anzahl)	Kontrollen (n=71)	1,0	14,0	4,0	4,0	3,0
	Fälle (n=33)	1,0	19,0	6,0	4,0	3,7

Alkohol

Im multivariate Modell inklusive der Reproduktionsfaktoren (Alter bei Menarche, Alter bei der ersten Termingeburt, Anzahl der Termingeburten) wird die Korrelation zwischen Alkoholkonsum und einem erhöhten Krebsrisiko statistisch signifikant (Odds Ratio = 2,997; $p = 0,0205$).

3.3 Lebensstil-Daten

Kontrazeption

Allgemein wird in der Studienpopulation wenig Empfängnisverhütung praktiziert. Tabelle 6 stellt die Verteilung innerhalb der Gruppen (Fälle und Kontrollen) dar.

Tab. 6: Anwendung von Kontrazeptiva

	nein	ja
Kontrollen (n=79)	n=62 (79%)	n=17 (20%)
Fälle (n=40)	n=26 (65%)	n=14 (35%)
Total (n=119)	n=88 (74%)	n=31 (26%)

Selbst bei Frauen, die verhüten, ist Kontrazeption immer nur eine vorübergehende, nicht permanente Maßnahme.

Art der Kontrazeption

Bei den 14 Fällen, die verhüten, werden von 13 hormonelle Kontrazeptiva angewendet.

Im Vergleich dazu verhüten in der Kontroll-Gruppe (n=17) 8 Frauen mit hormonellen und 8 mit nicht hormonellen Verhütungsmitteln. Die Stichprobenzahl ist zu gering, um im logistischen Regressionsmodell eine Odds Ratio berechnen zu können.

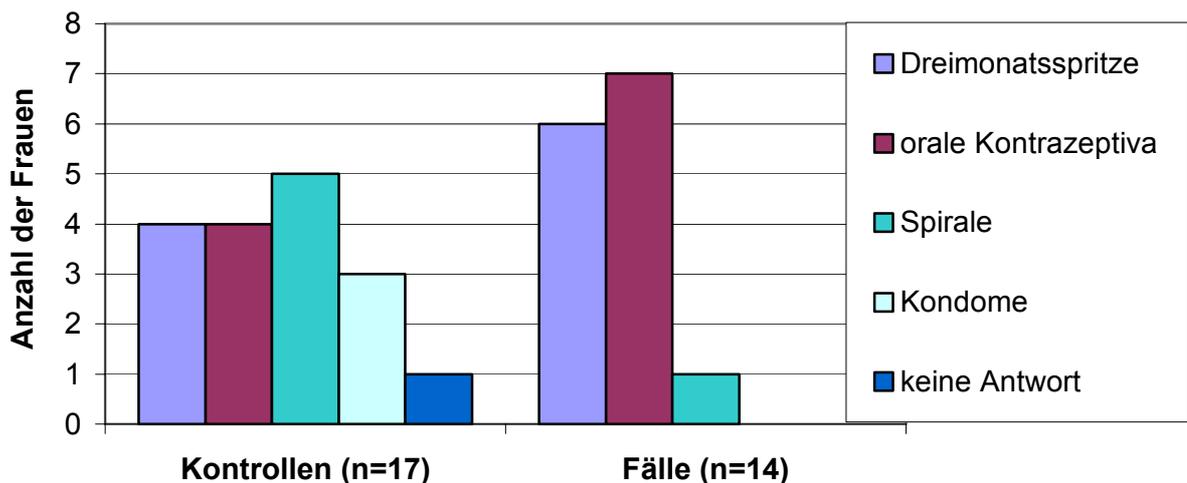


Abb. 39: Art der Kontrazeption bei Fällen und Kontrollen

Die oben angegebenen Verhütungsmittel (Abbildung 39) werden überwiegend kurzzeitig zur Familienplanung angewandt. Die Dreimonatsspritze, Depo-Provera, wurde bei den meisten Frauen bis zu einem Jahr angewendet; der längste Zeitraum betrug bei einer Fallperson vier Jahre. Meist wurde sie wegen Unverträglichkeit abgesetzt und orale Kontrazeptiva bevorzugt. Ebenso werden bei Unverträglichkeit oraler Kontrazeptiva Kondome zur Kontrazeption angewandt.

Einer Kontrollperson wurde das Hormonimplantat Implanon[®] eingesetzt. Es handelt sich dabei um ein kleines, dünnes Kunststoffstäbchen, das auf der Innenseite des Oberarmes direkt unter die Haut eingesetzt wird. Implanon[®] enthält als Wirkstoff "Etonorgestrel", ein medikamentöses Gelbkörperhormon (Gestagen). Im Normalfall verbleibt es im Subkutanfett des Oberarmes drei Jahre.

Tabak-Konsum

Tabakrauchen und -schnupfen ist in der Studienpopulation nicht üblich. Die Fälle berichten häufiger, Tabak zu konsumieren als die Kontrollen. In Hinblick auf die konsumierte Menge zeigt sich ein sehr geringer Konsum, von hauptsächlich 1 bis 5 Zigaretten bzw. Schnupfen pro Tag. Tabelle 7 und 8 geben die Daten zum Tabakkonsum an.

Tab. 7: Rauch- und Schnupfgewohnheiten in beiden Gruppen, Angaben in Prozent

	Kontrollen (n=80)	Fälle (n=40)
rauche / schnupfe	n=5 (4%)	n=6 (15%)
rauche / schnupfe nicht	n=75 (96%)	n= 34 (85%)

Tab. 8: Konsumierte Tabakmengen in Form von Zigaretten oder Schnupftabak, Angaben in Prozent

Zigaretten / Schnupftabak pro Tag	Kontrollen (n=5)	Fälle (n=6)
1-5	n=2 (40%)	n=5 (85%)
6-10	n=2 (40%)	n=1 (15%)
11-15	n=1 (20%)	0%

Aufgrund der niedrigen Raucherzahlen und der geringen Tabakmengen kann Rauchen als Confounder vernachlässigt werden. Die ländlichen Bewohner Tansanias haben, verglichen mit der urbanen Bevölkerung, geringe Raucherzahlen. Unter Frauen ist Tabakrauchen unüblich (AMMP 1997). Frauen bevorzugen Schnupftabak.

Verteilung der Nährstoffzufuhr nach Fällen und Kontrollen innerhalb der Bezirke

Im Folgenden wird die Nährstoffverteilung innerhalb der vier Bezirke Hai, Moshi Stadt, Moshi Land und Rombo beschrieben. Die Nährstoffaufnahme ist dichotom an den WHO-Empfehlungen erstens für jeden Bezirk, zweitens für Fälle und Kontrollen in Prozent dargestellt. Moshi Land und Rombo sind grau unterlegt, weil die meisten Fälle aus diesen Bezirken stammen: 53% der Fälle und 58% der Kontrollen. Wie bereits beschrieben (siehe Wohnort und Herkunft) resultiert diese Verteilung aus dem Matching über den Wohnort. Mwanga und Arusha sind hier aufgrund geringer Stichprobenzahl nicht aufgeführt. Die vollständigen Tabellen inklusive der Bezirke Mwanga und Arusha sind im Anhang A 6 abgebildet.

Tabelle 9 hebt hervor, dass die Kontrollen allgemein mehr β -Karotin verzehren, als die Fälle. In Moshi Land liegen über 80% der Fälle in ihrem Karotinverzehr über den WHO-Empfehlungen. Die Fälle aus Rombo nehmen im Vergleich zu den Fällen anderer Bezirke am wenigsten β -Karotin mit der täglichen Kost auf. Die Kontrollen aus Rombo haben eine höhere Zufuhr an β -Karotin als die Kontrollen der Bezirke Moshi Stadt und Moshi Land. Den höchsten β -Karotin-Verzehr haben die Kontrollen des Bezirks Hai. Die Fälle in Moshi Land und Rombo verzehren weniger β -Karotin als die Fälle in Hai und Moshi Stadt. Die Kontrollen in Moshi Land und Rombo nehmen weniger β -Karotin auf als die Kontrollen in Hai und Moshi Stadt.

Tab. 9: Verteilung der β -Karotinzufuhr nach Fällen und Kontrollen innerhalb der Bezirke Hai, Moshi Stadt, Moshi Land und Rombo

Fälle	<3mg/d	≥3mg/d	Kontrollen	<3mg/d	≥3mg/d
Hai	29%	71%	Hai	7%	93%
Moshi Stadt	29%	71%	Moshi Stadt	27%	73%
Moshi Land	18%	83%	Moshi Land	29%	71%
Rombo	50%	50%	Rombo	25%	75%

Allgemein verzehren die Kontrollen mehr wasserlösliche Ballaststoffe als die Fälle. Den höchsten Ballaststoffverzehr haben die Kontrollen aus Hai, den niedrigsten die Fälle aus Hai: die Verzehrsmengen bei den Fällen liegen zu 100% unter den WHO-Empfehlungen, bei den Kontrollen zu 57%. 90% der Fälle aus Rombo liegen unter den WHO-Empfehlungen, und auch 85% der Kontrollen. Die Fälle in Moshi Land und Rombo verzehren mehr Ballaststoffe als die Fälle in Hai und Moshi Stadt. Die Kontrollen in Moshi Land und Rombo verzehren weniger Ballaststoffe als die Kontrollen in Hai und Moshi Stadt (Tabelle 10).

Tab. 10: Verteilung der Zufuhr wasserlöslicher Ballaststoffe nach Fällen und Kontrollen innerhalb der Bezirke Hai, Moshi Stadt, Moshi Land und Rombo

Fälle	<15g/d	≥15g/d	Kontrollen	<15g/d	≥15g/d
Hai	100%	0%	Hai	57%	43%
Moshi Stadt	86%	14%	Moshi Stadt	87%	13%
Moshi Land	82%	18%	Moshi Land	75%	25%
Rombo	90%	10%	Rombo	85%	15%

Insgesamt verzehren die Fälle mehr Alkohol als die Kontrollen. Den höchsten Alkoholkonsum haben die Fälle im Bezirk Moshi Stadt, 86% der Fälle liegen über den WHO-Empfehlungen von maximal 10g/Tag. Es folgen die Fälle in Rombo: 80% liegen über den WHO-Empfehlungen. Den niedrigsten Alkoholkonsum haben die Kontrollen in Moshi Land, sie liegen mit 79% über den WHO-Empfehlungen.

In Moshi Land und Rombo konsumieren die Fälle weniger Alkohol als die Fälle in Hai und Moshi Stadt (Tabelle 11). Die Kontrollen in Hai und Moshi Stadt haben einen höheren Alkoholkonsum als die Kontrollen in Moshi Land und Rombo.

Tab. 11: Verteilung der Alkoholzufuhr nach Fällen und Kontrollen innerhalb der Bezirke Hai, Moshi Stadt, Moshi Land und Rombo

Fälle	<10g/d	≥10g/d	Kontrollen	<10g/d	≥10g/d
Hai	43%	57%	Hai	57%	43%
Moshi Stadt	14%	86%	Moshi Stadt	47%	53%
Moshi Land	45%	55%	Moshi Land	79%	21%
Rombo	20%	80%	Rombo	65%	35%

Tabelle 12 veranschaulicht die Zufuhrverteilung von gesättigten Fettsäuren. Allgemein nehmen die Fälle mehr gesättigte Fettsäuren auf als die Kontrollen. Die geringste Zufuhr haben die Fälle in Moshi Land: 18% der Fälle liegen über den WHO-Empfehlungen. Insgesamt liegen mehr Fälle in Hai und Moshi Stadt über den WHO-Empfehlungen als die Fälle in Moshi Land und Rombo. Die Kontrollen in Hai und Moshi Stadt nehmen weniger gesättigte Fettsäuren mit der täglichen Kost auf als die Kontrollen in Moshi Land und Rombo.

Tab. 12: Verteilung der Zufuhr gesättigter Fettsäuren nach Fällen und Kontrollen innerhalb der Bezirke Hai, Moshi Stadt, Moshi Land und Rombo

Fälle	<10% der täglichen Fettzufuhr	≥10% der täglichen Fettzufuhr	Kontrollen	<10% der täglichen Fettzufuhr	≥10% der täglichen Fettzufuhr
Hai	43%	57%	Hai	50	50
Moshi Stadt	72%	29%	Moshi Stadt	67	33
Moshi Land	82%	18%	Moshi Land	63%	38%
Rombo	70%	30%	Rombo	45%	55%

Die Ergebnisse der Verteilung der Fettzufuhr zeigen, dass die Kontrollen einen höheren Fettverzehr haben als die Fälle. Den geringsten Fettverzehr gaben die Fälle aus Moshi Land an: nur 27% liegen über den WHO-Empfehlungen. Allgemein liegen in Moshi Land und Rombo weniger Fälle über den WHO-Empfehlungen als in Hai und Moshi Stadt. Bei den Kontrollen wird mehr Fett in Moshi Land und Rombo verzehrt als in Hai und Moshi Stadt (Tabelle 13).

Tab. 13: Verteilung der Fettzufuhr nach Fällen und Kontrollen innerhalb der Bezirke Hai, Moshi Stadt, Moshi Land und Rombo

Fälle	<30% der täglichen Energiezufuhr	≥30% der täglichen Energiezufuhr	Kontrollen	<30% der täglichen Energiezufuhr	≥30% der täglichen Energiezufuhr
Hai	14%	86%	Hai	22%	79%
Moshi Stadt	29%	72%	Moshi Stadt	33%	67%
Moshi Land	73%	27%	Moshi Land	17%	83%
Rombo	30%	70%	Rombo	35%	65%

4 Diskussion

4.1 Kanzerogenese und Krebsprävention

Die Kanzerogenese lässt sich schematisch in drei Hauptphasen einteilen: Initiation, Promotion und Proliferation.

In der Initiationsphase erfolgt die Umwandlung von Körperzellen in Krebszellen durch eine Änderung der genetischen Information. Krebsauslösende Faktoren (Initiatoren) der Kanzerogenese sind chemische oder physikalische Noxen, Viren oder Erbfaktoren. Zu den chemischen Initiatoren zählen u.a. Nitrosamine, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und heterozyklische Amine. Bereits eine einmalige Anwendung einer Dosis kann zu einer bleibenden DNS-Veränderung führen (Stähelin 1995).

Nach einer Latenz von etwa 10-20 Jahren kann es zur Tumorbildung kommen (Promotion), wird die initiierte Zelle durch Promotoren (krebsfördernde Faktoren) in ihrer Zellregulation beeinflusst. Voraussetzung ist eine ständige Exposition mit dem Promotor (WCRF 1997). Promotoren sind u.a. bestimmte Fettsäuren, Alkohol, eine hohe Energiezufuhr, bestimmte Hormone (insbesondere Östrogene) und Radikale (Russo and Russo 1998).

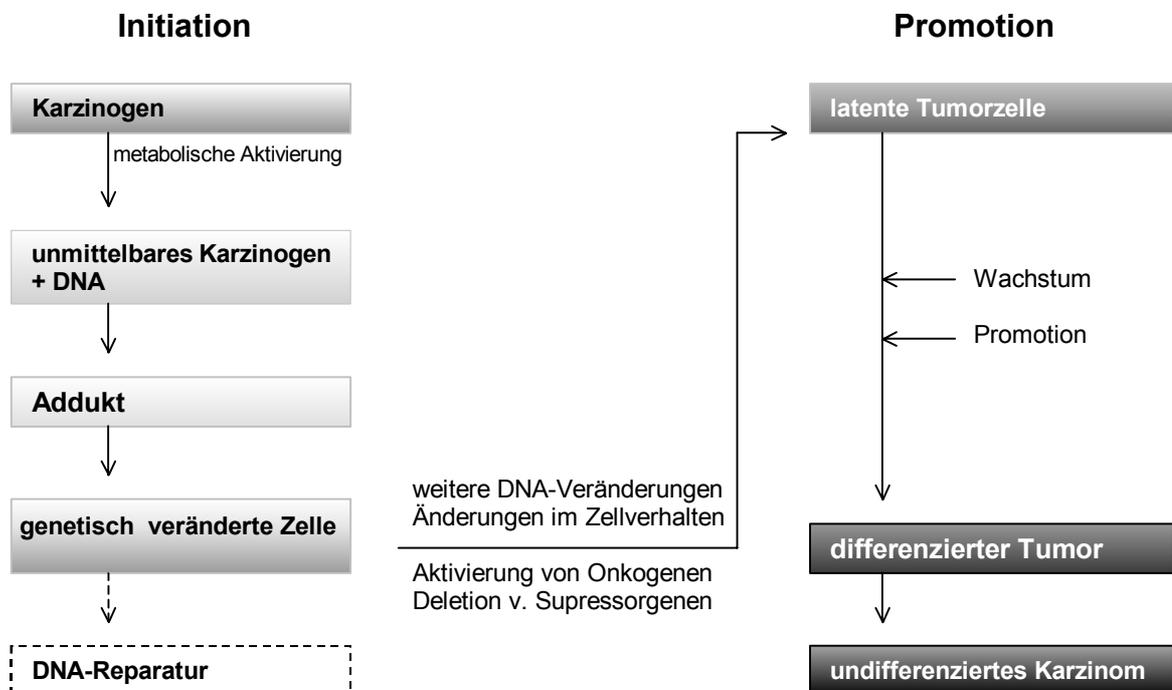


Abb. 40: Stadien der Tumorentstehung nach Weißburger 1992 (Stähelin 1995)

Die Progression schließt an die Promotionsphase an. Sie ist durch invasives Tumorstadium und / oder Metastasenbildung gekennzeichnet (WCRF 1997).

Ein Ansatzpunkt für eine Krebsprävention wäre die Eliminierung der Initiatoren und Promotoren. Wenn diese jedoch natürliche Bestandteile der Nahrung sind, ist eine Exposition fast unumgänglich. Lebensmittel, die Initiatoren und Promotoren in größeren Mengen enthalten, sollten in einer krebspräventiven Ernährung eingeschränkt konsumiert werden. Lebensmittel mit protektiven Inhaltsstoffen sollten dagegen bevorzugt verzehrt werden. Diese Antikanzerogene und Antipromotoren können neben verschiedenen Nährstoffen auch antioxidative Vitamine, Mineralstoffe oder sekundäre Pflanzenstoffe sein (Watzl and Leitzmann 1999).

4.2 Die Epidemiologie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist weltweit die häufigste Krebserkrankung der Frau und bei Frauen die häufigste Todesursache durch Krebs. Weltweit ist Brustkrebs die dritthäufigste Krebserkrankung überhaupt -mit steigender Inzidenz, jährlich um etwa 0,5% (Parkin 1998). Über 50% der Neuerkrankungen werden jährlich in der westlichen Welt registriert. Dennoch wird eine steigende Inzidenz in Asien und Afrika beobachtet und speziell in Ländern mit einer früher eher geringen Inzidenz wird dieser maligne Tumor zunehmend diagnostiziert (WCRF 1997).

Das Mammakarzinom ist die zweithäufigste Krebserkrankung der Frau sowohl in Tansania als auch in der Kilimanjaro Region (Ferlay et al. 2002).

Die Prävalenz der Träger der Tumorgene (BRCA1 und BRCA2) ist in der allgemeinen Population gering, und ihre Verteilung innerhalb der Weltbevölkerung kann für die internationale oder inter-ethnische Veränderung des Krebsrisikos kaum einen gewichtigen Ausschlag haben. Aus diesem Grund muss das veränderte Krebsrisiko eine Konsequenz der unterschiedlichen Exposition von Umweltbedingungen sein. Migration-Studien belegen ein verändertes Risiko insbesondere, wenn die Migration in jungem Alter stattfindet. So berichtet Parkin von einer US-amerikanischen Migration-Studie, in der die Brustkrebsinzidenz von schwarzen und weißen Amerikanerinnen verglichen wird. Die Unterschiede in der Inzidenz werden gerade in der Altersgruppe der 40 bis 54 Jährigen offensichtlich, insbesondere hinsichtlich der unterschiedlichen Reproduktions- und Lebensstil-Faktoren (Parkin 1998). Key et al. berichten von asiatischen Migranten in die USA (Geringrisiko- in ein Hochrisikoland), deren Inzidenz sich innerhalb einer oder zwei Generationen der amerikanischen

Bevölkerung anglich (Key et al. 2001). Darüber hinaus zeigen die Krebsregister von England und Japan (seit 1900 geführt), dass sich die Inzidenzraten während der letzten dreißig Jahre verändert haben: von 1960 bis 1990 steigt die Inzidenz bei den 30 bis 49 jährigen Engländerinnen. In Japan beginnt die Inzidenz derselben Altersgruppe erst 1970 zu steigen, und erreicht 1990 die Inzidenzrate der Engländerinnen von vor 30 Jahren.

Die steigende Inzidenz ist teilweise durch eine verbesserte Diagnostik zu erklären: in England wurde 1990 eine steigende Inzidenz bei den 50 bis 74 jährigen Frauen beobachtet, welche auf die Einführung der Mammographie im Jahre 1988 zurückgeführt wurde. Diese Veränderungen lassen sich in vielen Ländern beobachten, in denen die Mammographie als Routineuntersuchungen eingeführt wurde. Infolge der Vorsorgeuntersuchungen sanken in diesen Ländern die Mortalitätszahlen durch Brustkrebs während der 1990er Jahre (Key et al. 2001).

Der Fortschritt in Diagnose und Therapie mögen die sinkenden Sterberaten erklären, dennoch steigt weltweit die Inzidenz des Mammakarzinoms weiterhin an. Daher werden im folgenden Faktoren wie Ernährung, Reproduktionsverhalten und Lebensstil beschrieben, deren Effekt auf das Brustkrebsrisiko in der internationalen Forschung kontrovers diskutiert wird.

4.3 Alkohol

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass ein Alkoholkonsum von etwa 14g / Tag das Brustkrebsrisiko signifikant erhöht (OR = 2,997). Die Korrelation zwischen Brustkrebsrisiko und dem Alkoholkonsum ist in den dargestellten Ergebnissen das einzige Einzelmerkmal mit Signifikanz. Die Studienpopulation der Kilimanjaro Region verzehrt hauptsächlich traditionell gebrautes Bananenbier (Mbege) und Flaschenbier. Mbege hat einen Alkoholgehalt von 2,2 bis 8,5 Vol% (Nikander et al. 1991). Die Fall-Gruppe (Median 14,2g/ Tag) verzehrt fast zehnmal mehr Alkohol als die Kontroll-Gruppe (1,4g/ Tag). Die Dichotomisierung an den WHO-Empfehlungen zeigt, dass $\geq 60\%$ der Fälle täglich über 10g Alkohol⁷ zu sich nehmen. Eine Risikoberechnung bei höheren Alkoholdosen wurde hier nicht vorgenommen. Es lässt sich auch keine Aussage über die Art der alkoholhaltigen Getränke treffen, denn außer Flaschenbier und Bananenbier wurden kaum andere Alkoholika angegeben.

⁷ 10g Alkohol entspricht etwa einem „drink“ (Aronson 2003)

Der Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und dem Brustkrebsrisiko wurde in den letzten Jahrzehnten sehr kontrovers diskutiert (Feigelson et al. 2001; Sneyd et al. 1991; Ellison et al. 2001; Smith-Warner et al. 1998). Ein Zusammenhang gilt mittlerweile aber als gesichert (Willett 2001). Tabelle 14 fasst Ergebnisse ausgewählter epidemiologischer Studien mit dem Schwerpunkt Alkoholkonsum und Brustkrebsrisiko zusammen.

Tab. 14: Literaturüberblick epidemiologischer Studien: Alkohol (s = signifikant; ns = nicht signifikant; *bei Östrogenrezeptornegativen Patientinnen)

Autor, Jahr	Fälle / Kontrollen	Art des alkoholischen Getränks	Effekt	Signifikanz
Fall-Kontroll-Studien				
(Viel et al. 1997)	154 / 154	Rotwein, alkohol. Kalorien	↑	s
Kohorten Studien				
(Horn-Ross et al. 2002)	711 / 111.526	Bier, Wein, Likör	↑	s
(McDonald et al. 2002)	125	Bier, Wein Likör	↑	s
(Feigelson et al. 2003)	1.303 / 66.516	Ethanol	↑	s
(Terry et al. 2001)	1.328 / 61.463	Bier, Wein, Likör	↑	s
(Friedenreich et al. 1993)	519 / 56.837	Alle Arten	↑	ns
(Sellers et al. 2002)	1.875 / 34.393	Alle Arten	↑	s*

Die Alkoholkonzentration

Die internationale Literatur diskutiert überwiegend den Einfluss unterschiedlicher Alkoholmengen auf das Brustkrebsrisiko (siehe Tabelle 15). Tabelle 15 stellt dar, wie heterogen die Ergebnisse unterschiedlicher Studien sind. Deutlich ist, dass das Krebsrisiko in direktem Zusammenhang mit der konsumierten Ethanolmenge steht.

In einer Meta-Analyse von sechs Kohorten-Studien zeigte sich ein linearer Anstieg des Brustkrebsrisikos mit steigendem Alkoholkonsum (1g / Tag bis < 60g / Tag). Das

multivariate, adjustierte relative Risiko für einen Konsum von 30-60g stieg im Vergleich zu Nichttrinkern (RR = 1,41). Es konnte kein weiterer Anstieg des Risikos bei einem Konsum von über 60g / Tag gemessen werden. Bei einem täglichen Konsum von 10-30g betrug das multivariate Relative Risiko 1,09 (Smith-Warner et al. 1998). Ellison und Kollegen fanden in ihrer Meta-Analyse von 42 retrospektiven und prospektiven Studien dasselbe relative Risiko (RR = 1,06) bei einem täglichen Alkoholkonsum von 12g (Ellison et al. 2001). Eine amerikanische Kohortenstudie fand bei der gleichen Menge Alkohol (20g / Tag oder mehr) ein relatives Risiko von 1,5 (Horn-Ross et al. 2002). Eine weitere amerikanische Kohortenstudie belegt bei gleicher Ethanolmenge (15g / Tag oder mehr) im Vergleich zu Nichttrinkern ein relatives Risiko von 1,26 (Feigelson et al. 2003). Friedenreich et al. registrierten ein relatives Risiko von 1,37 bei einem Ethanolverzehr von 10 bis 19g / Tag, und ein relatives Risiko von 1,51 bei einem Verzehr von 20 bis 29g / Tag (Friedenreich et al. 1993).

Tab. 15: Eigene Meta-Analyse ausgewählter Studienergebnisse
(Angabe in g Ethanol / Tag / Person; Abstinenzler RR = 1)

	1 - 9g	10 - 19g	20 - 29g	30 - 60g	> 60g
(Friedenreich et al. 1993)	1,11	1,37	1,51	1,86	
(Horn-Ross et al. 2002)			1,5		
(Feigelson et al. 2003)		1,26			
(Viel et al. 1997)	2,69				3,69
(Sneyd et al. 1991)			1,8		
(McDonald et al. 2002)	2,7				
(Smith-Warner et al. 1998)	1,09		1,16	1,41	
(Longnecker et al. 1995)		1,39	1,69	2,30	1,75
(Ellison et al. 2001)		1,06			

Die Art des alkoholischen Getränks

Hinsichtlich der Art des alkoholischen Getränks („drink“) werden unterschiedliche Ergebnisse diskutiert. Einige Studienergebnisse konnten bislang nicht nachweisen, dass ein bestimmtes alkoholisches Getränk das Krebsrisiko stärker erhöht als ein anderes (Smith-Warner et al. 1998; Ellison et al. 2001; Horn-Ross et al. 2002; Feigelson et al. 2001). Demnach erhöhen alle alkoholischen Getränke (Wein, Bier, Likör) das Risiko in gleichem Maß, also erhöht Ethanol *per se* das Brustkrebsrisiko. Friedenreich et al. fanden ein höheres relatives Risiko beim Verzehr ($\geq 10\text{g}$ / Tag) von Wein (RR = 1,46) als bei Spirituosen (RR = 1,10) und Bier (RR = 1,12). Friedenreich und Kollegen vermuten ein höheres Risiko durch Wein als durch andere Alkoholika (Friedenreich et al. 1993). Andererseits zeigen die Ergebnisse griechischer Studien, dass Wein, insbesondere Rotwein, wegen seines hohen Polyphenolgehaltes antioxidativ wirksam ist. Polyphenolkonzentrationen im pico- oder nanomolaren Bereich können mit Steroidhormonrezeptoren interagieren und infolge die Zellproliferation hemmen. Damianaki et al. vermuten aus diesen Gründen krebsprotektive Effekte durch Weinkonsum (Damianaki et al. 2000).

Das Trinkverhalten

Auch das Trinkverhalten beeinflusst das Krebsrisiko. Es wird vermutet, dass Alkoholkonsum ab dem 30. Lebensjahr mit einem höheren Risiko verbunden ist als in jüngeren Jahren. So ist das relative Risiko bei einem Alkoholkonsum von > 3 „drinks“ pro Tag im Alter von 16-29 Jahren geringer (RR = 0,9) als über 30 (RR = 2,2) (Willett 2001). Longnecker et al. beschreiben denselben Effekt bei dem Verzehr von einem „drink“ pro Tag. Bei dieser Menge war das Risiko im Alter von unter 30 Jahren geringer (RR = 1,09) als in einem Alter von über 30 Jahren (RR = 1,21) (Longnecker et al. 1995).

Die Ergebnisse des FFQ geben für die Studienpopulation der Kilimanjaro Region keine Einzelheiten über das Trinkverhalten an. Die Interviewten beschrieben einen üblichen Verzehr alkoholischer Getränke. Demzufolge wird auch und vor allem in einem Alter über 30 Jahren Alkohol getrunken. Da das Trinken von Mbege, wie bereits erwähnt, eine große soziokulturelle Bedeutung hat und selbstgebrautes Bier wegen seines hohen Kohlehydratgehalts stärkend wirkt, ist es oft bis ins hohe Alter ein Bestandteil des täglichen Speiseplans. Auch wegen seines geringen Alkoholgehalts wird es in großen Mengen getrunken, manchmal bis zu 5-6 Litern, um einen berauschten Zustand zu erlangen (Nikander et al. 1991).

Mbege

Traditionell gebrautes Bananen-Hirsebier enthält potentiell gesundheitsgefährdende Verunreinigungen, Zusätze und Kontaminanten wie Aflatoxin B₁, Schwermetalle und Fuselöle, wodurch die Ergebnisse verzerrt werden können (Okoye and Ekpenyong 1984; Nikander et al. 1991; Lovelace and Nyathi 1977). Eine lebensmittelanalytische Studie fand in Mbege ansteigende Cyanidgehalte, abhängig von der Malzdauer der Hirse. Die Autoren verdeutlichen, dass eine akute Intoxikation erst bei einem Verzehr von etwa 7 Litern des Bieres zu erwarten ist (Shayo et al. 1998).

Mechanismus

Der Mechanismus, der im Zusammenhang mit der Brustkrebsentstehung derzeit diskutiert wird, begründet sich auf die Entdeckung, dass durch Alkoholkonsum die Östrogen- / Östradiolspiegel im Serum steigen (Willett 2001). Östradiol, das potenteste natürlich auftretende Östrogen, spielt eine Schlüsselrolle in der Ätiologie des Mammakarzinoms. Von großer Bedeutung ist dabei die kumulative Dosis von Östrogen auf das Epithel der Brustdrüse über einen bestimmten Zeitraum hin (Henderson and Feigelson 2000). Eine amerikanische Querschnittstudie fand einen nahezu 37%igen Anstieg der Östradiolspiegel bei prämenopausalen Frauen bei einem oder mehr „drinks“ pro Tag, verglichen mit Nichttrinkern (Garcia-Closas et al. 2002). Darüber hinaus wurden bei postmenopausalen Frauen häufiger östrogenrezeptorpositive / progesteronrezeptorpositive Tumoren registriert, wenn ≥ 27 g Alkohol / Tag konsumiert wurden (Enger et al. 1999). Dorgan et al. konnten jedoch bei postmenopausalen Frauen keine Veränderung der Östradiolspiegel nach dem Verzehr von 1-2 „drinks“ / Tag nachweisen (Dorgan et al. 2001). Dennoch häufen sich die Beweise dafür, dass Alkohol sowohl die Plasmaöstrogenspiegel als auch die IGF-I- (Insulin-like Growth Factor-I) Werte erhöht (Yu 1998): auch bei moderatem Alkoholkonsum steigt die endogene IGF-Produktion. IGFs sind potente Mitogene für eine Vielzahl von Krebszellen, viele Brustkrebszellenlinien eingeschlossen. Überdies unterdrücken IGFs die Apoptose bei Brustkrebszellen und erleichtern damit die Zellproliferation. Zusammen mit Östrogen stimuliert IGF-I das Wachstum von Brustkrebszellen (Yu 1998).

Der IGF-I ist wie Insulin in hohen Konzentrationen ein wichtiger Progressionsfaktor bei der Brustkrebsentstehung (Stoll 1997). IGF-I reguliert die Signale der Wachstumshormone, stimuliert anabole Prozesse und bewirkt so ein vermehrtes Körperwachstum in der Pubertät und im Erwachsenenalter. Stammfettsucht, bekannt

als Promotor, führt zu Insulinresistenz, Hyperinsulinämie und erhöhten endogenen Östrogen- und Androgenwerten (Kaaks 1996).

Da Alkoholmetabolite Folat inaktivieren und niedrige Folatspiegel mit vermehrten Einbaufehlern von Urazil in die DNS assoziiert sind, kann es bei niedriger Folatzufuhr zu Chromosomenschäden mit der Folge ungehemmter Proliferation der Zelle kommen (Duthie et al. 2002).

Die Folataufnahme in der Fall- und Kontroll-Gruppe der Studienpopulation zeigt keine bedeutenden Unterschiede. Die Folatzufuhr wird in Folsäure Äquivalenten angegeben. Beide Gruppen erfüllen die WHO-Empfehlungen und sind weder über- noch unterversorgt. Die Kontrollen nehmen keine erhöhten Dosen zu sich, womit die Abwesenheit eines Tumors zu erklären wäre, noch nehmen die Fälle geringere Dosen zu sich, womit das Auftreten des Tumors assoziiert werden könnte.

In zwei prospektiven Studien wird eine hohe Folataufnahme beschrieben, die das durch Alkoholkonsum erhöhte Brustkrebsrisiko deutlich vermindere; bei Nichttrinkern hatte die Folatzufuhr keinen Einfluss auf das Krebsrisiko (Zhang et al. 2003; Sellers et al. 2002). Wurden hohe Plasmafolatwerte (oberste Quintile / unterste Quintile) gemessen, verringerte sich das Risiko bei einer Alkoholzufuhr von $\geq 15\text{g} / \text{Tag}$ deutlich ($RR = 0,11$). Frauen, die weniger als $15\text{g} / \text{Tag}$ Alkohol tranken, hatten keine Risikoänderung trotz hoher Folatspiegel ($RR = 0,72$) (Zhang et al. 2003). Sellers und Kollegen untersuchten die Änderung des Brustkrebsrisikos im Zusammenhang mit der Folatzufuhr (dichotom am Median) bei Alkoholkonsum und -abstinenz. Bei niedriger Folataufnahme ($\leq 172\mu\text{g}$) und hohem Alkoholkonsum ($> 4\text{g} / \text{Tag}$) stieg das Risiko um das 1,43-fache an. Am höchsten war das Risiko bei östrogenrezeptornegativen Tumoren (Sellers et al. 2002).

Zusammenfassend ist der Einfluss von Alkoholkonsum auf die endogenen Östrogenspiegel und die Ätiologie des Mammakarzinoms sehr überzeugend.

4.4 Ballaststoffe

Für die Bezeichnung Ballaststoffe werden u. a. Synonyme wie „dietary fibre“, Nahrungsfasern oder Rohfasern verwendet. Grundlage der Definition sind verschiedene Analysemethoden (AOAC-, Englyst-, Berliner Verfahren) oder auch physiologische Modelle. Allgemein werden Ballaststoffe in *Gesamtfaserstoffe*, *Nahrungsfasern* sowie *funktionelle* Fasern eingeteilt. Die *Gesamtfaserstoffe* sind die Summe aus *Nahrungsfasern* und *funktionellen* Fasern. *Nahrungsfasern* bestehen aus Polysacchariden, die im menschlichen Dünndarm nicht verdaulich sind. Hierzu gehören Zellulose und Hemizellulose, Pektin, Lignin, Inulin, u.a.) (Baghurst and Rohan 1994; Englyst et al. 1995; Lichon and James 1996).

Für *funktionelle* Faserstoffe ist charakteristisch, dass sie chemisch, enzymatisch oder mittels Wasser freigesetzt und isoliert bzw. extrahiert worden sind, z.B. resistente Stärke, Pektin und Pflanzengummis. Sogar kohlenhydrathaltige unverdauliche Makromoleküle aus tierischen Quellen wie Bindegewebsbestandteile, Chitin und Chitosan werden dazu gezählt. Letztere haben in der vorliegenden Studie keine Bedeutung und seien nur der Vollständigkeit halber erwähnt (Steinmetz and Potter 1991; Caygill et al. 1998; Baghurst and Rohan 1994).

Ein inverser Zusammenhang zwischen dem Verzehr von Ballaststoffen und dem Brustkrebsrisiko wird schon lange vermutet. Epidemiologische Studien vergleichen das Risiko bei einer faserreichen und faserarmen Kost oder bei unterschiedlicher Herkunft der Ballaststoffe (Getreide, Obst, Gemüse, Knollen, Leguminosen).

Tabelle 16 fasst ausgewählte Studien, die diesen Aspekt untersuchten, zusammen.

Tab. 16: Literaturüberblick epidemiologischer Studien: Ballaststoffe (s = signifikant; sn = nicht signifikant; kE = kein Effekt; NSP = Nicht-Stärke Polysacharide)

Autor, Jahr	Fälle / Kontrollen	Ballaststoffe	Risiko	Signifikanz
Fall-Kontroll-Studien				
(Freudenheim et al. 1996)	297 / 311	Obst-, Gemüse-, Getreide Fasern	↓ kE	s ns
(Franceschi et al. 1996)	2.569 / 2.588	Ballaststoffe allg.	kE	ns
(Dos Santos Silva et al. 2002)	240 / 477	NSP (Gemüse, Obst, Getreide, Knollen)	↓	s
(Yuan et al. 1995)	834 / 834	Ballaststoffe	↓	s
(Baghurst and Rohan 1994)	451 / 451	Ballaststoffe allg.	↓	ns
(Van, V et al. 1990)	133 / 238	Ballaststoffe allg.	↓	ns
(La Vecchia and Chatenoud 1998)	3.412 / 3.412	Zellulose, lösliche Ballaststoffe	↓	ns
(Challier et al. 1998)	345 / 345	Getreide Faser	↓	s
Kohorten Studien				
(Verhoeven et al. 1997)	650 / 62.573	Ballaststoffe allg.	↓	ns
(Horn-Ross et al. 2002)	711 / 111.526	Ballaststoffe	kE	s

Die vorliegenden Ergebnisse der multivariaten, konditionalen Regression können einen protektiven Einfluss auf das Krebsrisiko nicht signifikant beweisen, dennoch ist eine Tendenz sichtbar (Odds Ratio: 0,553; P = 0,3275). In der vorgestellten Studie wird das Risiko dichotom zu den WHO-Empfehlungen berechnet. Andere Studien berechnen das Risiko für die Quintilen der Häufigkeitsverteilung; dabei wird das Krebsrisiko der untersten Quintile der Ballaststoffzufuhr mit der obersten Quintile

verglichen (Baghurst and Rohan 1994; Challier et al. 1998; Freudenheim et al. 1996; La Vecchia and Chatenoud 1998; Rohan et al. 1993b; Dos Santos Silva et al. 2002). Eine kanadische prospektive Studie belegt eine 30%ige Reduktion des Brustkrebsrisikos von Frauen mit einem Ballaststoffverzehr in der obersten Quintile, relativ zu den Frauen mit einem Verzehr in der untersten Quintile (adjustierte Odds Ratio = 0,68). Dieser Effekt ist nicht signifikant (Rohan et al. 1993b).

Ein ähnlicher Effekt, ebenfalls nicht signifikant, wird von einer niederländischen Fall-Kontroll-Studie beschrieben (Van, V et al. 1990).

Momentan werden vier Wirkungsmechanismen der Ballaststoffe aus Getreide, aus Obst, Gemüse und Leguminosen in der Literatur beschrieben (Stoll 1996; Stoll 1997; Gerber 1998; Key et al. 2002; Key et al. 1999; Yang et al. 2001; Slavin 2000)

1. Ballaststoffe erhöhen aufgrund ihres Wasserbindungsvermögens das Stuhlgewicht und verkürzen so die Transitzeit des Stuhls im Kolon.
2. Ballaststoffe können den enterohepatischen Kreislauf der Östrogene unterbrechen: ein steigendes Stuhlgewicht ist assoziiert mit einer ansteigenden Östrogenausscheidung mit dem Stuhl.
3. Ballaststoffreiche Lebensmittel enthalten neben den Ballaststoffen auch Antioxidantien, inklusive Mineralstoffen und Phenolverbindungen.
4. Durch den regelmäßigen Verzehr von Ballaststoffen wird Insulinresistenz und Hyperinsulinämie verhindert, wodurch infolge hohe Östrogen- und Androgenspiegel abfallen.

Östrogensenkender Effekt der Ballaststoffe

Mehrere internationale Studien versuchen, den protektiven Effekt der unterschiedlichen Ballaststoff-Komponenten zu klären.

Ein italienisches Forschungsteam untersuchte den Effekt verschiedener Ballaststoffquellen auf das Brustkrebsrisiko (La Vecchia and Chatenoud 1998). Sie fanden einen sehr schwach protektiven Effekt von Zellulose (OR = 0,90) und löslichen Ballaststoffen aus Gemüse auf das Brustkrebsrisiko (OR = 0,94). La Vecchia erklärt den protektiven Effekt der löslichen Fasern und Zellulose damit, dass diese den Serumspiegel der Steroidhormone, insbesondere Östrogen, im menschlichen Körper senken und ihre Verfügbarkeit herabsetzen. Diese Wirkung erklärt auch den stärkeren risikosenkenden Effekt bei prämenopausalen Frauen, wenn während dieser Zeit der Serumspiegel von Östrogen höher ist als nach der Menopause

(Ferguson and Harris 1999). Hohe Steroidhormonspiegel, Östrogene und Testosteron, stehen in direktem Zusammenhang mit dem Brustkrebsrisiko (Berrino et al. 1996). Studien belegen bei hohen Östron- und Östradiolwerten (und deren androgenen Vorstufen) eine Erhöhung des Brustkrebsrisikos um das vier- bis sechsfache (Toniolo 1997).

Die Senkung der Steroidhormone im Serum wird durch folgenden Mechanismus bewirkt: Ballaststoffe, v.a. wasserlösliche Ballaststoffe und Lignine (wasserunlöslich), induzieren eine verstärkte Sekretion von Gallensäuren, welche danach aus den endogenen Speichern erneut synthetisiert werden müssen. Der enterohepatische Kreislauf der Gallensäuren wird unterbrochen (Kritchevsky 1988). Ebenfalls werden Cholesterin und Steroidhormone an die Ballaststoffe gebunden und dadurch vermehrt ausgeschieden. Infolge sinken die Östrogenspiegel im Blut (Goldin et al. 1982). Weitere Beobachtungen zeigen, dass die Fähigkeit der Intestinalflora, mit der Gallenflüssigkeit transportierte Östrogenkonjugate zu dekonjugieren und sie so in ihre reabsorbierbare Form zu überführen, mit dem Verzehr von Ballaststoffen abnimmt (Kritchevsky 1988).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterscheiden nach wasserlöslichen Ballaststoffen und „Ballaststoffen total“. Die Kontrollen nehmen insgesamt mehr „Ballaststoffe total“ auf (Median etwa 26g) als die Fälle (etwa 22g) und gleich viel wasserlösliche Ballaststoffe (Median etwa 9g); der östrogensenkende Effekt ist wahrscheinlich.

Kolon pH-Wert, Transitzeit des Stuhls und Glukosestoffwechsel

Ein weiterer Wirkungsmechanismus der Ballaststoffe auf das Krebsrisiko wird von verschiedenen Arbeitsgruppen beschrieben. So belegen klinische Studien einen Zusammenhang zwischen Stuhlvolumen und Transitzeit des Stuhls (Goldin et al. 1982). Ballaststoffe bewirken im Kolon durch ihr Wasserbindungsvermögen einen schnellen Transit des Stuhls, genotoxische und kanzerogene Substanzen werden gebunden und deren Ausscheidung aus dem Darm beschleunigt (Eastwood 1992). Hierbei handelt es sich u.a. um aromatische heterozyklische Amine, denen eine Erhöhung des Brustkrebsrisikos nachgewiesen werden konnte (Knekt et al. 1994). Darüber hinaus sind Ballaststoffe (resistente Stärke, Oligosacharide) eine gute Quelle für fermentierbare Kohlenhydrate. Durch die Fermentation von Kohlenhydraten entstehen im Kolon kurzkettige Fettsäuren (Azetat, Butyrat, Propionat), wodurch der pH-Wert im Kolon gesenkt wird. Die Bindung genotoxischer und

kanzerogener (z.B. aromatische heterozyklische Amine) Substanzen wird verbessert bzw. ermöglicht und ihre Interaktion mit der intestinalen Mukosa verkürzt (Harris et al. 1996).

Der Verzehr ballaststoffreicher Kost führt zu einer Reduktion der Nahrungsenergie und über einen langen Zeitraum zu einer Reduktion oder Stabilisierung des Körpergewichts. Wie bereits beschrieben, ist der IGF-I wie Insulin in hohen Konzentrationen ein wichtiger Progressionsfaktor bei der Brustkrebsentstehung (Stoll 1997). Ein hoher Ballaststoffverzehr vermindert die Energiezufuhr durch ein größeres Volumen der Speisen, durch einen hohen Sättigungseffekt und durch die erhöhte Viskosität des Speisebreis. Durch letztere wird Glucose verlangsamt resorbiert, der Blutzuckerspiegel nach dem Verzehr ballaststoffreicher Nahrung steigt nur langsam an und erreicht geringere Maximalwerte als bei ballaststoffarmer Kost. Ballaststoffreiche Kost über einen längeren Zeitpunkt führt zu einer Vermehrung der Insulinrezeptoren auf dem Zielgewebe sowie der Enzyme des Glukosestoffwechsels. Infolge dessen sinken die Insulinspiegel im Serum und die Aktivität des IGF-I (Stoll 2002).

Sekundäre Pflanzenstoffe

Eine weitere Erklärung für den protektiven Effekt auf das Krebsrisiko kann auch im allgemeinen Obst- und Gemüseverzehr liegen. Denn diese Nahrungsmittel liefern nicht nur Ballaststoffe (überwiegend lösliche), sondern auch antioxidative Vitamine und Polyphenole.

Polyphenole sind für ihre antioxidative Wirkung bekannt. Sie binden freie Radikale und unterbrechen so die Radikal-Ketten-Reaktion der Lipidperoxidation. Darüber hinaus inaktivieren sie reaktive Sauerstoff- und Nitrogenspezies, die in biologischen Systemen gebildet werden. Ein weiterer antioxidativer Mechanismus stellt die Chelation von Metallionen dar, z.B. Eisen- und Kupferionen, womit die Fenton-Reaktion und ähnliche Reaktionen vermieden werden (Cao et al. 1997). Der Bildung von hoch reaktiven Hydroxylradikalen wird somit entgegen gewirkt. In dieser Funktion wirken Polyphenole als Pro-Oxidanten (Yang et al. 2001).

Neben den antioxidativen Eigenschaften der Phytoöstrogene spielt auch ihre antiöstrogene Wirkung bei der Krebsprävention eine Rolle. Vor allem Sojabohnen und Sojaprodukte enthalten Phytoöstrogene und werden in der Studienpopulation hauptsächlich von den Kontrollen verzehrt: täglich etwa 3g pro Kopf. Die verzehrten

Sojabohnenmengen sind gering, dennoch kann der protektive Effekt der Phytoöstrogene der Grund für das geringe Brustkrebsrisiko der Kontrollen sein.

Die Verfügbarkeit von Steroidhormonen im Serum kann, wie oben beschrieben, durch die Bindung und gesteigerte Ausscheidung von primären Gallensäuren, Cholesterin und Steroidhormonen gesenkt werden. Darüber hinaus wird ihre Verfügbarkeit im Blut durch eine langfristige Zufuhr von Phytoöstrogenen reduziert. Zu den Phytoöstrogenen gehören Lignane aus Leinsamen und anderen Saaten, aus Leguminosen, aus ballaststoffreichen Obst- und Gemüsearten sowie Isoflavone aus Soja (Berrino et al. 2001). Lignane und Isoflavonoide können aufgrund ihrer strukturellen Eigenschaften an den Typ-II-Östrogenrezeptor binden. Letzterer wird auch Bioflavonoidrezeptor genannt. Phytoöstrogene verhindern auf diese Weise die Bindung der stärkeren Steroidhormone, woraus eine antiöstrogene Wirkung resultiert (Messina and Barnes 1991; Messina et al. 1994; Adlercreutz 2002).

Lignane zeigen eine wachstumshemmende Wirkung auf menschliche Brustkrebszellen, reduzieren die Initiation des Brusttumors und stoppen die Aromatase- (Östrogensynthetase-) Aktivität. Dieses Enzym ist verantwortlich für die Synthese von Östrogen aus Steroidhormonen im Fettgewebe (Gerber 1998).

Lignan, als Ausgangssubstanz für den Zellwandbestandteil Lignin, kommt hauptsächlich in der Aleuronschicht von Getreide vor. Daher enthalten besonders Vollkornmehle viel Lignan, wohingegen in Auszugsmehlen keine Lignane nachgewiesen werden (Adlercreutz et al. 2000). In der Studienpopulation werden überwiegend Auszugsmehle konsumiert. Das einzige Vollkornmehl, welches in großen Mengen verzehrt wird, ist Maismehl (Ugali). Der Lignangehalt von Mais und Maismehlen ist jedoch sehr gering (Axelson et al. 1982). Reis wird in der Studienpopulation ebenfalls in geschälter Form verzehrt und leistet keinen bedeutenden Beitrag zur Lignanversorgung. Auch Sonnenblumenkerne enthalten (nach Leinsamen und Kürbiskernen) viel Lignan (Slavin 2000). Die Kontroll-Gruppe verzehrt mehr Sonnenblumenöl als die Fall-Gruppe, sie verzehrt jedoch nicht die Sonnenblumensaat. Die Lignanzufuhr durch die tägliche Kost ist somit unbedeutend. Der protektive Effekt der Lignane auf die Brustkrebsentstehung bei der Kontroll-Gruppe kann ausgeschlossen werden.

Da sich die tansanische Bevölkerung überwiegend von Gemüse, Obst, Leguminosen und Knollen ernährt, kann ein differenzierter Blick auf die Unterschiede in Kontroll- und Fall-Gruppe einen klärenden Beitrag leisten.

Vergleicht man den Gemüse- und Obstkonsum beider Gruppen zeigt sich, dass die Kontrollen etwa 2,5 mal mehr Obst und 1,5 mal mehr Gemüse essen als die Fälle. Die Zufuhr von Wurzeln (Cassava, Taro) und (Süß-) Kartoffeln unterscheidet sich in den beiden Gruppen sehr: die Kontrollen verzehren 77g, die Fälle 35g. Auch Knollen und Wurzel weisen neben wasserlöslichen Ballaststoffen und Gesamtballaststoffen auch hohe Vitamingehalte auf. Z.B. enthalten Cassava viel Vitamin A, Vitamin C und Folat (Nutrisurvey 2003).

Die Theorie, der protektive Effekt resultiere nicht unbedingt aus der Ballaststoffzufuhr, eher aus dem allgemeinen Obst- und Gemüseverzehr, wird von Freudenheim (Freudenheim et al. 1996) unterstützt. Die Ergebnisse seiner Fall-Kontroll-Studie belegen signifikant den schützenden Effekt von Gemüse (Odds Ratio = 0,46) sowie von Ballaststoffen aus Obst und Gemüse (Odds Ratio = 0,48). Freudenheim findet keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Brustkrebsrisiko und der Zufuhr von Vitamin C und E sowie Folsäure, welche durch Supplemente zugeführt werden. Ebenso kann Freudenheim keinen schützenden Effekt durch den Verzehr von Getreidefasern nachweisen. Freudenheim unterstreicht, dass scheinbar verschiedene Obst- und Gemüseinhaltsstoffe, nicht Ballaststoffe oder supplementierte antioxidative Vitamine alleine, das Brustkrebsrisiko positiv beeinflussen (Freudenheim et al. 1996).

Eine englische Forschergruppe bestätigte mit einer Fall-Kontroll-Studie, dass Vegetarierinnen ein weit geringeres Brustkrebsrisiko aufweisen als Fleischkonsumenten (Dos Santos Silva et al. 2002). Die hohe und konstante Aufnahme von Gemüse und Knollen sowie eine überwiegend konsequente Fleischabstinenz sind mit einem verminderten Brustkrebsrisiko assoziiert (Gemüse: OR = 0,48; $p = 0,005$ und Knollen: OR = 0,54; $p = 0,007$).

Zusammenfassend wird deutlich, dass der protektive Effekt auf das Brustkrebsrisiko nicht den Ballaststoffen allein zuzuschreiben ist, sondern mehreren Inhaltsstoffen zugleich. Ein hoher Obst- und Gemüseanteil der täglichen Kost senkt das Brustkrebsrisiko auch wegen der hohen Gehalte an Polyphenolen und Vitaminen.

4.5 Fett

Populationen, deren Ernährung z.B. aus materiellen, traditionellen oder religiösen Gründen über einen langen Zeitraum konsequent fettarm ist, sind zur Klärung von Zusammenhängen mit dem Brustkrebsrisiko besonders geeignet. Die erhaltenen Daten sind aussagefähiger als bei Populationen, die sich *ad libitum* ernähren: eine langjährige Exposition mit dem Risikofaktor (Fett) begünstigt die Tumorentstehung. Populationen mit einem geringen Fettverzehr haben ein prinzipiell geringes Krebsrisiko und auftretende Abweichungen im Fettverzehr sind leichter einem Risiko zu zuordnen.

Eine englische „population-based“ Fall-Kontroll-Studie untersuchte das Brustkrebsrisiko von 240 Immigranten aus Südasien, die sich lebenslang vegetarisch ernährten. Es konnte keine Assoziation zwischen Fettkonsum und dem Krebsrisiko nachgewiesen werden. Der Fettverzehr der Population lag zwischen 71g und 86g Fett / Tag (erste bis vierte Quartil) (Dos Santos Silva et al. 2002). Diese Ergebnisse machen deutlich, dass ein geringer Fettverzehr weniger Einfluss auf das Krebsrisiko haben kann als beispielsweise ein hoher Gemüse- und Knollenanteil der täglichen Kost. Dieser war in der Immigranten-Population sehr hoch und war signifikant protektiv (OR = 0,48 bei Gemüse, OR = 0,54 bei Knollen) (Dos Santos Silva et al. 2002).

Eine „hospital-based“ Fall-Kontroll-Studie wurde in Indonesien durchgeführt, wo traditionell wenig Fett verzehrt wird. Wakai fand ein erhöhtes Brustkrebsrisiko (OR = 8,47) bei einem hohen Fettverzehr (oberste Quartil / unterste Quartil) (Wakai et al. 2000). Der Fettkonsum in der obersten Quartil lag bei 36,8 g / Tag - und damit weit unter dem Fettkonsum in der untersuchten Kilimanjaro Population.

Weitere epidemiologische Studien und ihre Ergebnisse sind in Tabelle 17 zusammengestellt.

Tab. 17: Literaturüberblick epidemiologischer Studien: Fette (s = signifikant; ns = nicht signifikant; kE = kein Effekt)

Autor, Jahr	Fälle / Kontrollen	Risiko	Signifikanz
Fall-Kontroll-Studien			
(Yuan et al. 1995)	834 / 834	↑	s
(Rohan et al. 1993a)	451 / 451	↑	ns
(Franceschi et al. 1996)	2.569 / 2.588	↓	ns
(Wakai et al. 2000)	226 / 452	↑	s
(Challier et al. 1998)	345 / 345	↑	ns
Kohorten Studien			
(Horn-Ross et al. 2002)	711 / 111.526	kE	s
(Voorrips et al. 2002)	941 / 1.589	kE	ns
(Howe et al. 1991)	519 / 56.837	↑	ns

Eine norwegische Studie untersuchte die Brustkrebsinzidenz in einer Frauenpopulation (n=7311), welche ihre Pubertät in den Jahren des Zweiten Weltkrieges erlebte. Dabei wurde unterschieden, ob die Patientinnen während des Krieges in einem nahrungsmittelarmen oder -reichen Umfeld aufgewachsen sind. In den nahrungsmittelreichen (ländlichen) Gebieten war der Grad der körperlichen Aktivität höher als in den nahrungsmittelarmen (urbanen) Gebieten. Mehrere Faktoren, insbesondere die Nahrungsverfügbarkeit, trugen dazu bei, dass das Brustkrebsrisiko der Frauen aus den nahrungsmittelarmen Gebieten um 13% geringer war als das Risiko der Frauen aus den nahrungsmittelreichen Gebieten (Robsahm and Tretli 2002). Dieses Ergebnis belegt den Zusammenhang zwischen Lebensstil, Ernährungsfaktoren und Brustkrebsrisiko, nicht aber die Bedeutung des Fettverzehr im speziellen. Die Studie beschreibt, dass ein reduzierter Fleisch- und Milchverzehr, eine vermehrte Aufnahme von Getreide und Gemüse, eine geringe Kalorienzufuhr sowie körperliche Aktivität das Brustkrebsrisiko dieser Kohorte verringerte (Tretli and Gaard 1996).

Hunter und Kollegen fanden in einer Meta-Analyse keine Korrelation zwischen Fettkonsum und Brustkrebsrisiko (Abbildung 41). Ein erhöhtes relatives Risiko wurde allerdings bei einer erhöhten Energiezufuhr *durch Fett* gefunden, sogar bei Frauen, die einen Fettkonsum von unter 20% der täglichen Energiezufuhr angaben. Diesem Trend folgend, stieg das Krebsrisiko weniger Frauen, die einen Fettverzehr von unter 15% der Tagesenergie angaben, um das 2-fache an. Dieses Ergebnis schließt einen krebsfördernden Effekt durch Fett jedoch nicht aus (Hunter et al. 1996).

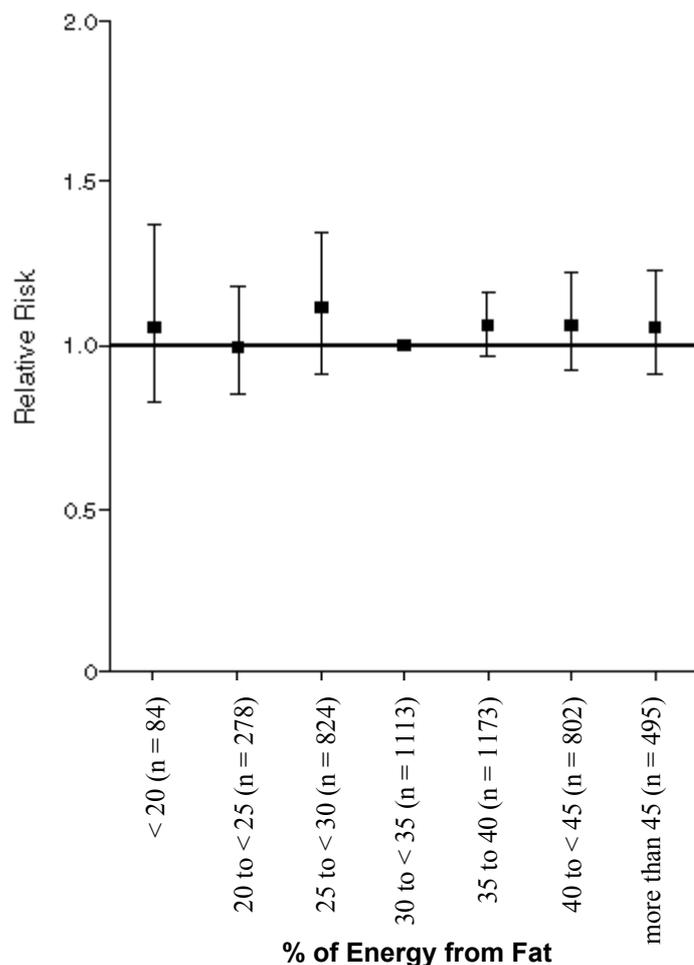


Abb. 41: Relatives Risiko für Brustkrebs bezogen auf Prozent der Tagesenergie aus Fett; Meta-Analyse von sieben prospektiven Studien (Hunter et al. 1996)

Zu einem anderen Ergebnis kamen Howe und Kollegen. Sie konnten sogar eine Dosis- Wirkung Beziehung zwischen Fettverbrauch und Brustkrebsrisiko nachweisen. Bei einem Fettverzehr von 77g / Tag betrug die OR = 1,35. Der Median für die unterste und oberste Quartil betrug 31% bzw. 47% der Tagesenergie. Die OR für die

oberste Quartil im Verhältnis zu der ersten Quartil (OR = 1,00) betrug 1,30 (Howe et al. 1991). In einer Studie von Rohan und Mitarbeitern war nur bei einer Fettaufnahme von $\geq 108\text{g}$ / Tag (oberste Quintile) ein erhöhtes Krebsrisiko zu erkennen (OR = 138) (Rohan et al. 1993a).

In der Kilimanjaro Region liegt der tägliche Fettverbrauch in der Fall-Gruppe und in der Kontroll-Gruppe bei etwa 98g (Median). Das entspricht ungefähr 43% der Tagesenergie. Der Fettverzehr in der Studienpopulation ist demzufolge recht hoch und ist vergleichbar mit den Daten von Howe et al. Dennoch zeigt sich nach der Risikoberechnung eine geringe Senkung des Krebsrisikos (OR = 0,618) und nicht wie bei Howe et al. ein erhöhtes Risiko. In der Kontroll-Gruppe liegt der Anteil derjenigen, die über 30% ihrer Tagesenergie durch Fett decken, höher (76%) als bei den Fällen (60%). In der Kilimanjaro Region werden hauptsächlich pflanzliche Fette wie Sonnenblumen-, Maiskeim-, Pflanzen- und Erdnussöl verzehrt. Tierische Fette, wie Fett aus Fleisch werden weniger konsumiert, allein Fett aus Kuhmilch ist hier von Bedeutung. Die vorliegenden Ergebnisse lassen vermuten, dass nicht der Fettverzehr allgemein, sondern die Herkunft des Fettes eine Rolle bei der Ätiologie des Mammakarzinoms spielt.

Eine amerikanische Studie beschreibt den Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Phytosterinen, insbesondere β -Sitosterol aus Erdnüssen, und einer Verminderung des Brustkrebsrisikos (Awad et al. 2000). Erdnüsse sowie Erdnussprodukte weisen einen hohen Gehalt an Phytosterinen auf. In unraffiniertem, gepresstem Erdnussöl, wie sie allein in der Kontroll-Gruppe konsumiert werden, sind sogar mehr Phytosterine enthalten als in unraffiniertem Olivenöl (USDA 2001). Sonnenblumenöl hat einen Gesamtsteringehalt von 0,4%. Maiskeimöl enthält beachtliche Mengen Phytosterine (13g / kg Öl) (Römpp Lexikon 1995). Franceschi und Favero fanden ein vermindertes Brustkrebsrisiko durch einen hohen Verzehr von Oliven- und Saatöl (oder mehrfach ungesättigte Fettsäuren), aber kein verändertes Risiko bei Fleischverzehr (Franceschi and Favero 1999).

Die FFQ-Auswertung zeigt, dass Fälle und Kontrollen zu gleichen Mengen Erdnüsse und Erdnusssoßen verzehren. Die Kontrollen nehmen, im Gegensatz zu den Fällen, täglich etwa 5g unraffiniertes Erdnussöl pro Person zu sich (Anhang A5). Darüber hinaus verwenden die Kontrollen mehr Pflanzenöle und Sonnenblumenöl zum Kochen, die Fälle verwenden überwiegend Maiskeimöl. Eine Erklärung für den

protektiven Effekt des höheren Fettverzehr bei den Kontrollen könnte damit erklärt werden, dass die Kontrollen möglicherweise mehr antioxidative Vitamine (z.B. Tocopherol) und Phytosterine durch Fett aufnehmen als die Fälle. Die Unterschiede im Verbrauch von Fetten pflanzlicher Herkunft sind jedoch gering.

Allgemein fällt es schwer eine Begründung für den protektiven Effekt von einer hohen Fettzufuhr auf das Brustkrebsrisiko zu finden. Die Stichprobengröße der Studie ist zu gering und die erfasste Vielfalt der verzehrten Fettarten zu groß, um Zusammenhänge zwischen Fettinhaltsstoffen und dem Brustkrebsrisiko klären zu können.

Fett ist mit 9 Kilokalorien pro Gramm der Nährstoff mit der höchsten Energiedichte. Eine fettreiche Ernährungsweise führt oft zu einer erhöhten Energiezufuhr und somit zu Gewichtszunahme. Die Hypothese, eine erhöhte Fettzufuhr steigere das Brustkrebsrisiko, gründet sich auf die Beobachtung, dass der nationale Pro-Kopf-Fettverzehr stark mit den Brustkrebsmortalitätsraten korreliert. Der nationale Fettverzehr steht seinerseits in direktem Zusammenhang mit der ökonomischen Entwicklung eines Landes. Der direkte Zusammenhang zwischen Pro-Kopf-Fettverzehr und dem Brustkrebsrisiko ist nach Willett auch bei Adjustierung nach dem BSP und dem Median der Menarche signifikant nachweisbar (Willett 2001). Geringerer Fettverzehr während der Pubertät scheint die Steroidhormonspiegel zu senken und die Menarche zu verzögern. Das Brustkrebsrisiko wird so möglicherweise langfristig positiv beeinflusst (Dorgan et al. 2003).

Faktoren wie geringe Geburtsraten, späte erste Schwangerschaft, hoher Körperfettanteil und geringe körperliche Aktivität haben eine hohe Prävalenz in Industrieländern; sie können die Korrelation zwischen Brustkrebs und einem hohen Fettkonsum verzerren.

Die Kilimanjaro Region ist, wie bereits erwähnt, eine relativ hoch entwickelte Region Tansanias. Die Lebenserwartung sowie die Alphabetisierungsrate sind höher als im nationalen Vergleich. Das regionale BIP nimmt den achten Rang unter den 20 Regionen Tansanias ein (Planning Commission 1998). Diese ökonomische Entwicklung steht in Zusammenhang mit einem allgemein hohen Fettverzehr: im Median verzehren die Studienteilnehmer etwa 98g Fett pro Tag (Häufigkeitsverteilung Anhang A8). Die sozioökonomischen Daten zeigen, dass privilegierte Berufe wie Angestellte, Geschäftsfrauen und Nonnen von Frauen aus der Fall-Gruppe bekleidet werden (26%, 8% und 8%). Die Kontrollen arbeiten häufiger im

landwirtschaftlichen Bereich (> 58%) und gehören somit einer niedrigeren sozio-ökonomischen Schicht an. Da die Unterschiede im Fettkonsum zwischen Fall- und Kontroll-Gruppe zu gering sind, ist dieser als Indikator für sozioökonomische Unterschiede und damit für ein unterschiedliches Brustkrebsrisiko nicht geeignet.

Betrachtet man den Verzehr von Fetten tierischer Herkunft wird ein Unterschied deutlicher: die Fälle verzehren mehr tierische Fette als die Kontrollen. Sie essen mehr Rinder- und Geflügelfleisch, mehr Talg und Schmalz (Anhang A5). Gerade der Verzehr von Schmalz und Talg war in einer amerikanischen Studie signifikant und positiv mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko (OR = 1,67) assoziiert (Hebert et al. 1998). Da tierische Produkte in Entwicklungsländern und damit auch in der Kilimanjaro Region zu den teuren Lebensmitteln zählen, sind sie oft nur für Personen mit hohem Einkommen erschwinglich. Da Fleisch und Milch als Luxusgüter angesehen werden, sind natürlich Falschangaben beim Verzehr möglich.

Ein Zusammenhang zwischen Brustkrebs und dem Verzehr von Fleisch (total), rotem und weißem Fleisch, sowie Milch und Milchprodukten wird momentan vermutet, kann aber nicht bestätigt werden (Franceschi and Favero 1999; Missmer et al. 2002). Potischman et al. fanden weder ein erhöhtes Risiko bei Fleischverzehr noch bei der Energiezufuhr oder Fett. Sie fanden jedoch ein reduziertes Risiko bei Frauen, die mehrere kleine Zwischenmahlzeiten („Snacks“) über den Tag verteilt zu sich nahmen (Potischman et al. 2002). Dieses Ernährungsverhalten bewirkt, dass der Insulinspiegel konstant ist, jedoch nicht übermäßig ansteigt (Berrino et al. 2001). Insbesondere prämenopausal auftretender Brustkrebs ist mit einer Insulinresistenz und hohen Spiegeln für Insulin sowie IGF-I assoziiert. Insulin und IGF-I stimulieren die Zellproliferation und unterdrücken die Apoptose. Wie bereits beschrieben, kann Insulinresistenz zu einem Anstieg der Androgen- und Östrogenkonzentration führen, weil Insulin die ovariale Steroidsekretion stimuliert (Kaaks 1996). Franceschi und Favero befragten 2569 Brustkrebspatientinnen nach ihren Ernährungsgewohnheiten. Sie fanden eine signifikant positive Korrelation bei einer hohen Energiezufuhr (OR = 1.34; unterste vs. oberste Quintile). In ihrer Untersuchung führte eine Erhöhung von 100kcal / Tag zu einem Anstieg des Brustkrebsrisikos um 1% (Franceschi and Favero 1999). Verschiedene Forschergruppen vermuten, dass das Hormon Leptin, welches überwiegend im Fettgewebe produziert wird, eine frühe Pubertät und die Proliferation von Milchdrüsenepithelzellen fördert (Dieudonne et al. 2002; Ozet et al. 2001).

In der Studienpopulation der Kilimanjaro Region weisen die Fälle eine höhere Energiezufuhr auf (Median: 2839kcal / Tag) als die Kontrollen (Median: 2340kcal / Tag). Die höhere Energiezufuhr könnte die Erklärung für das Auftreten eines Tumors bei den Fällen sein. Demzufolge ist der Einfluss von Fett als Risikofaktor wahrscheinlich geringer als der Einfluss von Energiezufuhr durch Fett.

Tierische Fette sind reich an gesättigten Fettsäuren, welche in engem Zusammenhang mit dem Brustkrebsrisiko stehen (Carroll and Hopkins 1979). Die Ergebnisse der FFQ-Auswertung belegen in der vorliegenden Studie zwar eine Korrelation zwischen Fett und gesättigten Fettsäuren ($p < 0,0001$), andererseits aber keinen Effekt von gesättigten Fettsäuren auf das Krebsrisiko (OR = 0,913).

Tab. 18: Literaturüberblick epidemiologischer Studien: gesättigte Fettsäuren
(s = signifikant; ns = nicht signifikant; kE = kein Effekt)

Autor, Jahr	Fälle / Kontrollen	Risiko	Signifikanz
Fall / Kontroll Studien			
(Yuan et al. 1995)	834 / 834	↑	s
(Rohan et al. 1993a)	451 / 451	kE	ns
(Franceschi et al. 1996)	2.569 / 2.588	kE	ns
(Challier et al. 1998)	345 / 345	↑	s
Kohorten Studien			
(Horn-Ross et al. 2002)	711 / 111.526	kE	ns
(Howe et al. 1991)	519 / 56.837	kE	ns

In einer griechischen Fall-Kontroll-Studie konnte kein Zusammenhang zwischen gesättigten Fettsäuren und dem Brustkrebsrisiko nachgewiesen werden (OR = 0,99). Die Ernährung in Griechenland zeichnet sich durch einen insgesamt hohen Fettanteil aus, wobei der Anteil an gesättigten Fettsäuren sehr niedrig ist. Dort wird hauptsächlich Olivenöl verwendet; Gemüse und Fisch stehen mehr auf dem täglichen Speiseplan als Fleisch (Katsouyanni et al. 1994).

Howe und Kollegen fanden eine positive Korrelation zwischen Brustkrebsrisiko und dem Fettverzehr (total), nicht aber mit gesättigten Fettsäuren (Howe et al. 1991).

Zu anderen Ergebnissen kamen Voorrips und Mitarbeiter: sie fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen gesättigten Fettsäuren und Brustkrebsrisiko (RR = 1,31; oberste vs. unterste Quintile) (Voorrips et al. 2002). Der Median in der obersten Quintile betrug 38g gesättigte Fettsäuren / Tag. Der Median in der Fall-Gruppe der vorliegenden Studie liegt mit etwa 24g gesättigte Fettsäuren / Tag deutlich unter den Werten von Voorrips. 67,5% der Fälle liegen unterhalb der Zufuhrempfehlungen von <10% der Tagesenergie. Sie nehmen folglich nicht zu viele gesättigte Fettsäuren mit der täglichen Nahrung auf. Die Kontrollen nehmen im Median ebenfalls 24g gesättigte Fettsäuren / Tag zu sich, hauptsächlich durch Kokosnussmilch (Median 15ml; Fälle 0ml). Kokosnussmilch ist besonders reich an gesättigten Fettsäuren (Carroll and Hopkins 1979; USDA 2001; Sundram et al. 2003). Diese Werte liegen auch unter den Angaben von Challier und Kollegen, die einen krebsfördernden Effekt von gesättigten Fettsäuren unterstützen (OR = 2,08). Die unterste Quintile betrug $\leq 26,1g$ / Tag (Challier et al. 1998).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie belegen keinen Zusammenhang zwischen dem Brustkrebsrisiko und der Zufuhr gesättigter Fettsäuren. Die Studienpopulation nimmt allgemein wenig gesättigte Fettsäuren mit der täglichen Nahrung auf, wodurch ein eventuell bestehender Zusammenhang nicht sichtbar wird. Eine Korrelation bestimmter Nahrungsfette und Fettsäuren untereinander ist bei FFQ-Erhebungen problematisch und führt dazu, dass Effekte auf das Krebsrisiko falsch gedeutet werden (Smith-Warner et al. 2001). Der bestehende Zusammenhang zwischen dem Fettverzehr und dem verminderten Brustkrebsrisiko ist durch die vorliegenden Daten schwer zu erklären. Vermutlich beruht das geringere Risiko der Kontroll-Gruppe auf einem niedrigeren Verzehr tierischer Produkte und damit tierischer Fette. Da die pflanzliche Komponente der täglichen Kost bei den Kontrollen allgemein höher ist als bei den Fällen, kann die damit assoziierte höhere Zufuhr an Antioxidantien und sekundären Pflanzenstoffe den negativen Effekt einer hohen Fettzufuhr wahrscheinlich ausgleichen.

4.6 Karotinoide

Das auf seine antikanzerogene Eigenschaft am häufigsten untersuchte Karotinoid ist das β -Karotin. Aber auch der Einfluss weiterer Karotinoide auf das Brustkrebsrisiko wurde analysiert: α -Karotin, Lutein, Zeaxanthin, Lykopen und β -Kryptoxanthin (siehe Tabelle 19).

Tab. 19: Literaturüberblick epidemiologischer Studien: Karotinoide (s = signifikant; ns = nicht signifikant; kE = kein Effekt; * in prämenopausalen Frauen mit positiver Familiengeschichte)

Autor, Jahr	Fälle / Kontrollen	Karotinoide Vitamin A	Risiko	Signifikanz
Fall-Kontroll-Studien				
(Freudenheim et al. 1996)	297/ 311	α -, β -Karotin, Lutein, Lykopen, Zeaxanthin, β -Kryptoxanthin	↓ ↓ kE	s s s
(Rohan et al. 1993a)	451/ 451	β -Karotin	↓	ns
(Marubini et al. 1988)	214/ 215	Vitamin A, Retinol, β -Karotin	kE	s
(Ching et al. 2002)	153/ 151	Retinol, β -Karotin Lykopen	↓ kE	s s
Kohorten Studien				
(Rohan et al. 1993b)	519/ 56.837	Vitamin A, β -Karotin	↓	ns
(Horn-Ross et al. 2002)	711/ 111.526	α -, β -Karotin, Lutein, Lykopen, Kryptoxanthin	↑ kE	ns s
(Terry et al. 2002)	1.452/ 5.239	α -, β -Karotin, Lutein, Lykopen, Zeaxanthin, β -Kryptoxanthin	kE	ns
(Zhang et al. 1999)	2.697/ 83.243	Vitamin A, α -, β -Karotin, Lutein, Zeaxanthin	↓	s*
(McKeown 1999)	2.697/ 83.234	Vitamin A, β -Karotin, Lutein, Zeaxanthin	↓	s
(Verhoeven et al. 1997)	650/ 62.573	β -Karotin, Retinol	kE	ns

Karotinoide kommen in höheren Pflanzen in Laubblättern, Früchten, Sprossen, Wurzeln und Samen vor. Ein Beispiel für ein Karotin in Früchten ist Lykopen (Tomate, Hagebutte). In Samen sind allgemein nur wenige Karotinoide zu finden, mit Ausnahme des Maiskorns, das viel β -Karotin, β -Kryptoxanthin und Zeaxanthin enthält. β -Karotin ist darüber hinaus in Karotten und intensiv gefärbtem Grüngemüse zu finden. In dunkelgrünem Gemüse ist neben β -Karotin auch viel Lutein enthalten (Steinmetz and Potter 1991).

β -Karotin erfüllt zwei wesentliche Funktionen:

- Aus β -Karotin (Provitamin A) kann präformiertes Vitamin A entstehen, und
- als Antioxidans schützt es fast alle anderen Karotinoide vor oxidativen Schäden (DGE 2000).

Die vorliegenden Ergebnisse der multivariaten, konditionalen Regression können keinen Zusammenhang zwischen einem hohen β -Karotin-Verzehr und einem höheren oder geringeren Brustkrebsrisiko belegen (OR = 1,101; n.s.). Eine protektive Wirkung von β -Karotin auf das Brustkrebsrisiko wird momentan kontrovers diskutiert. Zang et al. (Zhang et al. 1999) beschreiben eine schützende Wirkung von Karotinoiden. Unter prämenopausalen Frauen betrug das multivariate, adjustierte RR 0,83, in der höchsten Quintile der β -Karotin-Zufuhr durch Nahrung und Supplemente (Median 7694 μ g / Tag) gegenüber der Zufuhr in der niedrigsten Quintile (1683 μ g / Tag). Vergleichbar war der schützende Effekt von Lutein und Zeaxanthin (multivariates adjustiertes RR = 0,79), Vitamin A aus der Nahrung (multivariates adjustiertes RR = 0,82) und Obst- und Gemüseverzehr (multivariates adjustiertes RR = 0,77). Am stärksten war der inverse Effekt bei prämenopausalen Frauen mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko - aufgrund einer positiven Familiengeschichte - und bei Frauen mit einem Alkoholkonsum von > 15g / Tag. Diese Ergebnisse zeigen, dass ein hoher Obst- und Gemüseverzehr, und somit eine hohe Zufuhr an Karotinoiden und anderen Vitaminen das Brustkrebsrisiko besonders bei prämenopausalen Frauen reduzieren kann, nicht aber bei postmenopausalen Frauen.

Die Studienpopulation aus der Kilimanjaro Region wurde in der vorliegenden Studie nicht nach dem menopausalen Status befragt. In einer tansanischen Fall-Kontroll-Studie zu Brustkrebs wurde ein durchschnittliches Alter von $45,6 \pm 4,6$ Jahren bzw.

43,5 ± 3,5 Jahren bei der Menopause registriert (Amir et al. 1994). Die Studienpopulation der Kilimanjaro Region ist durchschnittlich 47 Jahre alt (Fälle und Kontrollen), und rund 40% der Befragten sind über 50 Jahre alt. Mit hoher Wahrscheinlichkeit wurde bei den registrierten Patientinnen in der Kilimanjaro Region überwiegend ein postmenopausaler Brustkrebs diagnostiziert.

Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen die Feststellung von Zhang, dass bei postmenopausalem Brustkrebs ein protektiver Effekt von β -Karotin nicht belegt werden kann (Zhang et al. 1999).

Der schützende Effekt von Obst und Gemüse auf das Brustkrebsrisiko wird bei Zhang und Kollegen deutlicher erkennbar als der Effekt von Karotinoid- / Vitamin A-Supplementen: sie bewiesen ein um 23% reduziertes Brustkrebsrisiko unter prämenopausalen Frauen in der höchsten Quintile des Obst- und Gemüseverzehr (Zhang et al. 1999). Damit bestätigen sie die vermutete krebopräventive Wirkung von einem hohen Obst- und Gemüsegehalt in der täglichen Kost.

Freudenheim und Kollegen unterstützen diese These. Sie belegen eine Risikosenkung durch α -Kerotin (OR = 0,67), β -Kerotin (OR = 0,46) und Lutein und Zeaxanthin (OR = 0,47) aus Obst und Gemüse. Ein stark inverser Zusammenhang (OR = 0,46; signifikant) wurde beobachtet zwischen prämenopausalem Brustkrebs und der höchsten Quintile der Gemüsezufuhr ($\geq 523\text{g}$ / Tag). Dieser inverse Zusammenhang war unabhängig von der α -Kerotinaufnahme. Adjustierung von β -Kerotin, Lutein und Zeaxanthin schwächte diesen Effekt von Gemüseverzehr auf das Brustkrebsrisiko etwas ab. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass ein hoher Gemüseverzehr, und somit gleichzeitig eine hohe Zufuhr von β -Kerotin, Lutein und Zeaxanthin einen stärker protektiven Effekt zeigen, als der einzelne Nährstoff (Freudenheim et al. 1996). Eine italienische Fall-Kontroll-Studie unterstützte den stärker protektiven Effekt von Gemüse gegenüber Obst. Negri et al. fanden ein signifikant geringeres Brustkrebsrisiko bei einem hohen Verzehr von grünem Gemüse (OR = 0,7), und keinen Effekt bei Obstverzehr (niedrigste vs. höchste Tertile, OR = 1,1) (Negri et al. 1991). Leider wurden hier keine Mengenangaben für die Tertilen angegeben.

Zu einem anderen Ergebnis kamen Verhoeven und Kollegen. Bei ihrer Studie zeigte sich kein protektiver Effekt von β -Kerotin, Retinol und Gemüse, aber ein schwach protektiver Effekt eines hohen Obstverzehr (niedrigste vs. höchste Quintile RR = 0,76; nicht signifikant). Der Gruppen-Median für die tägliche β -Kerotin-

Aufnahme lag in der höchsten Quintile bei 0,719mg (Verhoeven et al. 1997). Die Fall- und Kontroll-Gruppe der Kilimanjaro Studienpopulation nimmt im Median das zehnfache der Verhoeven-Kohorte auf: die Fälle 5,3mg β -Karotin, die Kontrollen 7,8mg β -Karotin pro Tag und Person. Trotz dieses Unterschiedes war weder bei Verhoevens Ergebnissen noch bei den Kilimanjaro Daten ein protektiver Effekt von β -Karotin auf das Brustkrebsrisiko nachweisbar.

Schwierig ist die genaue Bestimmung der Risikosenkung durch Karotinoide, oder sogar durch ein bestimmtes Karotinoid mittels FFQ, denn ihre Aufnahme korreliert miteinander. β -Karotin kann allerdings als Surrogatmarker für jene antikanzinogenen Inhaltsstoffe herangezogen werden, die nicht messbar sind (McKeown 1999).

Eine andere Methode, eventuell bestehende Zusammenhänge zu bestimmen, ist die Messung von β -Karotin- vs. Retinol-Serumspiegeln mittels HPLC. Bei einer Fall-Kontroll-Studie aus den Niederlanden wurde ein vermindertes Risiko bei hohen Serumwerten für β -Karotin (adjustierte OR = 0,47) und Retinol (adjustierte OR = 0,53) nachgewiesen.

Diese Methode eignet sich nicht, Zusammenhänge zwischen dem Krebsrisiko und der Retinol-Zufuhr zu ermitteln, denn durch die Speicherfunktion der Leber bleibt der Serumspiegel weitgehend konstant. Für β -Karotin ist diese Methode durchaus geeignet, denn die Serumwerte spiegeln die Aufnahme von β -Karotin mit der Nahrung gut wieder (Willett et al. 1984)

Derzeit ist der genaue Mechanismus, durch welchen Karotinoide und insbesondere β -Karotin das Brustkrebsrisiko senken können, noch unklar. Verschiedene Mechanismen werden derzeit in der Literatur diskutiert:

1. Karotinoide hemmen in der Initiationsphase der Zellteilung die Phase-I-Enzyme (Omenn 1996).
2. Karotinoide wirken besonders in der Promotionsphase antioxidativ. Die antioxidative Wirkung ist der bedeutendste Schutzmechanismus der Karotinoide. β -Karotin schützt Zellen vor oxidativem Stress durch das Abfangen von freien Radikalen und das Unterbrechen der Lipidperoxidation, die zu DNS-Schäden führen kann (McKeown 1999; Edge et al. 1997).
3. Karotinoide beeinflussen während der Promotionsphase die Zelldifferenzierung. Dazu wird β -Karotin zu Retinol umgewandelt. Retinol ist beteiligt an der Regula-

tion der Zelldifferenzierung. Wattenberg ordnet die Karotinoide den Inhibitoren zu: sie verlangsamen die Entwicklung von Neoplasien in Zellen, welche Kanzerogenen bereits exponiert waren (Wattenberg 1996). Karotinoide kontrollieren die Zellvermehrung, erhöhen die Kommunikation der Zellen über „gap junctions“ und unterdrücken somit die neoplastische Transformation der Zellen (Edge et al. 1997).

4. Karotinoide haben eine immunstimulierende Wirkung, die zu einer immunologischen Hemmung oder Verminderung des Tumorwachstums beitragen kann (Steinmetz and Potter 1991).

4.7 Reproduktionsfaktoren

Reproduktionsfaktoren, wie Alter bei der Menarche, Anzahl der Lebendgeburten und Alter bei der Geburt des ersten Kindes spielen neben den diskutierten Nahrungsfaktoren bei der Ätiologie des Mammkarzinoms eine bedeutende Rolle. Sie wurden in das zweite multivariate Modell integriert, um einen klärenden Beitrag hinsichtlich ihrem Zusammenhang mit der Brustkrebsentstehung zu erhalten. Im univariaten Modell wurde ihre Korrelation mit den Nahrungsfaktoren überprüft. Es stellte sich heraus, dass das Alter bei der Menarche mit der Zufuhr von gesättigten Fettsäuren assoziiert ist: je mehr gesättigte Fettsäuren mit der Nahrung aufgenommen wurden, umso eher setzte die Menarche ein. In der Kontroll-Gruppe beginnt die Menarche durchschnittlich mit 15 Jahren, in der Fall-Gruppe mit 14 Jahren. Im multivariaten Modell ist eine frühe Menarche mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert (OR = 1,5; $p = 0,4158$). Dieser Zusammenhang wird auch in der internationalen Literatur diskutiert.

Ein junges Alter (< 15 Jahre) bei der Menarche steht mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko in Korrelation (Kuru et al. 2002; Berkey et al. 2000; Suh et al. 1996). Für jedes Jahr, das die Menarche später einsetzt, reduziert sich das Risiko um etwa 5% (Hunter et al. 1997). Eine frühe Menarche ist assoziiert mit höheren Östradiolspiegeln im Erwachsenenalter (verglichen mit einer späten Menarche), welche wiederum mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert sind (Bernstein 2002).

Eine tansanische Studie konnte kein reduziertes Risiko bei einer Menarche unter 15 Jahren feststellen (Wohlfahrt and Melbye 2001). Eine amerikanische Studie fand bei weißen Amerikanerinnen einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer frühen Menarche und dem Brustkrebsrisiko (OR = 1,26) nicht aber bei schwarzen Frauen (Mayberry and Stoddard-Wright 1992).

Das Brustkrebsrisiko steht - wie oben diskutiert - nicht direkt in Zusammenhang mit der Zufuhr gesättigter Fettsäuren. Dennoch ist der Einfluss gesättigter Fettsäuren auf eine frühe Menarche und damit indirekt auf das Krebsrisiko möglich. Das ermittelte Alter bei der Menarche stimmt mit dem Alter anderer afrikanischer Studien überein (Amir et al. 1998; Pasquet et al. 1999; Ekele et al. 1996). Diese Daten beschreiben demnach zuverlässig das Menarchealter afrikanischer Mädchen. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch eine nicht repräsentative Studienpopulation ist auszuschließen.

Eine Termingeburt⁸ im Alter von ≤ 20 Jahren, verglichen mit ≥ 30 Jahren, bedeutet eine kurze Periode zwischen Menarche und erster Schwangerschaft. Ist diese Periode sehr kurz, ist das Brustkrebsrisiko geringer als bei einer langen Periode (Wohlfahrt and Melbye 2001; Schatzkin et al. 1987). Diese Beobachtung hat zu der Annahme geführt, dass die schwangerschaftslose Periode eine kritische Zeit darstellt, in welcher die Initiation des Karzinoms stattfinden könnte (Russo and Russo 1998). Allerdings haben nur erfolgreich beendete Schwangerschaften einen protektiven Effekt auf das Krebsrisiko. Während des ersten Schwangerschafts-Trimesters steigen die Serumwerte von verfügbarem Östradiol stark an; dieser Anstieg ist in der ersten Schwangerschaft stärker als in nachfolgenden Schwangerschaften. Frauen mit unvollendeten Schwangerschaften oder Schwangerschaftsabbrüchen hatten ebenso ein erhöhtes Brustkrebsrisiko wie Frauen, welche eine erste Termingeburt mit ≥ 35 Jahren hatten (Bernstein 2002; MacMahon et al. 1970).

In einer nigerianischen Studie war das durchschnittliche Alter der Brustkrebspatientinnen bei der ersten Termingeburt unter 20 Jahre (Anyanwu 2000), also sank hier das Risiko nicht durch eine frühe erste Termingeburt. Die Fälle der Kilimanjaro Population gebären durchschnittlich mit 24 Jahren ihr erstes Kind, die Kontrollen dagegen vier Jahre früher. Ein krebsprotektiver Effekt durch eine frühe erste Termingeburt ist bei der Studienpopulation möglich, was im multivariaten Modell bestätigt werden kann (OR = 0,46; p = 0,1324).

Gleichermaßen ist die Anzahl der Termingeburten von Bedeutung. Unterschiedliche Studien belegen eine Risikosenkung nach 5 oder mehr erfolgreich beendeten Schwangerschaften (Kuru et al. 2002; Wohlfahrt and Melbye 2001; Adebamowo and Adekunle 1999; Schatzkin et al. 1987). Dieser Effekt wird hauptsächlich durch eine

⁸ Termingeburt: Lebendgeburt zwischen der 39 bis 42 Schwangerschaftswoche. Diese Übersetzung entspricht dem englischen „full-term pregnancy“.

insgesamt längere Stillperiode erklärt (Kuru et al. 2002). Durch das Stillen wird die kumulative Anzahl der mit einem Eisprung assoziierten Menstruationszyklen reduziert, in denen zu unterschiedlichen Zyklusphasen hohe Östradiol- und Progesteronmengen ausgeschüttet werden (Neville et al. 2002). Progesteron stimuliert das alveolare Wachstum und steigert ebenso wie Östradiol die Zellproliferation (Bernstein 2002). Der positive Effekt einer langen Stillzeit scheint jedoch nur bei prämenopausalem Brustkrebs wirksam zu sein aber nicht bei postmenopausalem (Katsouyanni et al. 1996).

Da die Frauen in der benachbarten Region Arusha überwiegend 22 - 24 Monate stillen (Kull K. 2002), kann dieser protektive Effekt auch für die Frauen der Kilimanjaro Region angenommen werden. Allgemein werden etwa 60% der Kinder in Tansania mit der Brust gestillt. Die Stilldauer beträt im Median 22 Monate, wobei exklusiv meist nur bis zu einem Alter von 4 Monaten gestillt wird (Bureau of Statistics 1996).

In der Studienpopulation hatte die Kinderzahl keinen Einfluss auf das Krebsrisiko (OR = 0,888; p = 0,7798). Die Frauen beider Gruppen, Fälle und Kontrollen, bringen durchschnittlich vier Kinder zur Welt.

Auch wenn der protektive Effekt des Stillens bei den Frauen der Studienpopulation wirksam ist, kann dieser Aspekt aufgrund der gleichen Anzahl der Termingeburten nicht die Abwesenheit eines Tumors bei den Kontrollen erklären.

Zusammenfassend scheinen die Reproduktionsfaktoren ebenso einen Impact in die Ätiologie des Mammakarzinoms zu haben wie die oben diskutierten Nahrungsfaktoren. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Ernährungsverhalten und das Reproduktionsverhalten, nicht aber ein Faktor allein, das Brustkrebsrisiko beeinflussen. In welchem Maße die einzelnen Ernährungs- und Reproduktionsfaktoren die Tumorentstehung verändern und ihre Korrelation zueinander für das Krebsrisiko von Bedeutung ist, muss durch weitere Forschung auf diesem Gebiet geklärt werden.

4.8 Die Verteilung der Nährstoffzufuhr innerhalb der Bezirke

Wie bereits dargestellt, kommen die meisten Fälle aus den Bezirken Moshi Land (28%) und Rombo (25%). Woher kommt das erhöhte Risiko, wenn man in diesen Bezirken lebt? Einen Klärungsansatz bietet die Kontingenztafelanalyse. Mit ihrer Hilfe wird die Verteilung der Nährstoffzufuhr innerhalb der Bezirke in der Kilimanjaro Region dargestellt. Betrachtet man die Zufuhr der β -Karotine innerhalb der Bezirke

so fällt auf, dass in den „Risikobezirken“ mehr Fälle unterhalb der WHO-Empfehlungen liegen als in den anderen Bezirken. Ihre β -Karotinzufuhr liegt auch unterhalb der Zufuhr der Kontrollen in den „Risikobezirken“. Eine mangelhafte Versorgung an β -Karotin kann für das erhöhte Brustkrebsrisiko in den Bezirken Moshi Land und Rombo verantwortlich sein. Allerdings weisen auch die Kontrollen dieser „Risikobezirke“ eine geringere Karotinzufuhr auf. Die WHO-Empfehlungen für die Karotinzufuhr allgemein werden in diesen Bezirken seltener erfüllt als in Hai oder Moshi Stadt.

Hinsichtlich der Zufuhr an wasserlöslichen Ballaststoffen fällt auf, dass mehr Fälle der „Risikobezirke“ oberhalb der WHO-Empfehlungen liegen, als die anderer Bezirke. Es erfüllen weniger Kontrollen der „Risikobezirke“ die Zufuhrempfehlungen als die der Bezirke Hai und Moshi Stadt. Eine unzureichende Versorgung mit wasserlöslichen Ballaststoffen kann demnach nicht der Grund für das höhere Brustkrebsrisiko in den „Risikobezirken“ ein.

Der Alkoholkonsum hat das Brustkrebsrisiko in Moshi Land und Rombo nicht erhöht. Die Fälle und Kontrollen dieser „Risikobezirke“ nehmen weniger Alkohol auf als in den Bezirken Hai und Moshi Stadt. Die Unterschiede im Alkoholkonsum bei den Fällen sind innerhalb der Bezirke sehr gering.

Betrachtet man die Zufuhrverteilung der gesättigten Fettsäuren ist auffällig, dass diese im Widerspruch zu den bisher diskutierten Risikofaktoren stehen. In den „Risikobezirken“ scheint es, als ob die Zufuhr gesättigter Fettsäuren einen protektiven Effekt auf das Brustkrebsrisiko hat. Die Mehrzahl der Fälle in den „Nichttrisikobezirken“ liegt oberhalb der Empfehlungen, ebenso wie die Mehrzahl der Kontrollen in den „Risikobezirken“.

Wenig Klärung leistet die Zufuhrverteilung von Nahrungsfett: in den „Risikobezirken“ liegen weniger Fälle oberhalb der Zufuhrempfehlung als in den „Nichttrisikobezirken“. Eine hohe Zufuhr an Nahrungsfett scheint einen schützenden Effekt auf die Bewohner von Hai und Moshi Stadt zu haben. Dennoch wird dieser anscheinend schützende Effekt nicht bestätigt: bei den Kontrollen ergeben sich keine Unterschiede innerhalb der Bezirke.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der Kontingenztafelanalyse wenig aussagekräftig. Sie können keinen klärenden Beitrag zur Klärung zum erhöhten Risiko in den Bezirken Moshi Land und Rombo leisten. Die vermehrte Registrierung von Brusttumoren aus den beiden Bezirken ist eher die Folge einer Verzerrung (Selection-Bias). Moshi Land und Rombo haben die zweitgrößte und drittgrößte

Bevölkerungsdichte in der Region. In Rombo, genauer im Dorf Huruma, leistet ein kirchlich geführtes Krankenhaus die medizinische Versorgung der Bevölkerung. Im Huruma-Hospital werden Mastektomien durchgeführt und die Gewebeproben zuverlässig zur Diagnose in das Pathologische Institut des KCMC geschickt. Es werden demnach im gleichen Zeitraum mehr Fälle aus Huruma/ Rombo registriert, als beispielsweise aus Hai. Das Krankenhaus in Hai, das Machame-Hospital, verfährt mit Gewebeproben nachlässiger, wodurch im KCMC weniger Fälle aus Machame/ Hai registriert werden. Aus dem Bezirk Same, welcher im südlichsten Teil der Region liegt, wurde kein Fall aufgenommen. Same ist vom KCMC sehr weit entfernt und viele Menschen können eine weite Busfahrt und die damit verbundenen Transport-Übernachungskosten nicht bezahlen. Kontrollfahrten zum Same-Hospital haben ergeben, dass viele Bewohner Sames einen traditionellen Medizinmann dem Krankenhaus vorziehen: aus Glaubens- und Kostengründen.

Es wird deutlich, dass nicht eine erhöhte Exposition von Risikofaktoren im Wohnort zu einer vermehrten Brustkrebsregistrierung führt, sondern eine bessere Infrastruktur und Diagnose.

4.9 Vertiefende Forschungsansätze und Ausblick

Im Rahmen des Projektes und der statistischen Auswertung wurde ein Mangel an notwendigen Daten über die Studienpopulation ersichtlich. Im Folgenden werden Ansätze für weiterführende Forschungsinhalte betrachtet.

BMI und Körpergewicht

Internationale Forschungsergebnisse weisen auf den Zusammenhang zwischen einem erhöhten Brustkrebsrisiko und Übergewicht⁹ hin (Hebert et al. 1998; Ijaluola and Smith 1998; Petrelli et al. 2002). Frauen mit einem BMI über 25 hatten ein erhöhtes Risiko an einem Brustkrebs zu erkranken (Cui et al. 2002). Um den BMI¹⁰ berechnen zu können wird die Körpergröße und das aktuelle Körpergewicht gemessen (DGE 2000).

Die vorliegende Studie hat eine BMI-Ermittlung aus folgendem Grund nicht durchgeführt: das aktuelle Körpergewicht ist bei einem Teil der Studienteilnehmer kein aussagekräftiger Indikator für eine langfristige Energieversorgung. Die Nahrungssicherheit der teilnehmenden Bäuerinnen ist abhängig von den Ernteerträgen und der Jahreszeit. Es besteht vor der neuen Ernte häufig eine

⁹ Übergewicht ist definiert als ein BMI ≥ 25 (Hauner 1995)

¹⁰ BMI: berechnet sich aus dem Körpergewicht (in kg), geteilt durch das Quadrat der in Metern gemessenen Körpergröße (DGE 2000).

Nahrungsmittelknappheit, weil die Erträge zu gering sind, um die Familie ein ganzes Jahr ausreichend zu versorgen. In den letzten Jahren fiel in der Kilimanjaro Region während der Regenzeiten zu wenig Regen, so dass die Ernteerträge gering waren und gegen Ende des Jahres zusätzlich Lebensmittel eingekauft werden mussten. So ergeben sich über das Jahr hin Gewichtsschwankungen bei einem nicht schätzbaren Teil der Befragten, welche bei einer Gewichtsmessung die Ergebnisse verfälschen. Ein weiteres Problem bei der genauen Gewichtsmessung stellte bei den Brustkrebspatientinnen die körperliche Verfassung dar. Wie beschrieben, wurden nicht ausschließlich neuerkrankte Patientinnen in die Studie einbezogen, sondern auch einige Patientinnen, die schon eine Mastektomie hatten und einer Therapie unterzogen wurden. Darunter waren Frauen, deren Krankengeschichte bereits einige Monate andauerte. Einige der Frauen litten zeitweise an Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust. Auch in ihrem Fall war die Gewichtsmessung wenig sinnvoll, um den BMI zu ermitteln. Bei den Interviews wurde gründlich darauf geachtet, dass diese Frauen ihr Ernährungsverhalten aus der Zeit vor der ersten Therapie beschrieben.

Da der Zusammenhang zwischen Übergewicht und erhöhtem Brustkrebsrisiko, insbesondere das Lebensalter, in dem Übergewicht vorlag, derzeit noch sehr kontrovers diskutiert wird, besteht hier besonders Klärungsbedarf (Stoll 1998; Kaaks 1996). Aus diesem Grund sollte das Gewicht aus unterschiedlichen Entwicklungsphasen ermittelt werden, also prepubertär, postpubertär und aktuell.

In einem Umfeld, in dem die wenigsten Menschen Zugang zu geeichten Waagen haben, hat sich die Arbeit mit Piktogrammen bewährt. Auf ihnen kann die befragte Person die zutreffende Körperstatur ankreuzen und die Statur der vor- und nachpubertären Periode ermittelt werden. Jedes Piktogramm ist dabei einem definierten BMI zugeordnet, dieser kann bei der Auswertung übernommen werden.

Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass die Patienten keinen langwierigen Körperlängen- und Gewichtsmessungen unterzogen werden müssen. In der vorliegenden Studie wurde die Interviewzeit so kurz wie möglich gehalten, um die Patienten und Kontrollen zu entlasten und damit Falschangaben zu vermeiden. Die Betrachtung und Auswahl der Piktogramme beansprucht nur wenig Zeit und Aufwand für die Befragten, wodurch mehr Zeit für das Interview bleibt.

Die Arbeit mit Piktogrammen ist folglich bei Studien wie der Vorliegenden empfehlenswert und sollte den üblichen anthropometrischen Messungen vorgezogen werden.

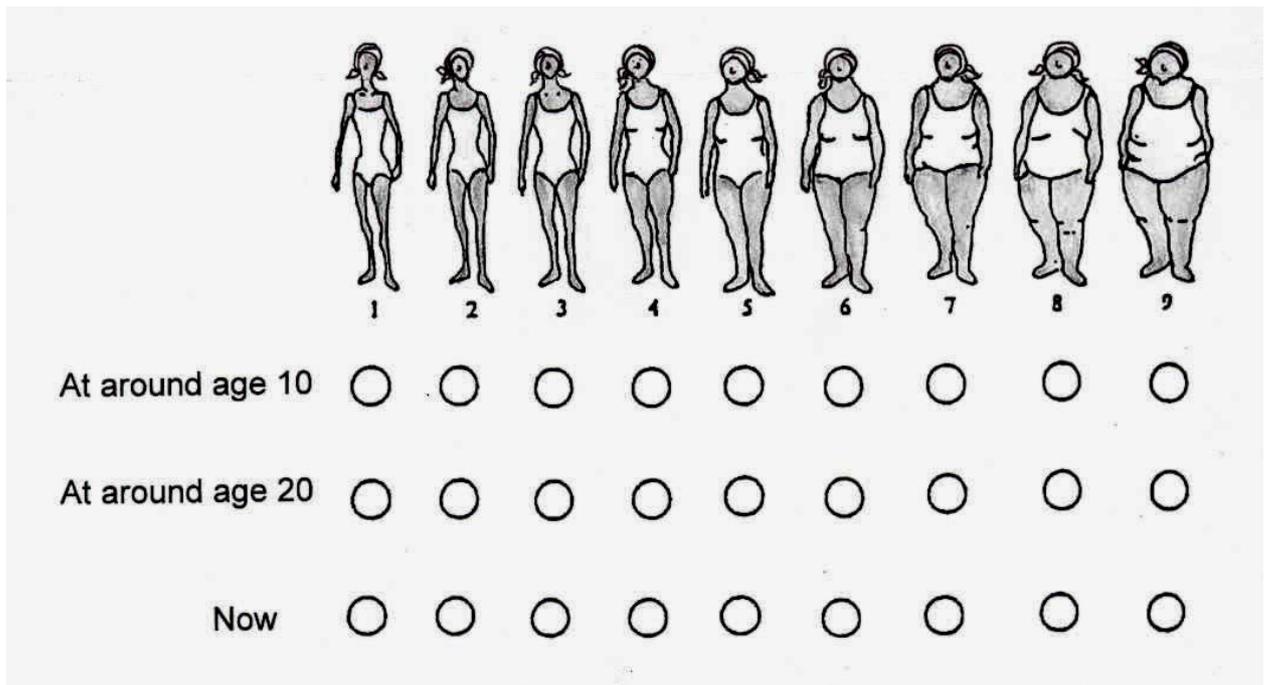


Abb. 42: Piktogramme zur Erfassung der Körperstatur (Boffetta 2002)

Die oben abgebildeten Piktogramme wurden mir von Herrn Paolo Boffetta (Abteilung „Environmental Epidemiology“; IARC / WHO) leider erst nach Beendigung der Datenerhebung zur Verfügung gestellt. Die WHO führt derzeit eine vergleichbare Studie in Indien und Pakistan durch, wobei diese Piktogramme zur Datenerhebung eingesetzt werden ((Boffetta 2002); nicht publizierter Projektplan).

Steroidhormonspiegel

Erhöhte Steroidhormonspiegel im Serum sind positiv assoziiert mit dem Brustkrebsrisiko (Berrino et al. 2001; Bernstein 2002). Zugleich ist die Dauer der Exposition, also die Wirkungsdauer der Steroidhormone an den Rezeptoren bei der Ätiologie des Mammakarzinoms von Bedeutung. Die endogene Verfügbarkeit und die erfolgende Reaktion der Steroidhormone mit den Rezeptoren kann durch bestimmte Nahrungsfaktoren herabgesetzt (Adlercreutz 2002) oder heraufgesetzt werden (Hines et al. 2000).

Die Studienteilnehmer der Kilimanjaro Region wurden im Rahmen der vorliegenden Studie nach ihren Ernährungsgewohnheiten befragt. Die Ergebnisse beschreiben das Ernährungsverhalten und die Ernährungssituation der Studienteilnehmer. Um den Zusammenhang zwischen Ernährungsweise (Ballaststoffverzehr, Polyphenolzufuhr, Alkoholkonsum, etc.), den Serumsteroidhormonspiegeln und dem Auftreten von Brustkrebs in der Kilimanjaro Region genauer untersuchen zu können, wäre eine

Blutentnahme und -untersuchung ratsam. Durch eine Analyse der Serumsteroidhormonwerte bei Kontrollen und Fällen ließen sich bestehende Korrelation zwischen bestimmten Nahrungsfaktoren einerseits sowie dem Brustkrebsrisiko andererseits genauer nachweisen.

Eine Blutentnahme bei den Teilnehmern vergleichender Studien und die Steroidhormon-Analyse im Serum könnte auf diesem Gebiet Klärung bringen.

HIV-Tests

Zwei Krebserkrankungen, die mit der HIV-Infektion assoziiert werden, sind das generalisierte Kaposi-Sarkom und das Non-Hodgkin's Lymphom. Darüber hinaus werden andere Krebserkrankungen, wie z.B. das Zervixkarzinom, mit der HIV-Infektion in Zusammenhang gebracht (WHO 1992). Das Zervixkarzinom ist ein maligner Tumor, der in erster Linie auf eine Infektion mit einem Papillomavirus zurückzuführen ist (Clifford et al. 2003). Das primäre hepatozelluläre Karzinom ist ein Tumor, welcher nicht HIV-assoziiert ist, aber durch eine chronische Hepatitis B- und C-Infektion entstehen kann (Montesano et al. 1997). Die Entstehung bestimmter Tumore ist also die Folge einer vorangegangenen Virusinfektion.

Der Brustkrebs des Mannes ist in der entwickelten Welt ein seltener Tumor. In Subsahara-Afrika ist die Inzidenz höher als in der westlichen Welt (Mann zu Frau-Ratio ist 1 zu 14) (Amir et al. 1996). Vergleicht man die Inzidenz des männlichen Brustkrebses in den USA mit den afrikanischen Staaten so zeigt sich für Afrika ein signifiant höheres Risiko ($p < 0.05$) (Amir et al. 1996). Eine HIV-Infektion kann daher, wie bei anderen chronischen Virusinfektionen, die Tumorentstehung begünstigen.

Aufgrund der geringen Akzeptanz positiver Befunde eines HIV-Tests und der daraus resultierenden geringen Bereitschaft der Studienpopulation einen derartigen Test durchführen zu lassen, wurde in der vorliegenden Studie die WHO-Definition als Surrogatmarker durchgeführt. Leider sind diese WHO-Marker niemals so genau wie ein labor-analytischer HIV-Test. Um den Zusammenhang zwischen einer HIV-Infektion oder AIDS-Erkrankung genauer bestimmen zu können, und eine HIV-Infektion bei vergleichbaren Fall-Kontroll-Studien ausschließen zu können, wäre die Routinedurchführung eines HIV-Tests empfehlenswert.

Inhaltstoffe von Mbege und Brauverfahren

Mbege, ein heimgebrautes, traditionelles Hirse-Bananenbier, wird in der Kilimanjaro Region, sowie in ganz Tansania, häufig getrunken.

Das Trinken von Mbege ist, wie bereits erwähnt, bis ins hohe Alter ein Bestandteil des täglichen Speiseplans (Tusekwa et al. 2000). Wegen seines geringen Alkoholgehalts wird es in großen Mengen getrunken, manchmal bis zu 5-6 Litern, um einen berauschten Zustand zu erlangen (Nikander et al. 1991).

Mbege enthält potentiell gesundheitsgefährdende Verunreinigungen, Zusätze und Kontaminanten wie Aflatoxin B₁, Schwermetalle und Fuselöle (Okoye and Ekpenyong 1984; Nikander et al. 1991; Lovelace and Nyathi 1977). Zusätzlich konnten schwankende Gehalte von Cyanoverbindungen, abhängig von der Malzdauer der Hirse, nachgewiesen werden. Die Autoren geben jedoch an, dass eine Intoxikation erst bei einem Verzehr von etwa 7 Litern des Bieres zu erwarten ist (Shayo et al. 1998).

Abbildung 43 stellt die unterschiedlichen Braustufen im Brauprozess von Mbege dar.

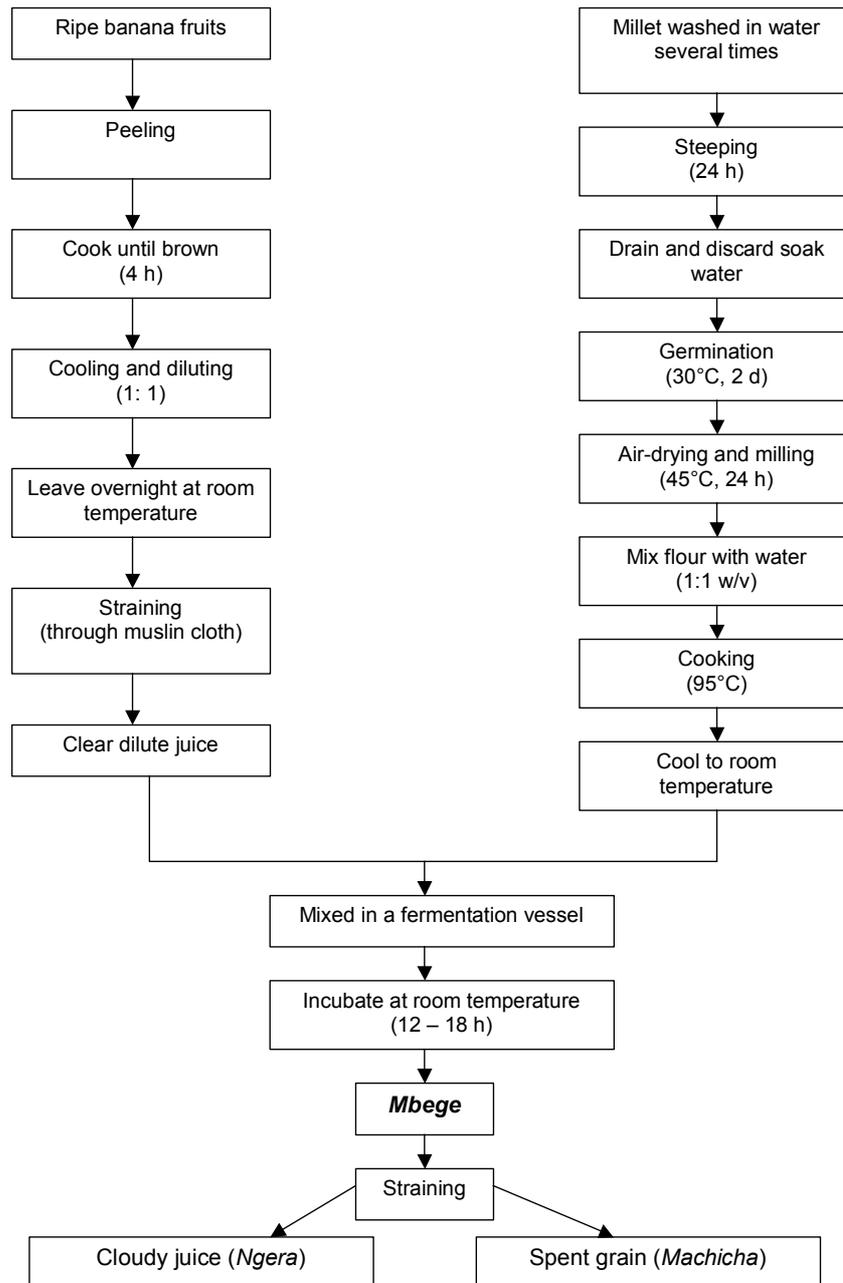


Abb. 43: Brauverfahren von Mbege (Shayo et al. 1998)

Aus den Interviews wurde deutlich, dass sich bestimmte Zutaten und Brauverfahren in der Region unterscheiden. Einige Befragte gaben an, der Hirse vor dem Malzungsprozess Stickstoffdünger beizufügen, um die Malzung zu beschleunigen und damit den Alkoholgehalt zu erhöhen.

Ein anderer Zusatzstoff ist Merungi, der traditionell gekaut wird, um die Leistung zu steigern. Die dunkelgrünen Blätter sind in afrikanischen und arabischen Kulturen weit verbreitet und auch unter dem Namen Khat, Tschat, Quat und Miraa bekannt. Merungi wird dem Bier vor der Gärung beigemischt, um dessen berauschenden Effekt zu erhöhen. Merungi enthält Phenylisopropylaminderivate (Cathin und Cathinon), welche zu den Amphetaminen gehören.

Ein weiterer pflanzlicher Zusatzstoff ist Sebewe. Sebewe wird ebenfalls vor der Gärung dem Bier zugefügt, um den Alkoholgehalt zu steigern. Das Bier soll davon sehr stark schäumen. Bei dieser Pflanze ist der botanische Name nicht bekannt.

Muratina, eine Baumfrucht, wird für eine schnellere und stärkere Gärung zugegeben. Die Frucht wird vorher gewaschen, der Länge nach geteilt, in der Sonne getrocknet und danach in Wasser aufgekocht. Durch das Kochen in Wasser werden Bakterien abgetötet damit sie das Hefewachstum nicht behindern oder zu einer Fremd gärung führen. Die Frucht wird aus dem Wasser genommen und erneut im Schatten getrocknet. Auf der Frucht siedeln sich durch die Schattentrocknung Hefekulturen an. Sie wird dann zusammen mit den Bananen und der Hirse in das Brauwasser gegeben. Die weiteren Brauschritte bleiben wie beschrieben. Durch den so erhöhten Hefegehalt im Brauwasser wird die Fermentation beschleunigt.

Eine Kontrollperson berichtete, dass dieses Verfahren (Sonnentrocknung und Schattentrocknung) auch mit reifen Bananen durchgeführt wird. Die Bananen werden durch den Hefepilz schwarz gefärbt, diese werden dann zermahlen und dem Bier zugefügt. Es sei darüber hinaus weit verbreitet, dieses Mehl als Brei zu verarbeiten (Makafi) oder mit Sauermilch zu verrühren (Kitawa). Auf diese Weise könnte der Eiweißgehalt der Nahrung aufgewertet werden.

Traditionell wird Mbege ohne diese Zusätze gebraut. Der Zusatz von Urea ist sogar gesetzlich verboten. Dennoch werden ab und an in unterschiedlichen Mengen diese Zusätze beigemischt, um den Alkoholgehalt zu erhöhen. Die genaue Gesundheitsgefährdung durch diese Zusätze ist nicht ausreichend erforscht. Ein eventuell bestehender Zusammenhang zur Tumorentstehung ist nicht bekannt.

Ein weiteres unkontrollierbares Problem bei der Schadstoffbelastung von Mbege sind die Braubehältnisse. Meist handelt es sich dabei um alte Ölfässer, Dünger- oder Pestizidkontainer. Sie werden mit Seife und Wasser einige Male vor dem ersten Brauvorgang gereinigt. Inwiefern Rückstände aus den Kontainerwänden in das Bier übergehen und sich darin lösen ist noch nicht untersucht worden.

Da Mbege regelmäßig, auch in großen Mengen über viele Jahrzehnte verzehrt wird, können darin enthaltene Kanzerogene effektiv wirken. Proben sollten von unterschiedlichen Haushalten aus unterschiedlichen Bezirken der Region gesammelt werden, um sie auf kanzerogene Inhaltstoffe zu untersuchen.

Ob und in welchem Maß Verunreinigungen aus Mbege einen Impact in die Ätiologie des Mammakarzinoms haben, könnte auf diese Weise erfasst werden.

Schlussfolgerung

In der Studienpopulation fördert Alkohol signifikant das Brustkrebsrisiko. Die Zufuhr gesättigter Fettsäuren zeigt keinen Effekt auf das Krebsrisiko. Entgegen der Annahme mindert Nahrungsfett das Brustkrebsrisiko, jedoch nicht signifikant. Das von der Studienpopulation, insbesondere von den Kontrollen, verzehrte Nahrungsfett entstammt hauptsächlich aus pflanzlichen Quellen. Der mögliche, protektive Effekt der Ballaststoffe wird bestätigt, der der Karotinoide nicht.

Die Studie bestärkt, dass der Verzehr pflanzlicher Nahrungsmittel größeren protektiven Effekt auf das Brustkrebsrisiko hat als tierische Lebensmittel. Eine krebspräventive Ernährungsempfehlung sollte demzufolge pflanzliche Lebensmittelgruppen stärker hervorheben als einzelne Nährstoffe.

Der krebsprotektive Effekt einer frühen ersten Termingeburt bestätigt sich; nicht jedoch derjenige vieler Termingeburten. Eine erste Menarche unter 15 Jahren erhöht das Brustkrebsrisiko in der Studienpopulation.

5 Zusammenfassung

Vorliegende Untersuchungen prüfen Zusammenhänge zwischen Lebensstil bzw. Ernährung und Brustkrebs in der Kilimanjaro Region Tansanias.

Das Mammakarzinom ist weltweit die dritthäufigste Krebserkrankung und die Haupttodesursache durch Krebs bei Frauen. In Tansania und in der Kilimanjaro Region ist Brustkrebs die zweithäufigste Krebserkrankung der Frau. Die steigende Inzidenz in Afrika ist sicher mit der steigenden Lebenserwartung der nicht von AIDS betroffenen Menschen und einer verbesserten Diagnostik zu erklären, sehr wahrscheinlich aber auch durch Reproduktions- und Ernährungsfaktoren bedingt.

Im Rahmen der Fall-Kontroll-Studie wurden 40 Brustkrebspatientinnen und 80 „individually matched“ Kontrollen nach ihren Ernährungsgewohnheiten und ihrem Reproduktionsverhalten befragt. Die Datenerhebung erfolgte mittels Fragebogen-gestützten Interviews, wobei die Ernährungsgewohnheiten durch ein Food-Frequency-Questionnaire ermittelt wurden. Die Nahrungs- und Reproduktionsfaktoren wurden durch eine univariate und später durch eine multivariate, konditionale, logistische Regression auf ihre Korrelation mit dem Brustkrebsrisiko untersucht.

Die Ergebnisse der multivariaten Regression zeigen eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Alkoholkonsum und dem Brustkrebsrisiko (OR = 2,997). Alkoholkonsum bewirkt einen Anstieg der Östrogen- und IGF-Spiegel im Serum, was zu einer vermehrten Zellproliferation und verstärktem Wachstum von Brustkrebszellen führt.

Die Ergebnisse können ein vermindertes Risiko durch einen hohen Ballaststoffverzehr nicht signifikant beweisen, dennoch ist eine Tendenz sichtbar (OR = 0,553). Ballaststoffe können den enterohepatischen Kreislauf der Steroidhormone unterbrechen, Östrogene werden vermehrt mit dem Stuhl ausgeschieden. Darüber hinaus kann ein regelmäßiger Verzehr von Ballaststoffen eine Insulinresistenz und Hyperinsulinämie verhindern, was zu einem Absinken der Östrogen- und IGF-Spiegel im Serum führt. Der schützende Effekt von Obst und Gemüse, welche neben Ballaststoffen auch reich an Antioxidantien und Polyphenolen sind, kann die

Abwesenheit eines Tumors bei den Kontrollen erklären. Die Kontrollen nehmen rund 2,5 mal mehr Obst und 1,5 mal mehr Gemüse zu sich als die Fälle.

Der Zusammenhang zwischen einem hohen Fettverbrauch und dem steigenden Brustkrebsrisiko konnte durch die vorliegenden Untersuchungen nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse zeigen vielmehr einen protektiven Effekt durch einen Fettverzehr von über 30% der Tagesenergie (OR = 0,618). Dieser Effekt kann dadurch erklärt werden, dass die Kontrollen mehr pflanzliche Fette aber weniger tierische Fette als die Fälle aufnehmen. Tierische Fette sind reich an gesättigten Fettsäuren, deren Impact in die Ätiologie des Mammakarzinoms in der internationalen Literatur derzeit kontrovers diskutiert wird. Ein krebsfördernder Effekt gesättigter Fettsäuren kann durch die vorliegenden Daten nicht bestätigt werden (OR = 0,913). Die Zufuhr an gesättigten Fettsäuren in der Studienpopulation ist allerdings aufgrund eines allgemein geringen Verbrauchs tierischen Lebensmitteln sehr gering, so dass evtl. bestehende Zusammenhänge nicht sichtbar werden.

Die krebsprotektive Wirksamkeit von Karotinoiden, insbesondere β -Karotin, gegenüber dem Mammakarzinom wurde in der Vergangenheit häufig untersucht. Die vorliegenden Ergebnisse können keinen schützenden Effekt durch β -Karotin belegen (OR = 1,101). Karotinoide gelten als potente Antioxidantien. Die genaue Bestimmung der Risikosenkung durch β -Karotin ist mittels FFQ-Methode schwierig, denn Antioxidantien, Polyphenole und Ballaststoffe kommen meist in denselben Lebensmitteln vor.

Der negative Einfluss einer frühen Menarche (< 15 Jahre) auf das Brustkrebsrisiko kann durch die Untersuchungen bestätigt werden (OR = 1,512). Die Kontrollen geben den Beginn der Menstruation im Alter von 15 Jahren an, die Fälle im Alter von 14 Jahren. Auch das Alter bei der ersten Termingeburt ist bei der Ätiologie dieses Tumors von Bedeutung. Je früher das erste Kind ausgetragen wird umso geringer ist das Risiko an diesem Tumor zu erkranken (OR = 0,460).

Bei der Ätiologie des Mammakarzinoms spielen unterschiedliche Faktoren wie Ernährung, Reproduktion und Lebensstil eine Rolle. Die vorliegende Arbeit verdeutlicht, dass ein Faktor alleine das Brustkrebsrisiko nicht verändert. Es müssen mehrere Faktoren zusammen über einen langen Expositionszeitraum hin wirksam

sein, um das Krebsrisiko zu erhöhen oder zu verringern. Reproduktionsverhalten und Ernährung scheinen bei diesem komplexen Vorgang zugleich beteiligt zu sein. Um eine genaue Aussage über die Wechselbeziehungen dieser Faktoren zueinander sowie im Zusammenhang mit dem veränderten Brustkrebsrisiko machen zu können, ist weitere Forschung auf diesem Gebiet notwendig.

Summary

Ongoing research in the Kilimanjaro Region of Tanzania has identified links between breast cancer, lifestyle and diet. A lifelong monotonous diet of the people in Northern-Tanzania facilitates the investigation of this association. Cases and controls in the Kilimanjaro Region show a smaller variety in diet and lifestyle factors compared to Europe or the USA. Therefore, even a small sample size leads to valid results, which can be analysed causally.

Breast cancer is the third most common female cancer and the leading cause of death among women worldwide. In Tanzania and in the Kilimanjaro Region breast cancer is the second most common female cancer. This trend is not only due to the increasing life expectancy of non-AIDS individuals or the improved diagnostic techniques, but probably also due to reproductional and nutritional influences.

For each case (n=40) two controls (n=80) were matched in age (± 5 years) and place of residence. Cases and controls were interviewed about dietary habits (Food-Frequency-Questionnaire), lifestyle and the reproductive history. To estimate the odds ratios for the breast cancer risk, the nutritional factors were tested for their effect in the multivariate logistic regression analysis. Later the reproductive factors were added to the multivariate model. An analysis of correlation was used to ascertain the intensity of association between the risk factors.

Results of the multivariate logistic regression analyses showed a positive correlation between alcohol intake and breast cancer risk (OR=2.997; $p=0.0205$). Ethanol increases endogenous oestrogen and IGF-levels, which stimulates cell proliferation.

A high intake of soluble dietary fibre shows a weak protective effect (OR=0.553; $p=0.3275$). Fibre may reduce the intestinal reabsorption of oestrogen, which is excreted via the biliary system, as well as obesity or insulin sensitivity, each of which are expected to be involved in the etiology of breast cancer. Bioactive components of fibre-rich foods, such as antioxidants and polyphenols, may partly explain the epidemiological association between a high fruit and vegetable intake of the control group and the low breast cancer risk.

The findings do not confirm positive correlation between breast cancer risk and total fat intake. In the present study a total fat intake of $\geq 30\%$ of the daily energy intake

has a weak inverse effect (OR=0.618; p=0.3668), whereas saturated fatty acids show no effect (OR=0.913; p=0.8371). The higher fat intake of the controls may be less detrimental due to the fat quality: plant derived fats and oils seem to decrease the risk compared to animal fats. The study population - in particular the controls - consumed self-made peanut, sunflowerseed and maize germ oil. Vegetable fats and oils may decrease the risk due to of their phenolic compounds and antioxidant properties. Animal fat is rich in saturated fatty acids, which may have in impact on the etiology of the mammary carcinoma. The intake of animal products is not common in the region, like generally in developing countries. In general the daily intake of saturated fatty acids is low, possibly masking an association with breast cancer risk.

Beta-carotene-intake shows no effect on the cancer risk (OR=1.101; p=0.8450) even though carotinoids are well known for their antioxidative properties. The epidemiological detection of a risk reduction from beta-carotene is difficult because dietary fibre, antioxidants and polyphenols are present in the same food source.

In the multivariate model, a higher risk (OR=1.512; p=0.4158) is associated with an early menarche (<15 years) whereas a first full-term pregnancy at young age reduces the risk of breast cancer (OR=0.460; p=0.1324). Controls reported menarche at the age of 15 and a first full-term pregnancy at age of 20 years; cases reported menarche at the age of 14 years and a first full-term pregnancy at age of 24 years.

Different factors may play an important role in the etiology of breast cancer, such as diet, reproductive history and lifestyle. According to the findings, no single dietary factor exerts a direct effect on breast cancer risk. Different factors affecting the mammary gland cells for a long exposition period may reduce or increase breast cancer risk. Further research will be carried out to identify possible associations between breast cancer incidence and nutritional factors based on a larger number of cases and population-based enrolment of controls.

6 Literatur

- Adebamowo,C.A. and Adekunle,O.O., 1999. Case-controlled study of the epidemiological risk factors for breast cancer in Nigeria. *Br J Surg.* 86, 665-668.
- Adlercreutz,H., 2002. Phyto-oestrogens and cancer. *Lancet Oncol.* 3, 364-373.
- Adlercreutz,H., Mazur,W., Stumpf,K., Kilkkinen,A., Pietinen,P., Hulten,K., and Hallmans,G., 2000. Food containing phytoestrogens, and breast cancer. *Biofactors.* 12, 89-93.
- Amir,H., Kaaya,E.E., Kwesigabo,G., and Kiitinya,J.N., 2000. Breast cancer before and during the AIDS epidemic in women and men: a study of Tanzanian Cancer Registry Data 1968 to 1996. *J Natl Med Assoc.* 92, 301-305.
- Amir,H., Kitinya,J.N., and Parkin,D.M., 1994. A comparative study of carcinoma of the breast in an African population. *East Afr Med J.* 71, 215-218.
- Amir,H., Makwaya,C., Mhalu,F., Mbonde,M.P., and Schwartz-Albiez,R., 2001. Breast cancer during the HIV epidemic in an African population. *Oncol Rep.* 8, 659-661.
- Amir,H., Makwaya,C.K., Aziz,M.R., and Jessani,S., 1998. Breast cancer and risk factors in an African population: a case referent study. *East Afr Med J.* 75, 268-270.
- Amir,H., Makwaya,C.K., Moshiro,C., and Kwesigabo,G., 1996. Carcinoma of the male breast: a sexually transmitted disease? *East Afr Med J.* 73, 187-190.
- AMMP. Policy Implications of Adult Morbidity and Mortality. 1997. Dar Es Salaam, TZ, AMMP (Adult Morbidity and Mortality Project),Tanzania.
Ref Type: Report
- AMMP. Hai Dss Tanzania, AMPP Phase 2. 2001.
Ref Type: Report
- Anyanwu,S.N., 2000. Breast cancer in eastern Nigeria: a ten year review. *West Afr J Med.* 19, 120-125.
- Aronson,K., 2003. Alcohol: a recently identified risk factor for breast cancer. *CMAJ.* 168, 1147-1148.

- Awad,A.B., Chan,K.C., Downie,A.C., and Fink,C.S., 2000. Peanuts as a source of beta-sitosterol, a sterol with anticancer properties. *Nutr Cancer*. 36, 238-241.
- Axelsson,M., Sjovalld,J., Gustafsson,B.E., and Setchell,K.D., 1982. Origin of lignans in mammals and identification of a precursor from plants. *Nature*. 298, 659-660.
- Baghurst,P.A. and Rohan,T.E., 1994. High-fiber diets and reduced risk of breast cancer. *Int J Cancer*. 56, 173-176.
- Berkey,C.S., Gardner,J.D., Frazier,A.L., and Colditz,G.A., 2000. Relation of childhood diet and body size to menarche and adolescent growth in girls. *Am J Epidemiol*. 152, 446-452.
- Bernstein,L., 2002. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 7, 3-15.
- Berrino,F., Bellati,C., Secreto,G., Camerini,E., Pala,V., Panico,S., Allegro,G., and Kaaks,R., 2001. Reducing bioavailable sex hormones through a comprehensive change in diet: the diet and androgens (DIANA) randomized trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 10, 25-33.
- Berrino,F., Muti,P., Micheli,A., Bolelli,G., Krogh,V., Sciajno,R., Pisani,P., Panico,S., and Secreto,G., 1996. Serum sex hormone levels after menopause and subsequent breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 88, 291-296.
- Boffetta, P. Case- Control, Study of Breast Cancer in South Asia Comparing Rural and Urban Women. 3-7-2002.
Ref Type: Personal Communication
- Bremer,M., Steinmann,D., Dork,T., Borger,J., Rades,D., and Karstens,J.H., 2001. [Bilateral breast carcinoma and local recurrence: prevalence of BRCA-1 and BRCA-2 gene mutations in an unselected patient sample]. *Strahlenther Onkol*. 177, 325-329.
- Bureau of Statistics, 1996. Tanzania Demographic and Health Survey. The Planning Commission, United Republic of Tanzania.
- Byers,T., 2001. Food frequency dietary assessment: how bad is good enough? *Am J Epidemiol*. 154, 1087-1088.
- Cameron ME,v.S.W., 1988. Manual on methodology for food consumption studies. Oxford University Press, Oxford, England.

- Cao,G., Sofic,E., and Prior,R.L., 1997. Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: structure-activity relationships. *Free Radic Biol Med.* 22, 749-760.
- Carroll,K.K. and Hopkins,G.J., 1979. Dietary polyunsaturated fat versus saturated fat in relation to mammary carcinogenesis. *Lipids.* 14, 155-158.
- Caygill,C.P., Charlett,A., and Hill,M.J., 1998. Relationship between the intake of high-fibre foods and energy and the risk of cancer of the large bowel and breast. *Eur J Cancer Prev.* 7 Suppl 2, S11-S17.
- Challier,B., Perarnau,J.M., and Viel,J.F., 1998. Garlic, onion and cereal fibre as protective factors for breast cancer: a French case-control study. *Eur J Epidemiol.* 14, 737-747.
- Ching,S., Ingram,D., Hahnel,R., Beilby,J., and Rossi,E., 2002. Serum levels of micronutrients, antioxidants and total antioxidant status predict risk of breast cancer in a case control study. *J Nutr.* 132, 303-306.
- CIA, 2002. CIA - The World Factbook 2002 - Tanzania.
<http://www.cia.gov/cia/publications/factbook/print/tz.html>.
- Clayton D.,H.M., 2001. *Statistical Models in Epidemiology*. Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo.
- Clifford,G.M., Smith,J.S., Aguado,T., and Franceschi,S., 2003. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 89, 101-105.
- Cui,Y., Whiteman,M.K., Flaws,J.A., Langenberg,P., Tkaczuk,K.H., and Bush,T.L., 2002. Body mass and stage of breast cancer at diagnosis. *Int J Cancer.* 98, 279-283.
- Cuvier,C., Espie,M., Extra,J.M., and Marty,M., 1997. Breast cancer and HIV infection: two case reports. *Eur J Cancer.* 33, 507-508.
- Damianaki,A., Bakogeorgou,E., Kampa,M., Notas,G., Hatzoglou,A., Panagiotou,S., Gemetzi,C., Kouroumalis,E., Martin,P.M., and Castanas,E., 2000. Potent inhibitory action of red wine polyphenols on human breast cancer cells. *J Cell Biochem.* 78, 429-441.
- Delorme,S., 2001. [Ultrasound mammography and magnetic resonance mammography as adjunctive methods in mammography screening]. *Radiologie.* 41, 371-378.

- DGE, Ö.S.S., 2000. D-A-CH Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Umschau/ Braus, Frankfurt a. Main.
- Dieudonne, M.N., Machinal-Quelin, F., Serazin-Leroy, V., Leneveu, M.C., Pecquery, R., and Giudicelli, Y., 2002. Leptin mediates a proliferative response in human MCF7 breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 293, 622-628.
- Dorgan, J.F., Baer, D.J., Albert, P.S., Judd, J.T., Brown, E.D., Corle, D.K., Campbell, W.S., Hartman, T.J., Tejpar, A.A., Clevidence, B.A., Giffen, C.A., Chandler, D.W., Stanczyk, F.Z., and Taylor, P.R., 2001. Serum hormones and the alcohol-breast cancer association in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 93, 710-715.
- Dorgan, J.F., Hunsberger, S.A., McMahon, R.P., Kwiterovich, P.O., Jr., Lauer, R.M., Van Horn, L., Lasser, N.L., Stevens, V.J., Friedman, L.A., Yanovski, J.A., Greenhut, S.F., Chandler, D.W., Franklin, F.A., Barton, B.A., Buckman, D.W., Snetselaar, L.G., Patterson, B.H., Schatzkin, A., and Taylor, P.R., 2003. Diet and sex hormones in girls: findings from a randomized controlled clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 95, 132-141.
- Dos Santos Silva, I., 1999. *Cancer Epidemiology: Principles and Methods.* IARC Publication, Lyon, France.
- Dos Santos Silva, I., Mangtani, P., McCormack, V., Bhakta, D., Sevak, L., and McMichael, A.J., 2002. Lifelong vegetarianism and risk of breast cancer: a population-based case-control study among South Asian migrant women living in England. *Int J Cancer.* 99, 238-244.
- Duthie, S.J., Narayanan, S., Brand, G.M., Pirie, L., and Grant, G., 2002. Impact of folate deficiency on DNA stability. *J Nutr.* 132, 2444S-2449S.
- Dwyer J, 1999. *Dietary Assessment in "Human Nutrition in Health and Disease".* Williams & Wilkins.
- Eastwood, M.A., 1992. The physiological effect of dietary fiber: an update. *Annu Rev Nutr.* 12, 19-35.
- Edge, R., McGarvey, D.J., and Truscott, T.G., 1997. The carotenoids as anti-oxidants-- a review. *J Photochem Photobiol B.* 41, 189-200.
- Ekele, B.A., Udoeyop, E.U., and Otubu, J.A., 1996. Age at menarche amongst school girls in a high altitude Nigerian town. *West Afr J Med.* 15, 170-172.

- Ellison,R.C., Zhang,Y., McLennan,C.E., and Rothman,K.J., 2001. Exploring the relation of alcohol consumption to risk of breast cancer. *Am J Epidemiol.* 154, 740-747.
- Enger,S.M., Ross,R.K., Paganini-Hill,A., Longnecker,M.P., and Bernstein,L., 1999. Alcohol consumption and breast cancer oestrogen and progesterone receptor status. *Br J Cancer.* 79, 1308-1314.
- Englyst,H.N., Quigley,M.E., and Hudson,G.J., 1995. Definition and measurement of dietary fibre. *Eur J Clin Nutr.* 49 Suppl 3, S48-S62.
- FAO, 2003a. Agriculture in poverty alleviation and economic development. *World agriculture: towards 2015/ 2030.* pp. 212-231.
- FAO, 2003b. Tanzania - General Information. <http://www.fao.org/countryprofiles/>.
- FDA, 2003. <http://vm.cfsan.fda.gov/list.html>.
- Feigelson,H.S., Calle,E.E., Robertson,A.S., Wingo,P.A., and Thun,M.J., 2001. Alcohol consumption increases the risk of fatal breast cancer (United States). *Cancer Causes Control.* 12, 895-902.
- Feigelson,H.S., Jonas,C.R., Robertson,A.S., McCullough,M.L., Thun,M.J., and Calle,E.E., 2003. Alcohol, Folate, Methionine, and Risk of Incident Breast Cancer in the American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 12, 161-164.
- Ferguson,L.R. and Harris,P.J., 1999. Protection against cancer by wheat bran: role of dietary fibre and phytochemicals. *Eur J Cancer Prev.* 8, 17-25.
- Ferlay, J., Bray, F., Pisani, P., and Parkin, D. M. *Globocan 2000, Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide.* 2002. Lyon, IARC-Press/ WHO.
Ref Type: Computer Program
- Franceschi,S. and Favero,A., 1999. The role of energy and fat in cancers of the breast and colon-rectum in a southern European population. *Ann Oncol.* 10 Suppl 6, 61-63.
- Franceschi,S., Favero,A., Decarli,A., Negri,E., La Vecchia,C., Ferraroni,M., Russo,A., Salvini,S., Amadori,D., Conti,E., and ., 1996. Intake of macronutrients and risk of breast cancer. *Lancet.* 347, 1351-1356.

- Freudenheim,J.L., Marshall,J.R., Vena,J.E., Laughlin,R., Brasure,J.R., Swanson,M.K., Nemoto,T., and Graham,S., 1996. Premenopausal breast cancer risk and intake of vegetables, fruits, and related nutrients. *J Natl Cancer Inst.* 88, 340-348.
- Friedenreich,C.M., Howe,G.R., Miller,A.B., and Jain,M.G., 1993. A cohort study of alcohol consumption and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol.* 137, 512-520.
- Garcia-Closas,M., Herbstman,J., Schiffman,M., Glass,A., and Dorgan,J.F., 2002. Relationship between serum hormone concentrations, reproductive history, alcohol consumption and genetic polymorphisms in pre-menopausal women. *Int J Cancer.* 102, 172-178.
- Gerber,M., 1998. Fibre and breast cancer. *Eur J Cancer Prev.* 7 Suppl 2, S63-S67.
- Goldin,B.R., Adlercreutz,H., Gorbach,S.L., Warram,J.H., Dwyer,J.T., Swenson,L., and Woods,M.N., 1982. Estrogen excretion patterns and plasma levels in vegetarian and omnivorous women. *N Engl J Med.* 307, 1542-1547.
- Government of Tanzania, 2003. [http://www.tanzania go tz/](http://www.tanzania.go.tz/).
- Harris,P.J., Triggs,C.M., Robertson,A.M., Watson,M.E., and Ferguson,L.R., 1996. The adsorption of heterocyclic aromatic amines by model dietary fibres with contrasting compositions. *Chem Biol Interact.* 100, 13-25.
- Hauer,H., 1995. Dysfunktionen des Energiestoffwechsels. *Ernährungsmedizin.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, pp. 187-215.
- Hebert,J.R., Hurley,T.G., and Ma,Y., 1998. The effect of dietary exposures on recurrence and mortality in early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 51, 17-28.
- Henderson,B.E. and Feigelson,H.S., 2000. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis.* 21, 427-433.
- Hines,L.M., Hankinson,S.E., Smith-Warner,S.A., Spiegelman,D., Kelsey,K.T., Colditz,G.A., Willett,W.C., and Hunter,D.J., 2000. A prospective study of the effect of alcohol consumption and ADH3 genotype on plasma steroid hormone levels and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 9, 1099-1105.
- Horn-Ross,P.L., Hoggatt,K.J., West,D.W., Krone,M.R., Stewart,S.L., Anton,H., Bernstein,C.L., Deapen,D., Peel,D., Pinder,R., Reynolds,P., Ross,R.K.,

- Wright,W., and Ziogas,A., 2002. Recent diet and breast cancer risk: the California Teachers Study (USA). *Cancer Causes Control.* 13, 407-415.
- Howe,G.R., Friedenreich,C.M., Jain,M., and Miller,A.B., 1991. A cohort study of fat intake and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 83, 336-340.
- Hunter,D.J., Spiegelman,D., Adami,H.O., Beeson,L., van den Brandt,P.A., Folsom,A.R., Fraser,G.E., Goldbohm,R.A., Graham,S., Howe,G.R., and ., 1996. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer--a pooled analysis. *N Engl J Med.* 334, 356-361.
- Hunter,D.J., Spiegelman,D., Adami,H.O., van den Brandt,P.A., Folsom,A.R., Goldbohm,R.A., Graham,S., Howe,G.R., Kushi,L.H., Marshall,J.R., Miller,A.B., Speizer,F.E., Willett,W., Wolk,A., and Yaun,S.S., 1997. Non-dietary factors as risk factors for breast cancer, and as effect modifiers of the association of fat intake and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control.* 8, 49-56.
- Ijaduola,T.G. and Smith,E.B., 1998. Pattern of breast cancer among white-American, African-American, and nonimmigrant west-African women. *J Natl Med Assoc.* 90, 547-551.
- Kaaks,R., 1996. Nutrition, hormones, and breast cancer: is insulin the missing link? *Cancer Causes Control.* 7, 605-625.
- Katsouyanni,K., Lipworth,L., Trichopoulou,A., Samoli,E., Stuver,S., and Trichopoulos,D., 1996. A case-control study of lactation and cancer of the breast. *Br J Cancer.* 73, 814-818.
- Katsouyanni,K., Trichopoulou,A., Stuver,S., Garas,Y., Kritselis,A., Kyriakou,G., Stoikidou,M., Boyle,P., and Trichopoulos,D., 1994. The association of fat and other macronutrients with breast cancer: a case-control study from Greece. *Br J Cancer.* 70, 537-541.
- KCMC, 2002. <http://www.kcmc.ac.tz>.
- Key,T., Allen,N., Spencer,E., and Travis,R., 2002. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet.* 360, 861.
- Key,T.J., Fraser,G.E., Thorogood,M., Appleby,P.N., Beral,V., Reeves,G., Burr,M.L., Chang-Claude,J., Frentzel-Beyme,R., Kuzma,J.W., Mann,J., and McPherson,K., 1999. Mortality in vegetarians and nonvegetarians: detailed findings from a collaborative analysis of 5 prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 70, 516S-524S.

- Key, T.J., Verkasalo, P.K., and Banks, E., 2001. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol.* 2, 133-140.
- Knekt, P., Steineck, G., Jarvinen, R., Hakulinen, T., and Aromaa, A., 1994. Intake of fried meat and risk of cancer: a follow-up study in Finland. *Int J Cancer.* 59, 756-760.
- Kritchevsky, D., 1988. Dietary fiber. *Annu Rev Nutr.* 8, 301-328.
- Kull K. Attitudes and knowledge on maternal, infant and child nutrition of women in Haydom, Tanzania. 2002. Diplomarbeit des Instituts für Ernährungswissenschaft, Ernährung in Entwicklungsländern, Justus- Liebig Universität Gießen.
Ref Type: Thesis/Dissertation
- Kuru, B., Ozaslan, C., Ozdemir, P., Dinc, S., Camlibel, M., and Alagol, H., 2002. Risk factors for breast cancer in Turkish women with early pregnancies and long-lasting lactation--a case-control study. *Acta Oncol.* 41, 556-561.
- La Vecchia, C. and Chatenoud, L., 1998. Fibres, whole-grain foods and breast and other cancers. *Eur J Cancer Prev.* 7 Suppl 2, S25-S28.
- Lichon, M.J. and James, K.W., 1996. Determination of dietary fiber and carbohydrate composition of foods by a modified version of the Englyst method. *J AOAC Int.* 79, 54-61.
- Longnecker, M.P., Newcomb, P.A., Mittendorf, R., Greenberg, E.R., Clapp, R.W., Bogdan, G.F., Baron, J., MacMahon, B., and Willett, W.C., 1995. Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst.* 87, 923-929.
- Lovelace, C.E. and Nyathi, C.B., 1977. Estimation of the fungal toxins, zearalenone and aflatoxin, contaminating opaque maize beer in Zambia. *J Sci Food Agric.* 28, 288-292.
- MacMahon, B., Cole, P., Lin, T.M., Lowe, C.R., Mirra, A.P., Ravnihar, B., Salber, E.J., Valaoras, V.G., and Yuasa, S., 1970. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Organ.* 43, 209-221.
- Marubini, E., Decarli, A., Costa, A., Mazzoleni, C., Andreoli, C., Barbieri, A., Capitelli, E., Carlucci, M., Cavallo, F., Monferroni, N., and ., 1988. The relationship of dietary intake and serum levels of retinol and beta-carotene with breast cancer. Results of a case-control study. *Cancer.* 61, 173-180.

- Mayberry,R.M. and Stoddard-Wright,C., 1992. Breast cancer risk factors among black women and white women: similarities and differences. *Am J Epidemiol.* 136, 1445-1456.
- Mazengo,M.C., Simell,O., Lukmanji,Z., Shirima,R., and Karvetti,R.L., 1997. Food consumption in rural and urban Tanzania. *Acta Trop.* 68, 313-326.
- McDonald,P.A., Williams,R., Dawkins,F., and Adams-Campbell,L.L., 2002. Breast cancer survival in African American women: is alcohol consumption a prognostic indicator? *Cancer Causes Control.* 13, 543-549.
- McKeown,N., 1999. Antioxidants and breast cancer. *Nutr Rev.* 57, 321-324.
- Messina,M. and Barnes,S., 1991. The role of soy products in reducing risk of cancer. *J Natl Cancer Inst.* 83, 541-546.
- Messina,M.J., Persky,V., Setchell,K.D., and Barnes,S., 1994. Soy intake and cancer risk: a review of the in vitro and in vivo data. *Nutr Cancer.* 21, 113-131.
- Missmer,S.A., Smith-Warner,S.A., Spiegelman,D., Yaun,S.S., Adami,H.O., Beeson,W.L., van den Brandt,P.A., Fraser,G.E., Freudenheim,J.L., Goldbohm,R.A., Graham,S., Kushi,L.H., Miller,A.B., Potter,J.D., Rohan,T.E., Speizer,F.E., Toniolo,P., Willett,W.C., Wolk,A., Zeleniuch-Jacquotte,A., and Hunter,D.J., 2002. Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol.* 31, 78-85.
- Montesano,R., Hainaut,P., and Wild,C.P., 1997. Hepatocellular carcinoma: from gene to public health. *J Natl Cancer Inst.* 89, 1844-1851.
- Negri,E., La Vecchia,C., Franceschi,S., D'Avanzo,B., and Parazzini,F., 1991. Vegetable and fruit consumption and cancer risk. *Int J Cancer.* 48, 350-354.
- Neville,M.C., McFadden,T.B., and Forsyth,I., 2002. Hormonal regulation of mammary differentiation and milk secretion. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 7, 49-66.
- NHSBSP, 2001. Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening. NHSBSP Publications, NHSBSP -Non-operative Diagnosis Subgroup of the National Coordination Group for Breast Screening Pathology.
- Nikander,P., Seppala,T., Kilonzo,G.P., Huttunen,P., Saarinen,L., Kilima,E., and Pitkanen,T., 1991. Ingredients and contaminants of traditional alcoholic beverages in Tanzania. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 85, 133-135.

Nohlen,D., 2002. Lexikon Dritte Welt. Rowohlt Verlag GmbH, Hamburg, Germany.

Nohlen,D. and Nuscheler,F., 1993. Indikatoren von Unterentwicklung und Entwicklung. D.Nohlen and F.Nuscheler (Eds.), Handbuch der Dritten Welt. Verlag J. H. W Dietz Nachf., Bonn, pp. 76-108.

Nutrisurvey, 2003. <http://www.nutrisurvey.de>.

Okoye,Z.S. and Ekpenyong,K.I., 1984. Aflatoxin B1 in native millet beer brewed in Jos suburbs. Trans R Soc Trop Med Hyg. 78, 417-418.

Omenn,G.S., 1996. Micronutrients (vitamins and minerals) as cancer- preventive agents. IARC SCientific Publications No. 139, M.D.K.P.Steward BW (Ed.), Prinziplles of Chemoprevention. IARC/ WHO, Lyon, France, pp. 33-45.

Ozet,A., Arpaci,F., Yilmaz,M.I., Ayta,H., Ozturk,B., Komurcu,S., Yavuz,A.A., Tezcan,Y., and Acikel,C., 2001. Effects of tamoxifen on the serum leptin level in patients with breast cancer. Jpn J Clin Oncol. 31, 424-427.

Parkin,D.M., 1998. The global burden of cancer. Semin Cancer Biol. 8, 219-235.

Parkin,D.M., Ferlay,J., Hamndi-Cherif,M., Sitas,F., Thorogood,M., Wabinga,H., and Whiteman,M.K., 2002. Cancer in Africa: Epidemiology and Prevention. IARC Scientific Publications, IARC, Lyon.

Pasquet,P., Biyong,A.M., Rikong-Adie,H., Befidi-Mengue,R., Garba,M.T., and Froment,A., 1999. Age at menarche and urbanization in Cameroon: current status and secular trends. Ann Hum Biol. 26, 89-97.

Petit,P.L. and van Ginneken,J.K., 1995. Analysis of hospital records in four African countries, 1975-1990, with emphasis on infectious diseases. J Trop Med Hyg. 98, 217-227.

Petrelli,J.M., Calle,E.E., Rodriguez,C., and Thun,M.J., 2002. Body mass index, height, and postmenopausal breast cancer mortality in a prospective cohort of US women. Cancer Causes Control. 13, 325-332.

Planning Commission. Kilimajaro Region socio-economic Profile. 1998. Dar Es Salaam, Planning Commission Dar Es Salaam and Regional Commissioner's Office Kilimanjaro.

Ref Type: Report

- Potischman,N., Coates,R.J., Swanson,C.A., Carroll,R.J., Daling,J.R., Brogan,D.R., Gammon,M.D., Midthune,D., Curtin,J., and Brinton,L.A., 2002. Increased risk of early-stage breast cancer related to consumption of sweet foods among women less than age 45 in the United States. *Cancer Causes Control*. 13, 937-946.
- Riboli,E., Slimani,N., and Kaaks,R., 1996. Identification of food consumption components for cancer chemoprevention. IARC Scientific Publications No 139, M.D.K.P.Steward BW (Ed.), *Principles of Chemoprevention*. IARC, Lyon, France.
- Robsahm,T.E. and Tretli,S., 2002. Breast cancer incidence in food- vs non-food-producing areas in Norway: possible beneficial effects of World War II. *Br J Cancer*. 86, 362-366.
- Rohan,T.E., Hiller,J.E., and McMichael,A.J., 1993a. Dietary factors and survival from breast cancer. *Nutr Cancer*. 20, 167-177.
- Rohan,T.E., Howe,G.R., Friedenreich,C.M., Jain,M., and Miller,A.B., 1993b. Dietary fiber, vitamins A, C, and E, and risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer Causes Control*. 4, 29-37.
- Römpf Lexikon, 1995. Georg Thieme Vlg., Stuttgart, New York.
- Russo,I.H. and Russo,J., 1998. Role of hormones in mammary cancer initiation and progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 3, 49-61.
- SAS®, 2003. *Procedures Guide*. 3. Cary, North Carolina, USA, p. 627.
- Schatzkin,A., Palmer,J.R., Rosenberg,L., Helmrich,S.P., Miller,D.R., Kaufman,D.W., Lesko,S.M., and Shapiro,S., 1987. Risk factors for breast cancer in black women. *J Natl Cancer Inst*. 78, 213-217.
- Schmidt-Matthiesen,H. and Hepp,H., 1998. *Gynäkologie und Geburtshilfe - Lehrbuch für Studium und Praxis*. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York.
- Schneider R., 1997. *Vom Umgang mit Zahlen und Daten*. Umschau Zeitschriften Verlag, Frankfurt am Main.
- Sellers,T.A., Vierkant,R.A., Cerhan,J.R., Gapstur,S.M., Vachon,C.M., Olson,J.E., Pankratz,V.S., Kushi,L.H., and Folsom,A.R., 2002. Interaction of dietary folate intake, alcohol, and risk of hormone receptor-defined breast cancer in a prospective study of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 11, 1104-1107.

- Shand,M.C., 2001. Tanzania - Administrative Divisions. www.geog.gla.ac.uk/~mshand/TZmaps/ADMIN.pdf.
- Shayo,N.B., Nnko,S.A., Gidamis,A.B., and Dillon,V.M., 1998. Assessment of cyanogenic glucoside (cyanide) residues in Mbege: an opaque traditional Tanzanian beer. *Int J Food Sci Nutr.* 49, 333-338.
- Slavin,J.L., 2000. Mechanisms for the impact of whole grain foods on cancer risk. *J Am Coll Nutr.* 19, 300S-307S.
- Smith-Warner,S.A., Spiegelman,D., Adami,H.O., Beeson,W.L., van den Brandt,P.A., Folsom,A.R., Fraser,G.E., Freudenheim,J.L., Goldbohm,R.A., Graham,S., Kushi,L.H., Miller,A.B., Rohan,T.E., Speizer,F.E., Toniolo,P., Willett,W.C., Wolk,A., Zeleniuch-Jacquotte,A., and Hunter,D.J., 2001. Types of dietary fat and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Cancer.* 92, 767-774.
- Smith-Warner,S.A., Spiegelman,D., Yaun,S.S., van den Brandt,P.A., Folsom,A.R., Goldbohm,R.A., Graham,S., Holmberg,L., Howe,G.R., Marshall,J.R., Miller,A.B., Potter,J.D., Speizer,F.E., Willett,W.C., Wolk,A., and Hunter,D.J., 1998. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA.* 279, 535-540.
- Sneyd,M.J., Paul,C., Spears,G.F., and Skegg,D.C., 1991. Alcohol consumption and risk of breast cancer. *Int J Cancer.* 48, 812-815.
- SPSS. [Version 11.5.1]. 2002. Inc.Chicago Illinois,USA.
Ref Type: Computer Program
- Stähelin,H.B., 1995. Ernährung und Krebs. *Ernährungsmedizin.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, pp. 367-377.
- Steinmetz,K.A. and Potter,J.D., 1991. Vegetables, fruit, and cancer. II. Mechanisms. *Cancer Causes Control.* 2, 427-442.
- Stoll,B.A., 1996. Can supplementary dietary fibre suppress breast cancer growth? *Br J Cancer.* 73, 557-559.
- Stoll,B.A., 1997. Macronutrient supplements may reduce breast cancer risk: how, when and which? *Eur J Clin Nutr.* 51, 573-577.
- Stoll,B.A., 1998. Teenage obesity in relation to breast cancer risk. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 22, 1035-1040.

- Stoll,B.A., 2002. Upper abdominal obesity, insulin resistance and breast cancer risk. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 26, 747-753.
- Suh,J.S., Yoo,K.Y., Kwon,O.J., Yun,I.J., Han,S.H., Noh,D.Y., and Choe,K.J., 1996. Menstrual and reproductive factors related to the risk of breast cancer in Korea. Ovarian hormone effect on breast cancer. *J Korean Med Sci.* 11, 501-508.
- Sundram,K., Sambanthamurthi,R., and Tan,Y.A., 2003. Palm fruit chemistry and nutrition. *Asia Pac J Clin Nutr.* 12, 355-362.
- Tanner,M. and Lukmanji,Z., 1987. Food consumption patterns in a rural Tanzanian community (Kikwawila village, Kilombero District, Morogoro Region) during lean and post-harvest season. *Acta Trop.* 44, 229-244.
- Terry,P., Jain,M., Miller,A.B., Howe,G.R., and Rohan,T.E., 2002. Dietary carotenoids and risk of breast cancer. *Am J Clin Nutr.* 76, 883-888.
- Terry,P., Suzuki,R., Hu,F.B., and Wolk,A., 2001. A prospective study of major dietary patterns and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 10, 1281-1285.
- The World Bank. World Development Report - Sustainable Development in a Dynamic World. 2003. Washington DC, USA, The International Bank for Reconstruction and Development/ The World Bank.
Ref Type: Report
- Toniolo,P.G., 1997. Endogenous estrogens and breast cancer risk: the case for prospective cohort studies. *Environ Health Perspect.* 105 Suppl 3, 587-592.
- Trampisch H.J.,W.J.E.B.L.S., 1997. *Medizinische Statistik.* Springer Vlg., Heidelberg, Berlin, New York.
- Tretli,S. and Gaard,M., 1996. Lifestyle changes during adolescence and risk of breast cancer: an ecologic study of the effect of World War II in Norway. *Cancer Causes Control.* 7, 507-512.
- Tusekwa,A.B., Moshia,T.C., Laswai,H.S., and Towo,E.E., 2000. Traditional alcoholic beverages of Tanzania: production, quality and changes in quality attributes during storage. *Int J Food Sci Nutr.* 51, 135-143.
- UICC, 2002. *TNM- Klassifikation maligner Tumoren.* 6. Auflage. Springer Verlag, Berlin u. a..

UNDP, 1999. Tanzania Human Development Report. United Nations Development Program, New York.

UNICEF, 2003. <http://www.unicef.org>.

USDA, 2001. USDA Nutrient Database for Standard Reference, Release 14. [nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/SR14/sr14.html](http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/SR14/sr14.html).

Van, '., V, Kolb,C.M., Verhoef,P., Kok,F.J., Schouten,E.G., Hermus,R.J., and Sturmans,F., 1990. Dietary fiber, beta-carotene and breast cancer: results from a case-control study. *Int J Cancer*. 45, 825-828.

Verhoeven,D.T., Assen,N., Goldbohm,R.A., Dorant,E., Van, '., V, Sturmans,F., Hermus,R.J., and van den Brandt,P.A., 1997. Vitamins C and E, retinol, beta-carotene and dietary fibre in relation to breast cancer risk: a prospective cohort study. *Br J Cancer*. 75, 149-155.

Viel,J.F., Perarnau,J.M., Challier,B., and Faivre-Nappez,I., 1997. Alcoholic calories, red wine consumption and breast cancer among premenopausal women. *Eur J Epidemiol*. 13, 639-643.

Voorrips,L.E., Brants,H.A., Kardinaal,A.F., Hiddink,G.J., van den Brandt,P.A., and Goldbohm,R.A., 2002. Intake of conjugated linoleic acid, fat, and other fatty acids in relation to postmenopausal breast cancer: the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Am J Clin Nutr*. 76, 873-882.

Wakai,K., Dillon,D.S., Ohno,Y., Prihartono,J., Budiningsih,S., Ramli,M., Darwis,I., Tjindarbumi,D., Tjahjadi,G., Soetrisno,E., Roostini,E.S., Sakamoto,G., Herman,S., and Cornain,S., 2000. Fat intake and breast cancer risk in an area where fat intake is low: a case-control study in Indonesia. *Int J Epidemiol*. 29, 20-28.

Wattenberg,L.W., 1996. Chemoprevention of cancer. *Prev Med*. 25, 44-45.

Watzl,B. and Leitzmann,C., 1999. Bioaktive Substanzen in Lebensmitteln. 2. überarbeitete Auflage. Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart.

WCRF, 1997. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a global Perspective. WCRF & AICR, Washington, USA.

West C.E.,P.F.T.C.R., 1988. The Compositions of Foods; commonly eaten in East Africa. Wageningen Agricultural University an behalf of Technical Centre for Agricultural and Rural Cooperation (ACP-EEC), Wageningen, Holland.

- WHO, 1992. Aids in Africa-a manual for physicians. WHO Library Cataloguing in Publications Data, Geneva, Switzerland.
- WHO, 2001. Health Research Methodology-a guide for training in research methods. second edition. WHO Regional Office for the Western Pacific, Manila.
- Willett,W.C., 2001. Diet and breast cancer. *J Intern Med.* 249, 395-411.
- Willett,W.C., Stampfer,M.J., Underwood,B.A., Sampson,L.A., Hennekens,C.H., Wallingford,J.C., Cooper,L., Hsieh,C.C., and Speizer,F.E., 1984. Vitamin A supplementation and plasma retinol levels: a randomized trial among women. *J Natl Cancer Inst.* 73, 1445-1448.
- Wohlfahrt,J. and Melbye,M., 2001. Age at any birth is associated with breast cancer risk. *Epidemiology.* 12, 68-73.
- Yang,C.S., Landau,J.M., Huang,M.T., and Newmark,H.L., 2001. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Annu Rev Nutr.* 21, 381-406.
- Yu,H., 1998. Alcohol consumption and breast cancer risk. *JAMA.* 280, 1138-1139.
- Yuan,J.M., Wang,Q.S., Ross,R.K., Henderson,B.E., and Yu,M.C., 1995. Diet and breast cancer in Shanghai and Tianjin, China. *Br J Cancer.* 71, 1353-1358.
- Zhang,S., Hunter,D.J., Forman,M.R., Rosner,B.A., Speizer,F.E., Colditz,G.A., Manson,J.E., Hankinson,S.E., and Willett,W.C., 1999. Dietary carotenoids and vitamins A, C, and E and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 91, 547-556.
- Zhang,S.M., Willett,W.C., Selhub,J., Hunter,D.J., Giovannucci,E.L., Holmes,M.D., Colditz,G.A., and Hankinson,S.E., 2003. Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, homocysteine, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 95, 373-380.

7 Anhang

Verzeichnis der Tabellen im Anhang		Seite
A 1	Fragebogen „General Questions“	121
A 2	Fragebogen „Lifestyle Questions“	122
A 3	Fragebogen „Food Frequency Questionnaire“	124
A 4	Gewichtsanalysen für FFQ-Auswertung (Teil 1)	126
	Gewichtsanalysen für FFQ-Auswertung (Teil 2)	127
A 5	Lebensmittel-Verzehr: Fälle (a)	128
	Lebensmittel-Verzehr: Fälle (b)	129
	Lebensmittel-Verzehr: Fälle (c)	130
	Lebensmittel-Verzehr: Kontrollen (a)	131
	Lebensmittel-Verzehr: Kontrollen (b)	132
	Lebensmittel-Verzehr: Kontrollen (c)	133
A 6	Kontingenztafelanalyse der Ernährungsfaktoren (a)	134
	Kontingenztafelanalyse der Ernährungsfaktoren (b)	135
	Matching Kontrolle	135
A 7	Ergebnisse der multivariaten, logistischen Regression	136
A 8	Häufigkeitsverteilung der Nährstoffaufnahme bei Fällen und Kontrollen	137
	Analysewerte der FFQ: tägliche absolute Nährstoffzufuhr (a)	137
	Analysewerte der FFQ: Erfüllung der WHO-Empfehlungen (b)	138
	Analysewerte der FFQ: Erfüllung der WHO-Empfehlungen (c)	139
A 9	Korrelationsanalyse, univariates Modell	140

A Questionnaire for Nutrition Survey: CaNuLi

A1 General questions

- 1 **Patients Code**..... _____
- 2 **Type of Tumor**..... _____
1] Mamma 2] Liver
- 3 **Date of Survey**..... _____
- 4 **Family Name**..... _____
- 5 **Other Names**..... _____
- 6 **How old are you?** _____
1] <20 2] 20-30 3] 31-40 4] 41-50 5] >50 years
- 7 **Sex**..... _____
1] Male 2] Female
- 8 **Tribe**..... _____
1] Chagga 2] Pare
3] Masai 4] Meru
5] Arusha 77] Other
- 9 **Race**..... _____
1] African 2] Asian 3] European 77] Other
- 10 **District**..... _____
1] Hai 2] Moshi urban
3] Moshi rural 4] Rombo
5] Same 6] Arusha
77] Other
- 11 **How long do you live there?** _____
1] 0-10 2] 11-20
3] 21-30 4] 31-40
5] > 40 years
- 12 **Did a close family member have cancer?** _____
1] yes 2] no 99] No answer
- 13 **What kind of Cancer / Cause of death?** _____
1] Mamma 2] Liver
77] Other 88] Don't know
99] No answer

A2 Lifestyle Questions

- 14 Do you have children?** _____
1] yes 2] no 99] No answer
- 15 How many children do you have?** _____
1] 1-2 2] 3-4
3] 5-6 4] 7-8
5] more than 8 99] No answer
- 16 Age at birth of the first child?** _____
1] < 20 2] 20-25
3] 26-30 4] >30 years
88] Don't know
- 17 Age at birth of the last child?** _____
- 18 Age at menarche?** _____
1] <10 2] 10-15
3] >15 years 88] Don't know
99] No answer
- 19 Do you take contraceptives?** _____
1] yes 2] no 99] No answer
- 20 Which contraceptives do you take?** _____
1] injection 2] tablets
3] IJCD 77] Other
99] No answer
- 21 What occupation do you have?** _____
1] No occupation
2] Housewife
3] Domestic servant
4] Industrial worker
5] Farmer
6] Sister/Clergy
7] Craftsman
8] Dealer, trader or salesperson
9] Civil servant
10] Military or police
77] Other
99] No answer

- 22 If farmer: do you use?** _____
 1] pesticides
 2] fertiliser
 3] herbicides
 4] fungicides
 5] s.th. against ectoparasites
 6] nothing
 99] No answer
- 23 What is the name of the most frequently used items** _____
mentioned above?
- 24 How frequently are you in contact with?** _____
 1] once / year 2] twice / year
 3] three times / year 4] four times / year
 5] >four times / year 88] Don't know
- 25 Do you drink alkohol?** _____
 1] yes 2] no 99] No answer
- 26 Do you smoke / do you use snuff?** _____
 1] yes 2] No 99] No answer
- 27 How much do you smoke / do you use snuff?** _____
 1] 1-5 cigarettes or snuff / day
 2] 6-10
 3] 11-15
 4] 16-20
 5] >20
 88] Don't know
 99] No answer
- 28 Where is your cooking / drinking water from?** _____
 1] tap 2] river
 3] well 4] spring
 5] buy in bottles 77] Other
- 29 Where do you get your food from?** _____
 1] grow my own 2] street vendors
 3] local market (village) 4] local market (city)
 5] grocery 77] Other
- 30 Do you store food?** _____
 1] yes 2] no 99] No answer
- 31 What foods do you store?** _____
 1] legumes 2] groundnuts
 3] cereals 4] sunflower
 77] Other 99] No answer

32 How long do you store the food? _____

1] 1-4 weeks 2] 2-3 months
 3] 4-6 months 4] 6-12 months
 5] 1-2 years 6] >2 years
 88] Don't know

33 Where / how do you store the food? _____

1] tanks 2] sacks
 3] trees 4] roof
 5] kichanja 77] Other

A3 Food Frequency Questionnaire

34 Where is your drinking / cooking water from?

1] tap 2] river 3] well
 4] spring 5] buy it in bottles 0] other..... _____

35 Where do you get your food from?

1] grow my own 2] street vendors 3] local market(village)
 4] local market(city) 5] grocery 0] others _____

36 What do you usually drink? (cups 0.2 l)

	daily	weekly	monthly	never
1] tea				
2] coffee				
3] milk				
4] soda				
0] other				

37 What do you usually eat? frequency portion as consumed

	daily	weekly	monthly	never	Piece	Hand	Amount	Spoon
Meat								
1] chicken								
2] beef								
3] pork								
4] mutton								
Cereals								
5] maize								
6] millet								
7] rice								
8] chapati								
9] bread								
Tubers								
10] potato (sweet & irish)								
11] cassava / taro								
12] ground nuts								
Vegetables								
13] mchicha								
14] carrot								
15] cabbage								
16] tomatoes								
17] onions								
Fruits								
18] bananas								
19] mangoes								
20] citrus fruits								
21] avocado								
22] papaya								
Legumes								
23] beans								
24] peas								
25] soybeans								
Other items								
26] eggs								
27] fish from TPC-waters								
28] fish from elsewhere								
29] sugar								
30] margarine								
31] butter								
32] oil								
33] coconut								

A 4 Gewichtsanalysen für FFQ-Auswertung (Teil 1)

Posten	Becher	Hand	Stück	Esstlöffel	Menge in g	Analyse
	(400ml Wasser)				eßb. Anteil	e.A. = eigene Analyse
Bohnen						
trocken	1				350g	e.A. 100g trocken = 330g gekocht
gekocht	1				120g	Umrechnungsfaktor = 3,3
Erdnuss						
geröstet, geschält	1				300g	e.A.
Hirse						
roh, ungemahlen	1				300g	e.A.
gekocht, gemahlen	1				200g	e.A.
Mais						
gestoßen, oh	1				300g	e.A. 100g trocken = 400g gekocht
gestoßen, gekocht	1				100g	Umrechnungsfaktor: 4,0
Mais						
gemahlen, roh	1				250g	e.A. 100g Mehl = 300g Ugali
gemahlen, gekocht	1				130g	Umrechnungsfaktor: 3,0
Reis, geschält						
roh	1				350g	e.A. 100g roh = 280g gekocht
gekocht	1				140g	Umrechnungsfaktor: 2,8
Sojabohnen						
roh	1				350g	e.A. 100g roh = 250g gekocht
gekocht	1				120g	Umrechnungsfaktor: 2,5
Erbsen, frisch						
roh	1				150g	Angabe aus Nutrisurvey®
gekocht	1				150g	Angabe aus Nutrisurvey®
Kartoffel, geschält						
roh			1		80g	e.A.
gekocht	1				200g	e.A.
Fisch						
Dagaa, trocken						
trocken	1				50g	e.A. 20g trocken = 100g gekocht
gekocht	1				200g	Umrechnungsfaktor: 5
Filet (Süßwasser)						
mittelgroß			1		150g	e.A.

A 4 Gewichtsanalysen für FFQ-Auswertung (Teil 2)

Posten	Becher	Hand	Stück	Esslöffel	Menge in g	Analyse
	(400ml Wasser)				eßb. Anteil	e.A. = eigene Analyse
Rind / Huhn /Schwein			1		20g	e.A.
Filet (mittelgroß)			1		150g	e.A.
Milch	1				400g	e.A.
Hühnerei			1		60g	e.A.
Zwiebel			1		70g	e.A. 2000g = 29 Stk.
Amaranthblätter		1			100g	e.A.
Amaranthblätter	1				250g	e.A.
Karotte			1		150g	e.A.
Tomate			1		150g	e.A.
Kohl, gekocht	1				300g	e.A.
Avokado			1		230	Angabe aus Nutrisurvey ®
Papaya			1		130g	Angabe aus Nutrisurvey ®
Banane			1		50g	e.A. 2600g = 52 Stück
Kochbanane			1		200g	e.A.
Orange			1		100g	e.A.
Mango, reif			1		150g	e.A.
Kokosnussmilch				1	25g	e.A.
Öl				1	15g	
Chapati (15cm)			1		50g	e.A.
Weißbrot			1		30g	e.A.
Butter, Marg.				1	20g	e.A.
Rohrzucker, braun				1	20g	e.A.
Taro / Cassava						
Stück, mittelgroß			1		200g	e.A.

Waage: Soehnle Küchenwaage, 10g Teilabschnitte, bis 3000g

A 5

Lebensmittel-Verzehr: Fälle (a)

Fälle 1-40	Lebensmittel	MIN	MAX	Median
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Fruchtsäfte	0	1000	0
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Orangensaft	0	400	0
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Zitronensaft	0	0	0
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Mineralwasser mit Kohlensäure	0	660	0
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Leitungswasser	0	2000	250
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Kondensmilch mit 10% Fett	0	50	0
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Sauerrahm 10% Fett	0	0	0
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Kuhmilch mit mind.3,5% Fett	0	2000	0
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Limonaden (Cola, Fanta)	0	990	0
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Schwarzer Tee	0	400	0
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Schwarzer Tee mit Zucker	0	625	0
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Schwarzer Tee mit Milch	0	0	0
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Schwarzer Tee mit Milch und Zucker	0	1000	375
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Bohnenkaffee	0	300	0
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Bohnenkaffee mit Zucker	0	0	0
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Bohnenkaffee mit Zucker und Milch	0	0	0
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Kaffeersatz	0	170	0
<i>alkoholische Getränke</i>	Flaschenbier	0	2500	0
<i>alkoholische Getränke</i>	Pilzbier	0	1000	0
<i>alkoholische Getränke</i>	Mbege	0	3000	393
<i>alkoholische Getränke</i>	Rotwein	0	0	0
<i>alkoholische Getränke</i>	Likör	0	0	0
<i>alkoholische Getränke</i>	Konyagi (Brand)	0	0	0
<i>Fleisch</i>	Hühnerfleisch	0	129	0
<i>Fleisch</i>	Rindfleisch, fett, gekocht	0	400	43
<i>Fleisch</i>	Rindfleisch, medium fett, gekocht	0	0	0
<i>Fleisch</i>	Rindfleisch, mager, gekocht	0	0	0
<i>Fleisch</i>	Schweinefleisch, gekocht	0	43	0
<i>Fleisch</i>	Schweinefleisch, fett	0	5	0
<i>Fleisch</i>	Ziegenfleisch, fett, gekocht	0	40	0
<i>Fleisch</i>	Entenfleisch, medium fett	0	20	0
<i>Fleisch</i>	Gänsefleisch, gekocht	0	10	0
<i>Getreide</i>	Maisbrei (Ugali)	0	400	24
<i>Getreide</i>	Maiskolben, gegrillt	0	200	0
<i>Getreide</i>	Uji mit Milch 3,5%	0	400	0
<i>Getreide</i>	Hirse	0	0	0
<i>Getreide</i>	Reis, geschält	0	600	51
<i>Getreide</i>	Reis, nicht geschält	0	0	0
<i>Getreide</i>	Weizenmehl, Typ 550	0	0	0
<i>Getreide</i>	Weißbrot	0	180	30
<i>Getreide</i>	Mischbrot	0	0	0
<i>Getreide</i>	Brötchen	0	0	0
<i>Getreide</i>	Chapatis	0	100	0

A 5

Lebensmittel-Verzehr: Fälle (b)

Fälle 1-40	Lebensmittel	MIN	MAX	Median
Wurzeln u. Knollen	Kartoffel, geschält, gekocht	0	257	5
Wurzeln u. Knollen	Batate, geschält, gekocht	0	193	0
Wurzeln u. Knollen	Pommes Frites	0	100	0
Wurzeln u. Knollen	Manioc (Cassava)	0	200	0
Gemüse	Mchicha	0	100	43
Gemüse	Spinat, frisch, gekocht	0	0	0
Gemüse	Gemüse, gemischt, frisch, gekocht	0	64	0
Gemüse	Paprika, frisch, gekocht	0	0	0
Gemüse	Zwiebeln, frisch, gekocht	0	372	13
Gemüse	Blumenkohl, frisch, gekocht	0	0	0
Gemüse	Mangold, frisch, gekocht	0	43	0
Gemüse	Chinakohl, frisch, gekocht	0	0	0
Gemüse	Weißkohl, frisch, gekocht	0	150	0
Gemüse	Karotten, frisch, gekocht	0	300	42
Gemüse	Tomaten, frisch, gekocht	0	200	34
Gemüse	Gurke, frisch	0	150	0
Früchte	Bananen, reif oder grün, frisch	0	1440	121
Früchte	Mango, frisch	0	375	13
Früchte	Orange, frisch	0	150	21
Früchte	Papaya, frisch	0	125	6
Früchte	Wassermelone, frisch	0	0	0
Früchte	Birne, frisch	0	36	0
Früchte	Ananas, frisch	0	18	0
Früchte	Avocado, frisch	0	100	8
Leguminosen	Mungbohnen, frisch	0	100	0
Leguminosen	Wachsbohnen, gekocht	0	600	0
Leguminosen	Limabohnen, gekocht	0	0	0
Leguminosen	Kidneybohnen, gekocht	0	400	43
Leguminosen	Linsen, gekocht	0	43	0
Leguminosen	Kichererbsen, getrocknet	0	0	0
Leguminosen	Erbsen, frisch, gekocht	0	43	0
Leguminosen	Sojabohnen, getrocknet	0	11	0
Leguminosen	Sojabohnenmehl, entölt	0	15	0
Hühnerlei	Spiegelei	0	0	0
Hühnerlei	Hühnerlei, gekocht	0	60	9
Fisch	Fisch, gekocht (Dagaa)	0	150	26
Fisch	Fischfilet, frittiert	0	150	0
Fisch	Tintenfisch, gekocht	0	0	0
Fisch	Barbe, gekocht	0	300	0
Fisch	Thunfisch/ Red Snapper, gekocht	0	0	0

A 5

Lebensmittel-Verzehr: Fälle (c)

Fälle 1-40	Lebensmittel	MIN	MAX	Median
<i>Fette u. Öle</i>	Maiskeimöl	0	200	0
<i>Fette u. Öle</i>	Margarine (Blue Band)	0	180	0
<i>Fette u. Öle</i>	Frittierfett (Kimbo)	0	125	0
<i>Fette u. Öle</i>	Butter	0	40	0
<i>Fette u. Öle</i>	Rinderfett/ Schweineschmalz, ausgelassen	0	40	0
<i>Fette u. Öle</i>	Sonnenblumenöl	0	200	0
<i>Fette u. Öle</i>	Pflanzenöl	0	120	0
<i>Fette u. Öle</i>	Pflanzenmargarine	0	0	0
<i>Fette u. Öle</i>	Kokosnussmilch	0	120	0
<i>Fette u. Öle</i>	Erdnuss, geröstet	0	100	4
<i>Fette u. Öle</i>	Erdnussöl	0	0	0
<i>Zucker</i>	brauner Zucker	0	0	0
<i>Zucker</i>	Honig	0	20	0
<i>Zucker</i>	Fruchtkonfitüre	0	25	0
<i>Gebäck, Kuchen</i>	Fettgebackenes (Mandazi)	0	180	0
<i>Gebäck, Kuchen</i>	Rührkuchen	0	7	0
<i>Gebäck, Kuchen</i>	Butterkuchen	0	100	0
<i>anderes</i>	Würzsoßen	0	60	0
<i>anderes</i>	Knoblauch, frisch	0	4	0
<i>anderes</i>	Vanilleeis	0	140	0
<i>anderes</i>	Schokoladensoße	0	60	0
<i>anderes</i>	Silberzwiebeln, Cocktailzwiebeln	0	6	0
<i>anderes</i>	Pastete mit Hackfleisch	0	0	0
<i>anderes</i>	Streichkäse 70% Fett i.d.Tr.	0	30	0
<i>anderes</i>	Joghurt min. 45% Fett i.d.Tr.	0	0	0

A 5

Lebensmittel-Verzehr: Kontrollen (a)

Kontrollen 1-80	Lebensmittel	MIN	MAX	Median
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Fruchtsäfte	0	800	0
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Orangensaft	0	0	0
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Zitronensaft	0	200	0
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Mineralwasser mit Kohlensäure	0	660	0
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Leitungswasser	0	2500	500
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Kondensmilch mit 10% Fett	0	0	0
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Sauerrahm 10% Fett	0	500	0
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Kuhmilch mit mind.3,5% Fett	0	1200	0
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Limonaden (Cola, Fanta)	0	1320	0
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Schwarzer Tee	0	660	0
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Schwarzer Tee mit Zucker	0	1000	0
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Schwarzer Tee mit Milch	0	800	0
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Schwarzer Tee mit Milch und Zucker	0	1600	200
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Bohnenkaffee	0	200	0
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Bohnenkaffee mit Zucker	0	300	0
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Bohnenkaffee mit Zucker und Milch	0	200	0
<i>nicht alkoholische Getränke</i>	Kaffeersatz	0	0	0
<i>alkoholische Getränke</i>	Flaschenbier	0	1000	0
<i>alkoholische Getränke</i>	Pilzbier	0	0	0
<i>alkoholische Getränke</i>	Mbege	0	2500	0
<i>alkoholische Getränke</i>	Rotwein	0	21	0
<i>alkoholische Getränke</i>	Likör	0	2	0
<i>alkoholische Getränke</i>	Konyagi (Brand)	0	20	0
<i>Fleisch</i>	Hühnerfleisch	0	150	0
<i>Fleisch</i>	Rindfleisch, fett, gekocht	0	250	36
<i>Fleisch</i>	Rindfleisch, medium fett, gekocht	0	14	0
<i>Fleisch</i>	Rindfleisch, mager, gekocht	0	43	0
<i>Fleisch</i>	Schweinefleisch, gekocht	0	50	0
<i>Fleisch</i>	Schweinefleisch, fett	0	71	0
<i>Fleisch</i>	Ziegenfleisch, fett, gekocht	0	100	0
<i>Fleisch</i>	Entenfleisch, medium fett	0	0	0
<i>Fleisch</i>	Gänsefleisch, gekocht	0	0	0
<i>Getreide</i>	Maisbrei (Ugali)	0	500	25
<i>Getreide</i>	Maiskolben, gegrillt	0	286	0
<i>Getreide</i>	Uji mit Milch 3,5%	0	800	57
<i>Getreide</i>	Hirse	0	20	0
<i>Getreide</i>	Reis, geschält	0	400	51
<i>Getreide</i>	Reis, nicht geschält	0	26	0
<i>Getreide</i>	Weizenmehl, Typ 550	0	145	0
<i>Getreide</i>	Weißbrot	0	270	11
<i>Getreide</i>	Mischbrot	0	180	0
<i>Getreide</i>	Brötchen	0	45	0
<i>Getreide</i>	Chapatis	0	180	0

A 5

Lebensmittel-Verzehr: Kontrollen (b)

Kontrollen 1-80	Lebensmittel	MIN	MAX	Median
<i>Wurzeln u. Knollen</i>	Kartoffel, geschält, gekocht	0	200	21,5
<i>Wurzeln u. Knollen</i>	Kartoffel, geschält, gekocht	0	71	0
<i>Wurzeln u. Knollen</i>	Pommes Frites	0	129	0
<i>Wurzeln u. Knollen</i>	Manioc (Cassava)	0	200	0
<i>Gemüse</i>	Mchicha	0	500	46,5
<i>Gemüse</i>	Spinat, frisch, gekocht	0	86	0
<i>Gemüse</i>	Gemüse, gemischt, frisch, gekocht	0	200	0
<i>Gemüse</i>	Paprika, frisch, gekocht	0	70	0
<i>Gemüse</i>	Zwiebeln, frisch, gekocht	0	220	30
<i>Gemüse</i>	Blumenkohl, frisch, gekocht	0	100	0
<i>Gemüse</i>	Mangold, frisch, gekocht	0	50	0
<i>Gemüse</i>	Chinakohl, frisch, gekocht	0	64	0
<i>Gemüse</i>	Weißkohl, frisch, gekocht	0	300	11
<i>Gemüse</i>	Karotten, frisch, gekocht	0	1350	43
<i>Gemüse</i>	Tomaten, frisch, gekocht	0	320	69,5
<i>Gemüse</i>	Gurke, frisch	0	150	0
<i>Früchte</i>	Bananen, reif oder grün, frisch	0	1093	129
<i>Früchte</i>	Mango, frisch	0	375	18
<i>Früchte</i>	Orange, frisch	0	600	43
<i>Früchte</i>	Papaya, frisch	0	850	18
<i>Früchte</i>	Wassermelone, frisch	0	250	0
<i>Früchte</i>	Birne, frisch	0	21	0
<i>Früchte</i>	Ananas, frisch	0	125	0
<i>Früchte</i>	Avocado, frisch	0	450	32
<i>Leguminosen</i>	Mungbohnen, frisch	0	10	0
<i>Leguminosen</i>	Wachsbohnen, gekocht	0	86	0
<i>Leguminosen</i>	Limabohnen, gekocht	0	40	0
<i>Leguminosen</i>	Kidneybohnen, gekocht	0	860	43
<i>Leguminosen</i>	Linsen, gekocht	0	43	0
<i>Leguminosen</i>	Kichererbsen, getrocknet	0	7	0
<i>Leguminosen</i>	Erbsen, frisch, gekocht	0	55	0
<i>Leguminosen</i>	Sojabohnen, getrocknet	0	130	0
<i>Leguminosen</i>	Sojabohnenmehl, entölt	0	15	0
<i>Hühnererei</i>	Spiegelei	0	2	0
<i>Hühnererei</i>	Hühnererei, gekocht	0	120	17
<i>Fisch</i>	Fisch, gekocht (Dagaa)	0	200	21
<i>Fisch</i>	Fischfilet, frittiert	0	0	0
<i>Fisch</i>	Tintenfisch, gekocht	0	21	0
<i>Fisch</i>	Barbe, gekocht	0	0	0
<i>Fisch</i>	Thunfisch/ Red Snapper, gekocht	0	150	0

A 5

Lebensmittel-Verzehr: Kontrollen (c)

Kontrollen 1-80	Lebensmittel	MIN	MAX	Median
<i>Fette u. Öle</i>	Maiskeimöl	0	300	0
<i>Fette u. Öle</i>	Margarine (Blue Band)	0	80	0
<i>Fette u. Öle</i>	Frittierfett (Kimbo)	0	67	0
<i>Fette u. Öle</i>	Butter	0	40	0
<i>Fette u. Öle</i>	Rinderfett/ Schweineschmalz, ausgelassen	0	60	0
<i>Fette u. Öle</i>	Sonnenblumenöl	0	200	0
<i>Fette u. Öle</i>	Pflanzenöl	0	140	0
<i>Fette u. Öle</i>	Pflanzenmargarine	0	6	0
<i>Fette u. Öle</i>	Kokosnussmilch	0	120	4
<i>Fette u. Öle</i>	Erdnuss, geröstet	0	300	9,5
<i>Fette u. Öle</i>	Erdnussöl	0	200	0
<i>Zucker</i>	brauner Zucker	0	150	0
<i>Zucker</i>	Honig	0	0	0
<i>Zucker</i>	Fruchtkonfitüre	0	25	0
<i>Gebäck, Kuchen</i>	Fettgebackenes (Mandazi)	0	100	0
<i>Gebäck, Kuchen</i>	Rührkuchen	0	14	0
<i>Gebäck, Kuchen</i>	Butterkuchen	0	0	0
<i>anderes</i>	Würzsoßen	0	0	0
<i>anderes</i>	Knoblauch, frisch	0	0	0
<i>anderes</i>	Vanilleeis	0	0	0
<i>anderes</i>	Schokoladensoße	0	0	0
<i>anderes</i>	Silberzwiebeln, Cocktailzwiebeln	0	0	0
<i>anderes</i>	Pastete mit Hackfleisch	0	8	0
<i>anderes</i>	Streichkäse 70% Fett i.d.Tr.	0	0	0
<i>anderes</i>	Joghurt min. 45% Fett i.d.Tr.	0	200	0

A 6 Kontingenztafelanalyse der Ernährungsfaktoren (a)

β-Karotin

Kontrollen (n=80) in Prozent	<3mg/d	≥3mg/d	Fälle (n=40) in Prozent	<3mg/d	≥3mg/d
Hai	07.14	92.86	Hai	28.57	71.43
Moshi Stadt	26.67	73.33	Moshi Stadt	28.57	71.43
Moshi Land	29.17	70.83	Moshi Land	18.18	81.82
Rombo	25.00	75.00	Rombo	50.00	50.00
Arusha Stadt	33.33	66.77	Arusha Stadt	00.00	100.00
Mwanga	100.00	00.00	Mwanga	50.00	50.00
Total	25.00 (n=20)	75.00 (n=60)		30.00 (n=12)	70.00 (n=28)

Ballaststoffe – wasserlöslich

Kontrollen (n=80) in Prozent	<15g/d	≥15g/d	Fälle (n=40) in Prozent	<15g/d	≥15g/d
Hai	57.14	42.86	Hai	100.00	00.00
Moshi Stadt	86.67	13.33	Moshi Stadt	85.71	14.29
Moshi Land	75.00	25.00	Moshi Land	81.82	18.18
Rombo	85.00	15.00	Rombo	90.00	10.00
Arusha Stadt	83.33	16.67	Arusha Stadt	66.67	33.33
Mwanga	100.00	00.00	Mwanga	100.00	00.00
Total	77.50 (n=62)	22.50 (n=18)		87.50 (n=35)	12.50 (n=5)

Alkohol

Kontrollen (n=80) in Prozent	<10g/d	≥10g/d	Fälle (n=40) in Prozent	<10g/d	≥10g/d
Hai	57.14	42.86	Hai	42.86	57.14
Moshi Stadt	46.67	53.33	Moshi Stadt	14.29	85.71
Moshi Land	79.17	20.83	Moshi Land	45.45	54.55
Rombo	65.00	35.00	Rombo	20.00	80.00
Arusha Stadt	100.00	00.00	Arusha Stadt	100.00	00.00
Mwanga	100.00	00.00	Mwanga	100.00	00.00
Total	67.50 (n=54)	32.50 (n=26)		40.00 (n=16)	60.00 (n=24)

A 6 Kontingenztafelanalyse der Ernährungsfaktoren (b)

gesättigte Fettsäuren

Kontrollen (n=80) in Prozent	<10%/ tägl. Fettzufuhr	≥10% tägl. Fettzufuhr	Fälle (n=40) in Prozent	<10% tägl. Fettzufuhr	≥10% tägl. Fettzufuhr
Hai	50.00	50.00	Hai	42.86	57.14
Moshi Stadt	66.67	33.33	Moshi Stadt	71.43	28.57
Moshi Land	62.50	37.50	Moshi Land	81.82	18.18
Rombo	45.00	55.00	Rombo	70.00	30.00
Arusha Stadt	50.00	50.00	Arusha Stadt	100.00	00.00
Mwanga	100.00	00.00	Mwanga	00.00	100.00
Total	56.25 (n=45)	43.75 (n=35)		67.50 (n=27)	32.50 (n=13)

Fett total

Kontrollen (n=80) in Prozent	<30% tägl. Energiezufuhr	≥30% tägl. Energiezufuhr	Fälle (n=40) in Prozent	<30% tägl. Energiezufuhr	≥30% tägl. Energiezufuhr
Hai	21.43	78.57	Hai	14.29	85.71
Moshi Stadt	33.33	66.67	Moshi Stadt	28.57	71.43
Moshi Land	16.67	83.33	Moshi Land	72.73	27.27
Rombo	35.00	65.00	Rombo	30.00	70.00
Arusha Stadt	00.00	100.00	Arusha Stadt	66.67	33.33
Mwanga	100.00	00.00	Mwanga	100.00	00.00
Total	23.75 (n=19)	76.25 (n=61)		40.00 (n=16)	60.00 (n=24)

A6 Matching-Kontrolle

row pct	Kontrollen (n=80)	Fälle (n=40)
Hai	17.50	17.50
Moshi Stadt	18.75	17.50
Moshi Land	30.00	27.50
Rombo	25.00	25.00
Arusha Stadt	7.50	7.50
Mwanga	1.25	5.00

A7 Ergebnisse der multivariaten, logistischen Regression

Ohne Reproduktionsfaktoren

β-Karotin	OR = 1,10	p = 0,8450
wasserlösliche Ballaststoffe	OR = 0,553	p = 0,3275
Alkohol	OR = 2,563	p = 0,0631
gesättigte Fettsäuren	OR = 0,913	p = 0,8371
Fett total	OR = 0,618	p = 0,3668

Mit Reproduktionsfaktoren

β-Karotin	OR = 1,481	p = 0,4752
wasserlösliche Ballaststoffe	OR = 0,608	p = 0,4214
Alkohol	OR = 2,997	p = 0,0205
gesättigte Fettsäuren	OR = 0,663	p = 0,3725
Fett total	bereinigter Faktor	
Alter bei Menarche	OR = 1,512	p = 0,4158
Alter bei erster Termingeburt	OR = 0,460	p = 0,1324
Anzahl der Lebendgeburten	OR = 0,888	p = 0,7798

A 8 Häufigkeitsverteilung der Nährstoffaufnahme bei Fällen und Kontrollen

Analysewerte der FFQ: tägliche absolute Nährstoffzufuhr (a)

FAKTOR		MIN	QUART1	MEDIAN	QUART3	MAX	MEAN	PROB
Alkohol	Kontr. (n=80)	0.000	0.000	1.400	12.800	70.500	7.216	0.000
	Fälle (n=40)	0.000	0.100	14.200	25.600	137.400	19.250	0.000
Ballst_nicht	Kontr. (n=80)	3.900	12.700	16.600	22.950	50.200	18.642	0.000
w-lösl.	Fälle (n=40)	6.000	11.300	14.050	20.600	30.300	15.773	0.104
g/Tag	Kontr. (n=80)	2.200	7.500	9.350	14.400	35.800	11.528	0.000
	Fälle (n=40)	3.700	6.400	8.550	12.750	16.700	9.543	0.006
Karotine	Kontr. (n=80)	0.700	2.950	7.750	12.550	93.300	9.769	0.000
	Fälle (n=40)	1.000	2.600	5.250	11.050	25.500	7.440	0.000
Fett_tot	Kontr. (n=80)	27.000	63.250	97.850	136.350	323.400	109.059	0.000
	Fälle (n=40)	19.100	65.350	98.150	144.600	295.800	113.430	0.010
Jod	Kontr. (n=80)	30.700	88.750	127.450	154.000	425.300	132.985	0.000
	Fälle (n=40)	41.600	82.150	127.950	196.100	360.700	146.175	0.002
ges. Fett-	Kontr. (n=80)	5.300	15.950	23.700	34.500	57.700	25.616	0.017
säuren	Fälle (n=40)	3.800	12.250	23.900	38.250	128.200	28.340	0.000
g/Tag	Kontr. (n=80)	1103.000	1209.800	2344.100	3118.200	4099.400	2427.459	0.033
	Fälle (n=40)	1122.000	2040.000	2839.850	3373.150	4207.600	2718.638	0.105
Energie								
kcal/Tag								

A 8 Häufigkeitsverteilung der Nährstoffaufnahme bei Fällen und Kontrollen

Analysewerte der FFQ: Erfüllung der WHO-Empfehlungen, Angaben in Prozent (b)

FAKTOR		MIN	QUART1	MEDIAN	QUART3	MAX	MEAN	PROB
Ca	Kontr. (n=80)	-0,780	-0,395	-0,160	0,060	1,360	-0,064	0,000
	Fälle (n=40)	-0,690	-0,510	-0,395	-0,080	2,270	-0,203	0,000
KH	Kontr. (n=80)	-0,670	-0,330	-0,105	0,105	1,100	0,045	0,000
	Fälle (n=40)	-0,650	-0,235	0,085	0,445	1,240	0,130	0,237
Ballast_total	Kontr. (n=80)	-0,800	-0,315	-0,135	0,265	1,870	0,006	0,000
	Fälle (n=40)	-0,660	-0,425	-0,270	0,105	0,480	-0,180	0,022
Energie	Kontr. (n=80)	-0,450	-0,070	0,215	0,620	1,410	0,282	0,049
	Fälle (n=40)	-0,440	0,055	0,435	0,865	1,390	0,435	0,359
Fett_tot	Kontr. (n=80)	-0,500	0,090	0,760	1,360	5,470	0,949	0,000
	Fälle (n=40)	-0,640	0,155	0,650	1,865	4,580	1,036	0,006
Folat Äquiv	Kontr. (n=80)	-0,610	-0,180	-0,060	0,255	1,410	0,060	0,001
	Fälle (n=40)	-0,690	-0,300	-0,015	0,175	1,160	0,007	0,079
Fe	Kontr. (n=80)	-0,650	-0,165	0,205	0,510	2,210	0,249	0,005
	Fälle (n=40)	-0,420	-0,180	-0,035	0,380	1,960	0,121	0,000
P	Kontr. (n=80)	-0,770	-0,365	-0,135	0,090	0,680	-0,093	0,063
	Fälle (n=40)	-0,640	-0,380	-0,190	0,055	1,030	-0,116	0,001
K	Kontr. (n=80)	-0,580	-0,095	0,110	0,535	2,210	0,222	0,000
	Fälle (n=40)	-0,450	-0,220	-0,010	0,245	1,090	0,081	0,003
Protein	Kontr. (n=80)	-0,680	0,185	0,525	0,875	2,740	0,583	0,030
	Fälle (n=40)	-0,520	0,140	0,485	0,785	3,070	0,584	0,001
MUFA	Kontr. (n=80)	-0,460	0,820	1,865	3,640	15,890	2,873	0,000
	Fälle (n=40)	-0,210	1,180	2,120	3,930	12,510	3,156	0,000
Na	Kontr. (n=80)	-0,920	-0,740	-0,620	-0,395	0,190	-0,544	0,000
	Fälle (n=40)	-0,890	-0,715	-0,595	-0,510	0,010	-0,579	0,008

A 8 Häufigkeitsverteilung der Nährstoffaufnahme bei Fällen und Kontrollen

Analysewerte der FFQ: Erfüllung der WHO-Empfehlungen, Angaben in Prozent (c)

FAKTOR		MIN	QUART1	MEDIAN	QUART3	MAX	MEAN	PROB
Vitamin A	Kontr. (n=80)	-0,590	0,020	1,345	2,525	23,810	1,815	0,000
	Fälle (n=40)	-0,490	-0,055	0,770	1,885	5,740	1,130	0,001
Vitamin B1	Kontr. (n=80)	-0,700	-0,235	0,175	0,715	3,590	0,331	0,000
	Fälle (n=40)	-0,670	-0,445	-0,210	0,095	1,700	-0,058	0,000
Vitamin B1	Kontr. (n=80)	-0,700	-0,235	0,175	0,715	3,590	0,331	0,000
	Fälle (n=40)	-0,670	-0,445	-0,210	0,095	1,700	-0,058	0,000
Vitamin B2	Kontr. (n=80)	-0,540	-0,275	-0,065	0,245	1,230	0,014	0,000
	Fälle (n=40)	-0,610	-0,350	-0,080	0,125	1,920	0,024	0,000
Vitamin B6	Kontr. (n=80)	-0,410	0,360	0,745	1,395	4,150	0,907	0,000
	Fälle (n=40)	-0,390	0,185	0,470	1,020	2,970	0,662	0,001
Vitamin C	Kontr. (n=80)	-0,380	0,670	1,750	3,165	9,340	2,073	0,000
	Fälle (n=40)	-0,430	0,105	0,730	1,695	3,470	0,859	0,022
Zn	Kontr. (n=80)	-0,790	-0,320	-0,095	0,180	1,110	-0,059	0,025
	Fälle (n=40)	-0,560	-0,390	-0,175	-0,035	1,810	-0,112	0,000
Mg	Kontr. (n=80)	-0,510	0,275	0,520	1,020	2,540	0,657	0,017
	Fälle (n=40)	-0,210	0,090	0,430	0,800	1,910	0,527	0,004

A 9 Korrelationsanalyse, univariates Modell

	Alcohol	Fat total	Sat-Fa	DF-Wat	Mena-Yea	Birfichi	Numbechi
Alcohol	1,00000	-0,08941	-0,06767	-0,17162	-0,19314	0,05419	0,28614
Alcohol		0,33150	0,46270	0,06090	0,06660	0,55670	0,00340
	120	120	120	120	91	120	103
Fat total	-0,08941	1,00000	0,89752	0,14703	-0,17194	-0,00791	-0,05160
Fat total	0,33150		0,00010	0,10900	0,10310	0,93160	0,60470
	120	120	120	120	91	120	103
Sat-Fa	-0,06767	0,89752	1,00000	0,08042	-0,20677	0,02028	-0,01922
Sat-Fa	0,46270	0,00010		0,38260	0,04920	0,82600	0,84720
	120	120	120	120	91	120	103
DF-Wat	-0,17162	0,14703	0,08042	1,00000	-0,04395	-0,16617	0,03040
DF-Wat	0,06090	0,10900	0,38260		0,67910	0,06970	0,76050
	120	120	120	120	91	120	103
Mena-Yea	-0,19314	-0,17194	-0,20677	-0,04395	1,00000	0,18999	0,02137
Mena-Yea	0,06660	0,10320	0,04920	0,67910		0,07130	0,85070
	91	91	91	91	91	91	80
Birfichi	0,05419	-0,00791	-0,20280	-0,16617	0,18999	1,00000	-0,10756
Birfichi	0,55670	0,93160	0,82600	0,06970	0,07130		0,27950
	120	120	120	120	91	120	103
Numbechi	0,28614	-0,05160	-0,01922	0,03040	0,02137	-0,10756	1,00000
Numbechi	0,00340	0,60470	0,84720	0,76050	0,85070	0,27950	
	103	103	103	103	80	103	103

Danksagung

Die vorliegende Arbeit ist das Ergebnis meiner mehrjährigen Auseinandersetzung mit dem Thema, die ohne die zahlreichen Diskussionen mit verschiedenen Fachkräften in dieser Form nicht möglich gewesen wäre. Die Vielzahl der beteiligten Personen erlaubt es nicht, alle hier namentlich zu erwähnen, sondern diejenigen, denen ich besonders zu Dank verpflichtet bin, mögen stellvertretend für alle Beteiligten stehen.

Das Thema dieser Arbeit ist zusammen mit Frau Dipl. med. Britta Swai, Pathologisches Institut des KCMC in Moshi und Herrn Prof. Dr. Michael Krawinkel, Institut für Ernährungswissenschaft der Universität Gießen entwickelt worden. Beiden gilt mein besonderer Dank für die fachliche Betreuung während der Datenerhebung und -auswertung.

Während meiner Auswertungsphase in Deutschland habe ich von Frau Marion Mann, Abteilung Medizinische Statistik der Universität Gießen, außerordentlich nützliche Anmerkungen und Vorschläge erhalten.

Finanziert wurde ich für die Zeit der Datenerhebung und -Auswertung durch ein Stipendium des Landes Hessen.

Zum Schluss gilt mein ausdrücklicher Dank meinen Eltern Ruth und Heinz Walter für die Werte und Ideale, die sie mir mit auf den Weg gegeben haben und die mich letztlich zur Aufnahme und Durchführung dieser Arbeit bewegt haben.