

# Einfluss von Umwelt, Ernährung und Lebensstil auf das Brustkrebsrisiko

Bernd Gerber

## Zusammenfassung

Der Anstieg der Mammakarzinominzidenz in den westlichen Industrieländern wird teilweise mit veränderten Umweltfaktoren (damit sind hier neben der Umwelt auch Ernährung und Lebensstil gemeint) begründet. Trotz zahlreicher und aufwendiger Studien bleibt heute festzustellen, dass es nur wenige Faktoren gibt, die einen gesicherten Einfluss auf die Entstehung eines Mammakarzinoms haben. Die Charakterisierung eines einzelnen Umweltfaktors als Risiko- oder Präventionsmerkmal dürfte aufgrund der Komplexität von Umweltbedingungen nahezu unmöglich sein. Dennoch scheint eine wirksame Prävention von Brustkrebs – und auch anderen Zivilisationskrankheiten – durch gesunde Ernährungs- und Lebensweise von Kindheit an möglich. Dies fällt wiederum in die Verantwortlichkeit des Einzelnen beziehungsweise der Eltern.

**Schlüsselwörter:** Brustkrebs, Umwelt, Ernährung, Lebensstil, Prävention

## Summary

**Influence of Environment, Nutrition and Life Style on the Risk of Breast Cancer**  
The increase of breast cancer incidence in the western developed countries today is still explained by changing environmental influences (nutrition, environment, „lifestyle“). Irrespective of numerous and expensive studies we have to state today that there are only few factors which have a proven influence on the genesis of breast cancer. However, the characterization of a single environmental factor as a risk or preventive factor is prevented by the complexity of environmental factors. Nevertheless, a prevention of breast cancer and other civilization diseases seems achievable by healthy nutrition and lifestyle. Since this long-term effort has to begin early in childhood, the individual itself and its parents have to take responsibility.

**Key words:** breast cancer, environment, nutrition, lifestyle, prevention

Mit zunehmender Aufklärung der Bevölkerung und steigendem Gesundheitsbewusstsein werden heute Faktoren in der Umwelt gesucht, die maßgeblich zur Entstehung von Brustkrebs beitragen oder die Brustkrebs auslösen. Die Suche nach Krebs erregenden Umweltfaktoren ist aufgrund der steigenden Zahl von Brustkrebsneuerkrankungen in den Industrieländern und der möglichen Ausschaltung dieser Faktoren berechtigt. Obwohl im Deutschen von „Umweltfaktoren“ gesprochen wird, werden unter diesem Begriff neben der Umwelt per se auch noch Ernährung und Lebensstil gemeint. Diese Bereiche sind im Englischen unter dem Begriff „environment“ zusammengefasst (Textkasten 1).

Im Gegensatz zu den Umweltfaktoren, die zum größten Teil noch nicht ausreichend definiert sind, kennen wir Risikofaktoren (Alter, familiäre Belastung, frühe Menarche und späte Menopause, Alter bei Erstgeburt, gutartige Brustveränderungen, Hormonersatztherapie), die ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Brustkrebs darstellen (4, 68). Auch wenn in diesem Beitrag vorrangig die Umweltfaktoren betrachtet werden, muss betont werden, dass diese ihre Wirkung an Genen entfalten müssen, und dass dies um so leichter und fataler erfolgt, wenn bereits genetische Veränderungen wie zum Beispiel LOH („loss of heterozygosity“) vorhanden sind.

## Ernährung

### Makrobestandteile

In regelmäßigen Abständen berichtet die nicht wissenschaftliche Presse über Diäten zur Vermeidung von Brustkrebs, wobei sich diese „Diäten“ bei

### Textkasten 1

**Bedeutung von Umweltfaktoren für den Anstieg der Mammakarzinominzidenz**

#### Ernährung

- Makrobestandteile
- Fette
- Bodymass-Index
- Phytoöstrogene
- Mikrobestandteile (Vitamine, Selen, Calcium)

#### Umwelt

- Strahlung
- Sonneneinstrahlung/Vitamin D
- Elektromagnetische Felder
- Umweltverschmutzung

#### Lebensstil

- Alkohol
- Rauchen
- Sozioökonomischer Status
- Reproduktion
- Bewegung
- Stress

kritischer Durchsicht keineswegs von anderen Diäten, wie beispielsweise einer „Beautydiät“, „Fitnessdiät“ oder „Wellnessdiät“, unterscheiden (79). Diese Thematik stößt natürlich auf ein breites Interesse, solange auch in Deutschland die tatsächliche Nahrungszusammensetzung mit einem Anteil von 13 Prozent an Aminosäuren, 24 Prozent an Kohlenhydraten und 63 Prozent an Fetten von der Empfehlung (20 Prozent Aminosäuren, 50 Prozent Kohlenhydrate und 30 Prozent Fette) deutlich abweicht (77) und Fettleibigkeit weltweit zu einem gesellschaftlichen Problem wird (24).

Der mögliche Zusammenhang von Ernährung und Brustkrebs stellt sich aus wissenschaftlicher Sicht wie folgt dar. Fette entfalten ihre Wirkung über Östrogene. Daher besteht zwischen dem Fettanteil in der Nahrung, dem Körperfettanteil und der Serum-Östradiolkonzen-

Frauenklinik (Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Friese) der Universität Rostock

tration eine Korrelation, wobei dieser Effekt bei postmenopausalen Frauen stärker nachweisbar ist (6, 114). In einer retrospektiven Befragung von 2 599 Patientinnen mit Brustkrebs und 2 588 Kontrollen wurde mit zunehmender Aufnahme von Kalorien, gesättigten Fettsäuren, Zucker und Alkohol ein signifikant erhöhtes Brustkrebsrisiko nachgewiesen (30). Dagegen wurde für ungesättigte, insbesondere polyungesättigte Fettsäuren (hoher Anteil in kaltgepresstem Oliven- und Keimöl) (29, 59) eine Abnahme des Mammakarzinomrisikos bis zu 30 Prozent gefunden. Es ist aber zu vermu-

kunft der Fette nachgewiesen werden. Vegetarische Ernährung führt zu einer Abnahme der Kolonkarzinom mortalität, aber nicht zu einer signifikanten Abnahme der Brustkrebsmortalität, was sich auch bei den sich fleisch- und fettarm ernährenden Sieben-Tage-Adventisten zeigte (54).

**Bodymass-Index (BMI)**

Übergewichtigen Frauen wird per se ein höheres Brustkrebsrisiko zugesprochen. Dies trifft aber nicht für alle Lebensabschnitte zu, sondern verlangt ei-

der Postmenopause sein. In der Postmenopause ist die Umwandlung von Androgenen zu biologisch aktiven Östrogenen von der absoluten Masse körpereigenen Fettgewebes abhängig. Bei isolierter Betrachtung des Übergewichts als Risikofaktor muss berücksichtigt werden, dass sich diese Frauen nicht nur falsch ernähren (34), sondern auch weniger körperlich betätigen und einen geringeren sozioökonomischen Status sowie andere ungesunde Verhaltensweisen (wie zum Beispiel Rauchen, länger Fernsehen) zeigen (3, 47, 74, 109).

Wenn zwischen Ernährung beziehungsweise Körpergewicht und erhöhtem Brustkrebsrisiko ein Zusammenhang besteht, müsste sich dieser theoretisch nach Notsituationen (Krieg, Hunger) in einer verminderten Mammakarzinominzidenz erkennen lassen. Tatsächlich konnte für Norwegerinnen (104) und für Mädchen des australischen Bundesstaates Queensland (65) gezeigt werden, dass „Mangelernährung“ in der vulnerablen Phase der Brustentwicklung, also im Adoleszentenalter, mit einer verminderten Mammakarzinominzidenz einhergehen. Dagegen zeigte sich in einer niederländischen Studie (21) mit insgesamt 62 573 Frauen, die in den kritischen Jahren der Wirtschaftskrise (1932 bis 1940), im Krieg (1940 bis 1944) und dem Hungerwinter von 1944/45 im Adoleszentenalter waren, kein signifikanter Zusammenhang zwischen Ernährung und Brustkrebs.

**Phytoöstrogene**

Phytoöstrogene und deren Metabolite wiesen in vitro eine Vielzahl positiver Effekte auf Krebszellen auf (45, 63, 70, 76, 80):

- Antiöstrogene Wirkung durch Blockade der Östrogenrezeptoren,
- Stimulation der SHBG-Synthese (SHBG, sexualhormonbindendes Globulin),
- Stimulation der Ausdifferenzierung von Brustepithelien,
- Hemmung thyrosinspezifischer Proteinkinasen,
- Stimulation der Synthese von inaktiven Östrogenen,
- Hemmung der Aromatase,
- Hemmung der Angiogenese.

ten, dass Frauen, die mehr Olivenöl zu sich nehmen, auch häufiger Salate essen und sich wohl auch sonst gesünder ernähren und verhalten. Polyungesättigte Fettsäuren kommen auch im Fischöl erhöht vor und könnten zum Teil erklären, warum die niedrige Brustkrebsinzidenz in Japan von 1960 bis 1980 um 35,5 Prozent (62) gestiegen ist, während gleichzeitig der traditionell hohe Fischölverbrauch dem westlichen Ernährungsmuster gewichen ist. In zwei großen Studien aus den USA wurden in der Nurses Health Study (NHS) 88 795 Frauen von 1980 beginnend über 14 Jahre (42, 43), und der zweiten, ähnlichen Studie (106) 40 022 Frauen in regelmäßigen Abständen zu ihren Ernährungsgewohnheiten befragt. Im Beobachtungszeitraum traten 2 956 beziehungsweise 996 Mammakarzinome auf. In beiden Studien konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Brustkrebs und früherer Gesamtfettzufuhr, dem Verhältnis gesättigter zu ungesättigten Fettsäuren und der Her-

ne differenzierte Betrachtung für Adoleszenz, Prämenopause und Postmenopause (29).

Das mittlere Menarchealter hat sich in den letzten 100 Jahren von 16 auf 13 Jahre verschoben (75, 99). Ursächlich hierfür ist der gute Ernährungszustand im Kindesalter als Folge einer fettreichen Ernährung mit mangelnder körperlicher Aktivität zu nennen (100). Bei juvenilem Übergewicht kommt es über einen Hyperinsulinismus und verfrühten Östrogenanstieg zu einer frühzeitigen Stimulation der Brustepithelien. Nicht nur unter dem Aspekt der Senkung der Mammakarzinominzidenz scheint deshalb die Vermeidung juvenilen Übergewichts dringend erforderlich.

In der Prämenopause korrelierte Übergewicht nicht mit einem Anstieg des Mammakarzinomrisikos, während steigendes Übergewicht in der Postmenopause das Erkrankungsrisiko signifikant erhöhte (Tabelle 1) (29). Ursache hierfür dürfte der östrogene Stimulus in

**Tabelle 1**  
Bedeutung des Körpergewichts in Abhängigkeit vom Menopausestatus (29)

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Prämenopause		Postmenopause	
	Odds Ratio	95 % CI	Odds Ratio	95 % CI
< 21,7	1		1	
21,7–23,7	0,93	0,7–1,2	1,0	0,8–1,3
23,8–25,7	0,85	0,6–1,1	1,07	0,8–1,4
25,8–28,8	0,89	0,6–1,2	1,21	1,0–1,6
≥ 28,9	0,67	0,5–0,9	1,39	1,1–1,8
		4,29 <sup>1</sup>		10,81 <sup>2</sup>

P für Trends: <sup>1</sup>p < 0,05, <sup>2</sup>p < 0,01; BMI, Bodymass-Index; CI, Konfidenzintervall; keine Daten aus Kindheit und Adoleszenz verfügbar

Isoflavonoide Phytoöstrogene (Genistein, Daidzein, Equol, Desmethylandrolin) sind vorwiegend in Sojaprodukten, und Lignane (makromolekulare wasserunlösliche, nur in Pflanzen vorkommende Naturstoffe, wie zum Beispiel Enterodiol, Enterolacton, Matairesinol) sind in Leinsamen, Vollkornprodukten und verschiedenen Obst- und Gemüsesorten enthalten. Phytoöstrogene werden je nach genetischer Ausstattung der Zelle oder in Anwesenheit von weiteren Faktoren in das Antiöstrogen 2-Hydroxyöstron oder das östrogenwirksame 16- $\alpha$ -Hydroxyöstron metabolisiert. Interessanterweise findet man bei Japanerinnen und Frauen, die vermehrt Broccoli oder anderes Gemüse zu sich nehmen, häufiger erhöhte 2-Hydroxyöstron-Konzentrationen, während bei Brustkrebspatientinnen 16- $\alpha$ -Hydroxyöstron erhöht war.

Nicht zuletzt wegen der geringen Mammakarzinominzidenz in Japan und anderen Staaten mit sojareicher Ernährung wurden Sojaprodukte als echtes Protektivum gegen Brustkrebs angesehen. In einer Fall-Kontrollstudie mit 144 Paaren fand sich eine signifikante Reduktion des Brustkrebsrisikos bei Frauen mit erhöhter urinärer Ausscheidung für den Isoflavon-Metaboliten Equol und den Lignan-Metaboliten Enterolacton. (45). In einer prospektiven Multicenter-Studie mit 34 759 Japanerinnen (55) traten im Beobachtungszeitraum 427 Mammakarzinome auf. Abhängig vom Ausmaß der Sojaaufnahme betrug das relative Risiko für die Erkrankung an einem Mammakarzinom zwischen 0,99 und 1,07 und war nicht signifikant verschieden. Auch nach Berücksichtigung von Alter, BMI, Reproduktion und Alkohol fand sich kein Zusammenhang von Soja und Brustkrebs, während die Inzidenz proportional mit dem Verzehr von getrocknetem Fisch sank. Andererseits ließ sich in einer britischen Studie bei Vegetarierinnen eine fünffach höhere Inzidenz an Hypospadien bei neugeborenen Knaben nachweisen (83). In einer Übersicht (76) zum bisherigen Wissensstand zu Sojaprodukten wird festgestellt, dass die wenigen verfügbaren Daten bisher keine signifikante Abnahme des Brustkrebsrisikos, dafür aber eine Abnahme des Prostatakarzinomrisikos

erkennen lassen. Aufgrund von Rattenmodellen wurde postuliert, dass Genistein die frühzeitige Ausdifferenzierung der sich entwickelnden Brustdrüse fördert, sodass diese später weniger sensibel ist für andere Wachstumsstimuli (63). Dies würde letztlich bedeuten, dass für eine Prävention der Sojaverzehr im Kindes- und Jugendalter entscheidend ist.

Auch wenn die Effekte von Soja auf die Entstehung eines Mammakarzinoms heute widersprüchlich sind, sollte in Kenntnis anderer positiver Wirkungen (Osteoporoseprävention, Lipid-

souri, USA, wurde Serum von 7 224 gesunden Frauen gesammelt (22). Innerhalb von 9,5 Jahren nach Blutentnahme traten 105 Mammakarzinome auf. Gegenüber jeweils zwei vergleichbaren gesunden Frauen ergaben sich für die Serumkonzentrationen von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Carotin,  $\alpha$ -Tokopherol, Retinol und Selen keine Unterschiede, wohingegen sich für andere Vitamin-A-Abkömmlinge höhere Konzentrationen bei Gesunden fanden. Auch in der Women's Health Study mit mehr als 40 000 Teilnehmerinnen (66) war die zweitägige Gabe von 50 mg  $\beta$ -Carotin mit kei-

**Tabelle 2**  
**Mortalitätsrisiko durch strahleninduzierte Mammakarzinome in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Strahlenexposition (82)**

Alter bei Exposition (Jahre)	Risikoeffizient (% Sv)
0–9	1,29
10–19	2,95
20–29	0,52
30–39	0,43
40–49	0,20
50–59	0,06
$\geq 60$	0
Mittelwert	0,7
Sv, Sievert	

stoffwechsel, kognitive Funktionen) zu einer Anreicherung der Nahrung mit Soja-beziehungswise Getreideprodukten sowie Gemüse und Obst geraten werden (12, 33, 81).

**Mikrobestandteile**

Vitamin-A- ( $\alpha$ -,  $\beta$ -Carotin, Retinol) und -E- (Tokopherol) Abkömmlinge sowie Selen gelten aufgrund ihrer antioxidativen Wirkung als bedeutsame freie Radikalfänger. Sie schützen Lipide vor der Peroxidation durch freie Radikale, sind an DNA-Reparaturmechanismen beteiligt, stimulieren das Immunsystem und wirken antikanzerogen. B-Vitamine wirken mit bei der DNA-Synthese, -Reparatur und -Methylierung und sollen ebenfalls protektiv auf die Karzinogenese wirken. Im Zuge einer prospektiven Studie in Mis-

ner signifikanten Verminderung der Inzidenz von Krebs-, Herz-Kreislaufkrankungen, noch mit der Gesamtsterblichkeit verbunden. Die einzige (Neben-)Wirkung war in einer gelblichen Hautverfärbung zu sehen! Veronesi und Mitarbeiter (108) konnten zeigen, dass Fenretinide zur allgemeinen sekundären Prävention bei Frauen mit Mammakarzinom nicht geeignet sind. Derzeit gibt es keine sicheren Beweise für eine präventive Wirkung von Fenretiniden (17).

Für B-Vitamine konnte in einer großen prospektiven Fall-Kontroll-Studie in Maryland, USA, mit 27 075 Teilnehmerinnen, unter denen 195 Mammakarzinome vorkamen, keine protektive Wirkung für Brustkrebs erkannt werden. Bei den Kontrollen fanden sich eher niedrige Werte (115). Protektive Wirkungen von Folsäure wurden aber

bei Frauen mit regelmäßigem Alkoholkonsum und starken Rauchern beobachtet (56).

Selen als freier Radikalfänger ist essenzieller Bestandteil der antioxidativ wirkenden Glutathionperoxidase. Zudem hemmt Selen direkt die Proliferation von epithelialen Zellen durch Matrixdegenerierung, die letztlich in einer Hemmung der Angiogenese, die eine Voraussetzung für Tumorstadium darstellt, sichtbar wird (48). Wie in der Missouri-Studie (22) konnte auch in einer prospektiven finnischen Studie (58) mit 39 268 Männern und Frauen kein Unterschied zwischen der Selenkonzentration im Serum von später an Brustkrebs erkrankten Frauen gegenüber Gesunden gefunden werden. Für Männer wurde eine protektive Wirkung von Selen für das Auftreten von Magen- und Lungenkarzinomen postuliert.

Für Vitamine und Spurenelemente konnte in prospektiven Studien bisher kein präventiver Effekt für das Mammakarzinom nachgewiesen werden. Wenn sie einen Effekt haben sollten, dann dürfte dieser nur marginal sein (86).

### Nahrungszubereitung

Nicht nur die Inhaltsstoffe, sondern auch die Zubereitung der Nahrung unterscheidet sich in den verschiedenen Regionen. In der westlichen Welt wird eher gebraten und gegrillt, während in den asiatischen und afrikanischen Ländern überwiegend gedünstet und gekocht wird. Beim Braten steigt die Konzentration von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen deutlich an. So enthalten 200 g Steak 10 µg, 200 g Kochfleisch dagegen nur 0,006 µg Benzopyrene (26). In der Iowa Women's Health Study (118) war das Erkrankungsrisiko für Frauen, die gut durchgegart („well done“) Fleischezubereitungen vorzogen, gegenüber denen von nur halbgaren („rare“) Produkten, signifikant erhöht. Neuere Daten zeigen, dass heterozyklische Amine aus gut durchgegartem Steak das Brustkrebsrisiko nur dann erhöhten, wenn ein genetischer Polymorphismus in Form der „high activity“-N-Acetyltransferase-2 vorlag (20).

### Umwelt

Die Mammakarzinominzidenzen unterscheiden sich weltweit in verschiedenen Regionen um den Faktor 5. Dabei weisen die Industrienationen die höchste Inzidenz auf. Folglich wurden industrielle Umweltverschmutzung und Verkehr als mögliche Ursachen vermutet (13, 19, 61, 85). Es wird postuliert, dass heute noch mehr als die Hälfte aller Mammakarzinome durch unbekannte Umweltfaktoren verursacht wird (51, 68).

### Strahlung

Übereinstimmend wurde eine erhöhte Brustkrebsrate bei Überlebenden des Atombombenabwurfs in Japan sowie nach Bestrahlung der Brustdrüse im Zusammenhang mit Tuberkulose, Mastitis, Hämangiomen und Systemerkrankungen berichtet (49). Je früher die Strahleneinwirkung erfolgt, um so höher ist auch das Risiko für ein strahleninduziertes Mammakarzinom. Die Analyse aller verfügbaren Daten durch das BEIR-Komitee (BEIR, biological effects of ionizing radiation) (Tabelle 2) zeigte eine deutlich altersabhängige Risikoerhöhung (82). Ebenso war das Erkrankungsrisiko bei japanischen Frauen unter 20 Jahren, die eine Atombombenexplosion überlebt hatten, hoch, während es bei über 40-jährigen Frauen relativ gering ausfiel (103). Die Anwendung von Röntgenstrahlen zu medizinischen Zwecken soll zu einer Zunahme der Mammakarzinomrate führen, die deutlich unter einem Prozent liegt (28). Insbesondere beim Mammographie-Screening wird allzu oft die Strahlenbelastung und das damit verbundene Risiko der Krebsinduktion angeführt. Für eine 40-jährige Frau, die bis zum 70. Lebensjahr zweijährlich eine Mammographie mit jeweils vier Aufnahmen erhält, erhöht sich das statistische Gesamtrisiko, irgendwann im Leben an Brustkrebs zu erkranken, von 12 Prozent auf 12,047 Prozent. Die brustkrebsbedingte Mortalität spricht jedoch mit einem strahleninduzierten Fall auf weit mehr als 100 vermiedene Todesfälle deutlich für die Mammographie (53).

Die Zunahme von Brustkrebs bei Stewardessen soll durch die erhöhte kosmische Strahlung sowie physikalische und

chemische Einflussfaktoren in extremer Flughöhe bedingt sein (7, 90). Bei Stewardessen müssen aber auch weitere Risikofaktoren, wie beispielsweise späte Geburt des ersten Kindes, unregelmäßiger Tag-Nacht-Rhythmus mit verminderten Melatoninwerten und Zyklusstörungen, Dehydratation während des Flugs, beachtet werden. (9, 11, 39, 67).

### Sonneneinstrahlung

Vitamin D wird mit der Nahrung aufgenommen und zu einem großen Teil durch Sonnenlicht in der Haut gebildet. Spezifische Rezeptoren für Vitamin D fanden sich bei 73 Prozent aller Brustkrebszellen. Ihre Aktivierung bewirkte in vitro eine Hemmung der Zellproliferation, der Ausdifferenzierung der Brustepithelien und Apoptoseinduktion (2, 69, 101). Epidemiologische Untersuchungen in den USA (50) und Russland (38) konnten eine geringere Mammakarzinominzidenz und auch bessere Überlebensraten für Frauen aus den sonnenexponierten Landesteilen gegenüber Frauen aus weniger sonnigen Regionen nachweisen. Auch unter Berücksichtigung von Bildung, Menarche- und Menopausenalter, Bodymass-Index, Alkohol und körperlicher Aktivität blieb dieser Unterschied bestehen.

### Elektromagnetische Felder

Einzelbeobachtungen und epidemiologische Untersuchungen mit meist kleinen Fallzahlen im Bereich von Hochspannungsleitungen, Sendemasten, Kraftwerken oder Mobiltelefonen hatten einen Zusammenhang von Brustkrebs und elektromagnetischen Feldern vermuten lassen. In mehreren aktuellen Übersichtsarbeiten (14, 16, 32, 117) beziehungsweise Metaanalysen (27) zu dieser Thematik konnten jedoch keine eindeutigen Zusammenhänge gefunden werden.

### Umweltverschmutzungen

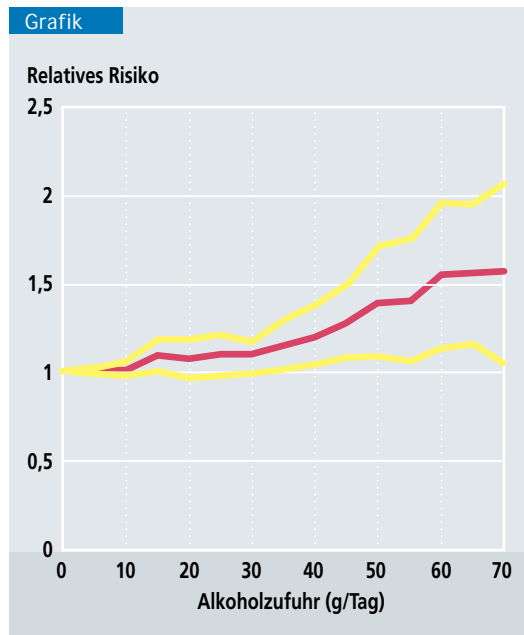
Auch zwischen der beruflichen Exposition gegenüber möglichen Noxen wie beispielsweise Chemikalien, Gasen und Dämpfen (8, 13, 16, 18, 40, 49) konnte für Frauen kein erhöhtes Brustkrebsrisiko nachgewiesen werden. Frauen mit

einer bereits bestehenden genetischen Veränderung (zum Beispiel p53-Mutation, LOH) oder genetischen Polymorphismen sollen auf Umwelttoxinen empfindlicher reagieren (20, 111). Weiterhin kann in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Einwirkens (zum Beispiel Co-Faktoren, menstrueller Zyklus, Erstgravidität, Dauer der Exposition) ein unterschiedlicher Effekt resultieren.

Organische Chlorkohlenwasserstoffe wie Dichlordichlorphenylethylen (DDE; Hauptmetabolit des bis 1972 verwendeten Pestizids DDT) und verschiedene polychlorierte Biphenyle (PCB) waren Bestandteil verschiedener Insektizide und Pestizide beziehungsweise werden in der chemischen Industrie verwendet. Diese auch als „Umweltöstrogene“ bezeichneten Stoffe wirken im Tiermodell karzinogen. Wegen fehlender Metabolisierung und guter Fettlöslichkeit werden sie praktisch nicht eliminiert und die zirkulierende DDE-Konzentration hängt vom Gesamtkörperfett (BMI) ab (95). In retrospektiven Untersuchungen wurden DDE und PCB bei Patientinnen mit Mammakarzinom erhöht gefunden (18). In der prospektiven San Francisco Bay Area-Studie (60) wurden in den 60er-Jahren Blutproben von 47 629 weißen, 8 123 schwarzen und 2 288 asiatischen gesunden Frauen genommen. 1991 wurden in jeder ethnischen Gruppe 50 randomisierten Brustkrebspatientinnen jeweils 150 gesunde Kontrollen gegenüber gestellt. Die Serumkonzentrationen der Kontrollen und Brustkrebspatientinnen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der DDE- und PCB-Konzentrationen. Interessanterweise wiesen gesunde weiße Frauen niedrigere Werte als schwarze oder asiatische Frauen auf. In einer ähnlichen Untersuchung (44) unter Einbeziehung von 32 826 Frauen der NHS konnte zwischen 240 Brustkrebspatientinnen und einer gleichen Anzahl von Kontrollen kein Unterschied in den DDE- und PCB-Serumwerten gefunden werden. In der New York-Studie (112) mit 14 290 Frauen unterschieden sich die mittleren DDE-Serumwerte von 58 Brustkrebspatientinnen signifikant von den Werten der 171 Kontrollen, nicht jedoch die PCB-Konzentrationen.

## Lebensstil

Den Änderungen im Lebensstil der modernen Industriegesellschaften wird bei der Brustkrebsentstehung große Bedeutung beigemessen. Mit der Industrialisierung, die unter anderem mit einem veränderten Reproduktionsverhalten, Änderungen der Nahrungszusammensetzung, dem Konsum von Genussmitteln oder Hormonanwendungen einhergeht, war weltweit ein kontinuierlicher Anstieg der Mammakarzinominzidenzen offensichtlich. In den USA beispielsweise stieg die jährliche Inzidenz in dem Zeitraum von 1940 bis 1980 um ein Prozent und von 1980 bis 1987 sogar um vier Prozent (36). In Japan von 1960 bis 1980 nahm die Mammakarzinominzidenz um 35,5 Prozent zu (62) und in Singapore in den letzten 25 Jahren um jährlich drei Prozent (96).



Zusammenhang von täglicher Alkoholaufnahme und Brustkrebsrisiko (98). RR +/- 95 Prozent Konfidenzintervall.

Aber auch in Europa (41) und Deutschland (91) war ein Anstieg nachweisbar.

In diesem Zusammenhang werden immer wieder die Inzidenzanstiege bei Japanerinnen, die in die USA emigriert sind, angeführt. Nahm man früher eine Angleichung der Inzidenz nach drei Generationen an, so zeigen neuere Daten (119), dass sich die Inzidenz bereits zehn Jahre nach Einwanderung um 80

Prozent erhöht hat und dass die in den USA geborenen Nachkommen von asiatischen Einwanderern die gleiche Inzidenz aufweisen wie weiße US-Amerikanerinnen. Dies lässt auf eine größere Bedeutung von Umweltfaktoren als von genetischen Faktoren bei der Krankheitsentstehung schließen.

## Alkoholkonsum

Moderater, aber regelmäßiger Alkoholkonsum gehört in vielen Industrieländern zum normalen Lebensstandard. Zunehmend mehrten sich Berichte, wonach mäßiger Alkoholgenuss sogar einen protektiven Einfluss auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen haben soll. Ethanol selbst ist kein Karzinogen, wird aber in potenziell karzinogene Metabolite wie zum Beispiel Acetaldehyd umgewandelt. Alkohol bedeutet für die

Leber oxidativen Stress, so dass durch Enzyminduktionen andere karzinogene Substanzen entstehen oder aber nicht metabolisiert werden können. Alkohol erhöht die Zellmembranpermeabilität, so dass Karzinogene leichter in die Zelle gelangen können, steigert im Tiermodell die Proliferation der Brustepithelien und erhöht die Östrogenkonzentrationen im Serum (59). Ein möglicher Zusammenhang zum Brustkrebs wäre interessant, weil man diese Noxe leicht meiden könnte. In der bisher größten Fall-Kontrollstudie (31) mit 2 569 Brustkrebspatientinnen und 2 588 Kontrollen wurde eine deutliche Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Bei einer (Schwellen-)Dosis von 27 g Alkohol/Tag (entspricht etwa zwei Drinks) war das Risiko

gegenüber abstinent lebenden Frauen bereits um 40 Prozent erhöht. Allerdings korrelierten Dosis und Dauer des Alkoholkonsums nur bei prämenopausalen Frauen (relatives Risiko: 1,80), nicht jedoch bei postmenopausalen Frauen mit einer signifikanten Risikoerhöhung. In einer Metaanalyse (98) von sechs Studien mit 322 647 Frauen (darunter 4 335 Mammakarzinome)

zeigte sich zwischen dem Brustkrebsrisiko und regelmäßiger Alkoholaufnahme ein linearer Zusammenhang (*Grafik*). Danach würde auch nicht eine „erlaubte Alkoholmenge“ von 20 bis 30 g reinem Alkohol/Tag, wie von einigen Autoren angegeben, existieren. Im Gegensatz hierzu fand sich in neueren und großen Untersuchungen aus den USA nur ein geringer Anteil alkoholinduzierter Mammakarzinome (57, 73, 105) oder aber eine signifikante Risikosteigerung erst bei hohen Alkoholmengen (mehr als 50 g/Tag) (93). Auch ein vermuteter Zusammenhang zwischen erhöhtem Brustkrebsrisiko und Missbrauch von Alkohol im Jugendalter bestätigte sich in einer Fall-Kontrollstudie nicht (73).

Individuelle Unterschiede in der Alkoholwirkung auf Brustepithelien könnten durch genetische Polymorphismen bedingt sein. So fanden sich bei prämenopausalen Brustkrebspatientinnen gegenüber gesunden Kontrollen signifikant häufiger Genverluste für die bei der Alkoholmetabolisierung wichtigen Glutathion-S-Transferasen M1 und T1 (84).

## Rauchen

Über einen Zusammenhang zwischen Brustkrebs und Rauchen finden sich konträre Studienergebnisse. In Schweden ließ sich zwischen 1960 und 1994 parallel mit der Zunahme von Lungenkrebs in der weiblichen Bevölkerung auch eine lineare Zunahme an Brustkrebs, besonders bei prämenopausalen Frauen, nachweisen (71). Die karzinogene Wirkung des Rauchens wird durch die im Tabak vorhandenen aromatischen Kohlenwasserstoffe erklärt, wobei auch hier ein Polymorphismus des N-Acetyltransferase-2-Enzyms bedeutsam sein könnte (111). Während sich in weiteren Studien (64, 73) eine Risikoerhöhung für Raucherinnen nachweisen ließ, fand sich in anderen Studien sogar ein vermindertes Risiko (35, 37). Die Risikoverminderung wurde auf die antiöstrogene Wirkung des Rauchens zurückgeführt. Passives Rauchen führte in einer prospektiven US-amerikanischen Studie (110) mit 146 488 Nichtraucherinnen und einem Follow-up von zwölf Jahren zu keiner signifikanten Risikoerhöhung, während in einer

kanadischen Fall-Kontrollstudie (52) mit 2 317 Brustkrebspatientinnen für prämenopausale Frauen und aktives oder passives Rauchen eine signifikante Risikoerhöhung belegt wurde.

## Einnahme von Hormonen

Die Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva war unabhängig vom Alter zum Zeitpunkt des Einnahmebeginns und von der Dauer der Anwendung ohne nachweisbaren Effekt auf das Mammakarzinomrisiko (72). Lediglich für negroide US-Amerikanerinnen fand sich für unter 18-Jährige eine signifikante Risikoerhöhung.

In einer aktuellen Übersicht (10) zum Mammakarzinomrisiko unter be-

### Textkasten 2

#### Brustkrebsprävention

- Prävention beginnt im Kindesalter
- Mehrmals Gemüse und Obst pro Tag
- Reichlich Ballaststoffe (zum Beispiel Körnerfrüchte, Soja)
- Ideales Körpergewicht halten (BMI: 20 bis 25)
- Vermeidung von tierischen Fetten, besser ungesättigte pflanzliche Fette oder Fischöl
- Rotes Fleisch nur in Maßen und geeigneter Zubereitung (nicht mehr als 140 g/Tag)
- Keine Zusätze von Vitaminen oder Spurenelementen (beispielsweise Tabletten)
- Ausreichend körperliche Aktivität
- Kein Alkohol oder zumindest in Maßen (zwei Drinks/Tag)

ziehungsweise nach Hormonersatztherapie (HRT) führt diese in den ersten fünf Jahren zu keiner signifikanten Erhöhung des relativen Risikos (RR 1,23 gegenüber RR bei HRT unter fünf Jahren von 1,0), während eine längere Einnahmedauer mit einem moderaten Anstieg des Risikos (bei fünf bis zehn Jahren 1,31 bis 1,45; bei mehr als zehn Jahren 1,24 bis 1,56) einherging, wobei sich das Risiko vier bis fünf Jahre nach Absetzen der HRT wieder normalisierte. Die Mammakarzinom-bedingte wie auch die Gesamt mortalität war aber wiederum geringer als bei Frauen ohne HRT. Es ist anzunehmen, dass unter der HRT vorzugsweise hormonsensitive Tumoren auftreten. Auch ist bis jetzt unklar, ob – wie vermutet – ein Gestag-

genzusatz zu den Östrogenen das Mammakarzinomrisiko vermindert. In neueren Untersuchungen (94, 106) bedingte der Gestagenzusatz eine Risikoerhöhung gegenüber der alleinigen Östrogengabe.

## Sozioökonomischer Status

Töchter aus Familien mit niedrigem Einkommen waren 1950 in Queensland, Australien, kleiner und leichter als Töchter aus Familien mit mittlerem oder hohem Einkommen. 35 Jahre später waren bei den Mädchen aus den einkommensschwächeren Schichten signifikant weniger Krebserkrankungen (17/100 000) aufgetreten als bei den finanziell besser gestellten Töchtern (20/100 000) (65). Neben Unterschieden in der Nahrungszufuhr selbst müssen aber eine Vielzahl weiterer Faktoren angeführt werden. So ist die Brustkrebsinzidenz bei Städterinnen höher als bei auf dem Lande lebenden Frauen (5, 113), wobei diese Unterschiede am ehesten durch Unterschiede in der Bildung, dem Alter bei Erstgeburt, der ethnischen Gruppenzugehörigkeit und anderen Risikofaktoren bedingt sein dürften (23, 88, 97).

## Reproduktion

Aufgrund der Hormonabhängigkeit von Mammakarzinomen wurde immer wieder nach einer Verbindung zwischen hormonalen Veränderungen und der Mammakarzinomentstehung geforscht. Untersuchungen über mögliche Zusammenhänge von intrauterinem Milieu und dem späteren Auftreten eines Mammakarzinoms haben zu konträren Ergebnissen geführt. Frühgeburtlichkeit (vor der 33. Schwangerschaftswoche), Neugeborenenikterus und Zwillingsschwangerschaft erhöhen anscheinend das Risiko für das spätere Auftreten eines Mammakarzinoms (15, 25). Frauen, die selbst eine Präeklampsie in der Schwangerschaft hatten oder aber als Kinder solcher Mütter geboren wurden, haben wahrscheinlich ein verringertes Mammakarzinomrisiko (25, 46). Die Risikoabnahme wird durch die bei der Präeklampsie häufig verringerten Konzentrationen von Östrogenen, IGF-1 und erhöhter Konzentration unter anderem von Progesteron, Androgenen, Cortisol

Referiert

## Muttermilchernährung bei Frühgeborenen

Frühgeborene Kinder, die mit Muttermilch ernährt wurden, zeigten im Alter von 13 bis 16 Jahren niedrigere mittlere Blutdruckwerte als Kinder, die industriell hergestellte Milch erhielten.

Bis zum vollendeten ersten Lebensjahr scheint die Ernährung eine wesentliche Rolle für die spätere Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen zu spielen – eine zuverlässige randomisierte Untersuchung der unterschiedlichen Ernährungsmöglichkeiten ist jedoch unter den heutigen Bedingungen kaum mehr durchführbar.

Zwei schon 1982 begonnene Studien erlaubten es englischen Wissenschaftlern, die möglichen Zusammenhänge zwischen der Ernährung von Frühgeborenen und deren Auswirkung auf den Blutdruck im späteren Leben zu untersuchen. Dank anonymen „Muttermilch-Banken“ konnte in einer Studie Muttermilchernährung einer speziellen Frühgeborenenmilch und in der anderen Studie die Frühgeborenenmilch einer Standardmilch gegenübergestellt werden. Die Ernährung mit Muttermilch allein, aber auch das Zufüttern von Muttermilch zur industriell hergestellten Formulaernährung, war, verglichen mit der Frühgeborenenmilch, mit einem niedrigeren mittleren Blutdruck (im Mittel 81,9 mm Hg [SD 7,8] gegenüber 86,1 mm Hg [SD 6,5]) bei den 13- bis 16-jährigen Kindern verbunden. Da die beobachtete Senkung des mittleren Blutdrucks unabhängig von dem jeweiligen Energie- und Kochsalzgehalt der Vergleichsmilch-Produkte war, sehen die Autoren ihre Vermutung bestätigt, dass bisher noch nicht identifizierbare muttermilchspezifische Faktoren diesen potenziell protektiven Effekt verursachen. goa

Singhal A et al.: Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomized trials. *Lancet* 2001; 357: 413–419.

Atul Singhal, Medical Research Council Childhood Nutrition Research Centre, Institute of Child Health, London, England.

und Insulin erklärt. In einer kritischen Analyse (87) der Studien zur Reproduktion fand sich ein signifikant erhöhtes Mammakarzinomrisiko für Zwillinge beziehungsweise Kinder mit hohem Geburtsgewicht (mehr als 4 000 g gegenüber 2 500 bis 2 999 g) und ein um 20 bis 35 Prozent vermindertes Erkrankungsrisiko für Kinder, die gestillt wurden. Vermutete Zusammenhänge mit der Neugeborenenlänge, dem Plazentagewicht und der Tragzeit konnten nicht bestätigt werden. „Jugendlichem“ Alter bei der ersten ausgetragenen Schwangerschaft und Stillen wurden eine protektive Wirkung zuerkannt. In einer Fall-Kontrollstudie aus North Carolina, USA, (72) fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Abort oder ausgetragener Schwangerschaft. Stillen war nur dann mit einer signifikanten Risikoverminderung verbunden, wenn vor dem 20. Lebensjahr gestillt worden war.

Titus-Ernsthoff et al. (102) untersuchten in einer großen Fall-Kontrollstudie gestillte Frauen von Müttern, die später ein Mammakarzinom entwickelten. Es konnte kein erhöhtes Risiko für Töchter von später an Brustkrebs erkrankten Frauen gefunden werden.

### Bewegung

Eine retrospektive Befragung von 1 945 sportlich aktiven und 1 995 inaktiven College-Studentinnen ergab nach durchschnittlich 16 Jahren eine Abnahme des Brustkrebsrisikos um 40 Prozent für die Sportlerinnen. Dabei war die Risikoreduktion mit 80 Prozent bis zum 45. Lebensjahr gravierend und in der Postmenopause noch nachweisbar (116). In der Nurses Health Study konnte bei Frauen zwischen 30 und 35 Jahren ein Effekt der sportlichen Betätigung nachgewiesen werden, jedoch war dieser Effekt erst nach mehr als sechs Wochenstunden mit mäßiger Intensität signifikant (92). Die Ergebnisse der Iowa Women's Health Studie (78) mit 37 105 postmenopausalen Frauen zeigten, dass körperliche Aktivität in der Postmenopause das Brustkrebsrisiko nicht verändert. Die sportliche Aktivität darf jedoch nicht isoliert betrachtet werden. Schlanke, sportlich aktive Frauen wiesen ein geringeres Brustkrebsrisiko (RR = 0,57) gegen-

über dicken, sportlich aktiven (RR = 0,92) und sportlich inaktiven Frauen (RR = 1,0) auf. Dies lässt auf weitere Risikofaktoren schließen (107).

### Stress

Prospektive Untersuchungen bei 26 936 postmenopausalen Frauen aus der Nurses Health Study (1) und auch die Ergebnisse einer großen multizentrischen Fall-Kontrollstudie aus England (89) ließen keinen Zusammenhang von beruflicher Belastung oder einschneidenden Erlebnissen (Krankheit, Scheidung, Arbeitsplatzverlust) und der Brustkrebsinzidenz erkennen.

### Möglichkeiten der Brustkrebsprävention

Brustkrebserkrankungen können auch durch Umweltfaktoren ausgelöst werden. Dabei ist von einem multifaktoriellen Geschehen auszugehen, in dem der isolierte Einzelfaktor nur eine geringe Bedeutung hat. Es scheint auch fraglich, einen einzelnen Nahrungsbestandteil mit der Entstehung oder Prävention von Brustkrebs in Verbindung bringen zu wollen. Epidemiologische Studien beinhalten selbst bei noch so guter Anlage eine Vielzahl von Bias, die Einfluss auf das Studienergebnis haben. So werden Frauen mit einem „normalen“ Körpergewicht sich insgesamt gesünder ernähren, eher körperlich aktiv sein, Genussmittel meiden und auch sonst mehr auf ihre Gesundheit und Umgebung achten als Übergewichtige. Eine gesunde Lebensweise, die neben abwechslungsreicher Ernährung auch körperliche Aktivität, den Verzicht auf Genussmittel und eine „saubere“ Umwelt beinhaltet, ist vom Kindesalter an ratsam (*Textkasten 2*).

■ Zitierweise dieses Beitrags:  
Dt Ärztebl 2001; 98: A 1612–1619 [Heft 24]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das über den Sonderdruck beim Verfasser und über das Internet ([www.aerzteblatt.de](http://www.aerzteblatt.de)) erhältlich ist.

Anschrift des Verfassers:  
**Prof. Dr. med. Bernd Gerber**  
Universitäts-Frauenklinik Rostock  
Doberaner Straße, 18055 Rostock  
E-Mail: [bernd.gerber@med.uni-rostock.de](mailto:bernd.gerber@med.uni-rostock.de)