

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Fakultät Life Sciences
Studiengang Ökotröphologie

Potentielle therapeutische Effekte von Leinsamen und Leinöl
in der Krebsprävention und -therapie
Bachelorarbeit

Tag der Abgabe: 13.09.2017

Vorgelegt von: Franka Otte

Betreuende Prüferin: Prof. Dr. Silya Nannen-Ottens

Zweite Prüferin: Prof. Dr. Christine Behr-Völtzer

Inhaltsverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis	IV
II. Abbildungsverzeichnis	V
III. Tabellenverzeichnis	V
1. Einleitung	1
2. Theoretischer Hintergrund	3
2.1 Leinsamen	3
2.1.1 Eigenschaften	3
2.1.2 Zusammensetzung	3
2.1.2.1 Lipide	4
2.1.2.2 Proteine	4
2.1.2.3 Kohlenhydrate und Ballaststoffe	6
2.1.2.4 Vitamine und Mineralstoffe	6
2.1.2.5 Sekundäre Pflanzenstoffe	7
2.1.3 Unterschiede zwischen goldenen und braunen Leinsamen	9
2.2 Leinöl	10
2.2.1 Eigenschaften	10
2.2.2 Zusammensetzung	11
3. Methodik	13
3.1 systematische Literaturrecherche	13
3.2 Bewertung der Studien anhand von Evidenzklassen	14
4. Ergebnisse	15
4.1 Brustkrebs	15
4.1.1 Leinsamen	15
4.1.2 Lignane	22
4.1.3 Alpha-Linolensäure	30
4.2 Prostatakrebs	32
4.2.1 Lignane	32
4.2.2 Alpha-Linolensäure	39

4.3 Darmkrebs	43
4.3.1 Lignane	43
4.3.2 Alpha-Linolensäure	45
5. Diskussion	48
6. Fazit	55
Zusammenfassung	56
Abstract	57
Literaturverzeichnis	58
Anhang	68
Eidesstattliche Erklärung	85

I. Abkürzungsverzeichnis

ALA	Alpha-Linolensäure
BKR	Brustkrebsrisiko
BMI	Body Mass Index
CI	Confidence Interval
CVD	Cardiovascular Disease
DHA	Docosahexaensäure
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DKR	Darmkrebsrisiko
ED	Enterodiol
EL	Enterolacton
EPA	Eicosapentaensäure
ER	Estrogen Receptor
FAO	Food and Agricultural Organization of the United Nations
FFQ	Food Frequency Questionnaire
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1
IGFBP-3	Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3
LA	Linolensäure
LAR	Lariciresinol
MAT	Matairesinol
NFkB	Nuclear Factor kappa B
NR	Not Reported
OR	Odds Ratio
PINO	Pinoresinol
PKR	Prostatakrebsrisiko
PR	Progesteron Receptor
PSA	Prostate Specific Antigen
RCT	Randomized Controlled Trial
RE	Risk Estimate
RR	Relative Risk
SECO	Secoisolariciresinol
SDG	Secoisolariciresinol-Diglukosid
SHBG	Sexualhormon- bindendes Globulin
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organisation

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Metabolismus von Lignanenen aus Leinsamen durch die Darmflora.....	8
Abbildung 2: Leinsamen mit unterschiedlicher Farbgebung.....	10
Abbildung 3: Evidenzklassen.....	14

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Aminosäuregehalt in Leinsamen und Soja.....	5
Tabelle 2: Vitamin- und Mineralstoffgehalt in Leinsamen	7
Tabelle 3: Fettsäurezusammensetzung von Leinöl.....	11
Tabelle 4: Übersicht der Studien zum Einfluss von Leinsamen auf Brustkrebs.....	18
Tabelle 5: Übersicht der Studien zum Einfluss von Lignanenen auf Brustkrebs.....	27
Tabelle 6: Übersicht der Studien zum Einfluss der ALA auf Brustkrebs	31
Tabelle 7: Übersicht der Studien zum Einfluss von Lignanenen auf Prostatakrebs	36
Tabelle 8: Übersicht der Studien zum Effekt der ALA auf Prostatakrebs	40
Tabelle 9: Übersicht der Studien zum Effekt von Lignanenen auf Darmkrebs	44
Tabelle 10: Übersicht der Studien zum Effekt der ALA auf Darmkrebs	46

1. Einleitung

„Eure Nahrungsmittel sollen eure Heilmittel und eure Heilmittel sollen eure Nahrungsmittel sein.“ Ein Zitat von Hippokrates, der als griechischer Ur-Arzt und Begründer der Medizin als Wissenschaft bekannt ist (Hippokrates, 2013, S. 53).

Schon Hippokrates erkannte, dass die Ernährung ein wichtiger Bestandteil eines gesunden Lebens darstellt und als Heilmittel für die Behandlung einer Vielzahl von Krankheiten verwendet werden kann.

Das heutige Interesse die Ernährung nicht nur als präventive Maßnahme zur Vermeidung von Krankheiten anzusehen, sondern gezielt zur Therapie anzuwenden, wird durch das Zitat von Hippokrates unterstützt. Die moderne Chemie und Pharmazie hatte die Nahrungsmittel als Heilmittel für längere Zeit verdrängt. Erst in den letzten Jahrzehnten ist das Interesse für diesen Bereich der Nahrungsmittel zurückgekehrt.

Durch diesen Wandel ist auch das Interesse an pflanzlichen Lebensmitteln, wie den Leinsamen und dem Leinöl stetig gewachsen. Die Samen der blau blühenden Pflanze rückten immer weiter in den Fokus der Ernährungs- und Krankheitsforschung.

Lein begleitet den Menschen schon seit über 10.000 Jahren. Als Nutzpflanze wird Lein seit 8.000 Jahren kultiviert und gehört damit zu den ältesten Kulturpflanzen der Welt (Vaisey-Genser, Morris, 2003, S. 4). Der lateinische Name lautet „*Linum usitatissimum*“ und bedeutet „äußerst nützlich“. Das wird auch schnell durch die unterschiedlichen Anwendungsbereiche des Leins ersichtlich. Die gesamte Pflanze ist nützlich. Aus dem Stängel werden Fasern für die Leinherstellung gewonnen und die Samen dienen als Nahrungs- und Futtermittel (Vaisey-Genser, Morris, 2003, S. 6-7). Weitere Anwendungsgebiete des Leinöls liegen unter anderem im technischen Bereich als Linoleum oder Leinölfarben (Singh et al., 2011, S. 210; Rimbach et al., 2010, S. 175).

Das wichtigste Anbauland mit dem höchsten Ertrag ist Kanada gefolgt von Kasachstan, China, Russland, USA, Indien und Äthiopien (Goyal et al., 2014, S. 1634; FAO, 2017). Der Lein wird auch Flachs genannt. Die Begriffe können synonym verwendet werden, wobei das Wort „Flachs“ die Faserpflanze und „Lein“ die Ölpflanze beschreibt. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich ausschließlich mit der Ölpflanze.

Leinsamen sind eine reichhaltige Quelle für die essentielle Omega-3 Fettsäure Alpha-Linolensäure, unlösliche und lösliche Ballaststoffe sowie die Lignane, die zu den sekundären Pflanzenstoffen gehören. Diesen Inhaltsstoffen werden besondere gesundheitsfördernde Eigenschaften zugeschrieben. Sie werden in Verbindung gebracht mit der Reduktion einiger risikoreicher Volkskrankheiten, wie Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD), Arteriosklerose und Krebs (Goyal et al., 2014, S. 1647). Ein wachsendes

Interesse besteht insbesondere in der Krebsforschung. 2012 lag die Krebsinzidenz bei 14 Millionen Menschen und 8,2 Millionen Todesfällen (Stewart, Wild 2014, S. 54). In Deutschland erkrankten 2013 ca. 380.000 Menschen neu an Krebs und insgesamt starben 120.000 Menschen (Robert Koch-Institut, 2016, S. 22). Die Tendenz für die kommenden Jahre ist steigend. Die WHO geht davon aus, dass 2030 jährlich 20 Millionen Menschen weltweit neu an Krebs erkranken werden (Stewart, Wild, 2014, S.54). Vor diesem Hintergrund bietet die Anpassung der eigenen Ernährung eine Möglichkeit der steigenden Tendenz einer Krebserkrankung entgegenzuwirken. Auf dieser Grundlage ergaben sich folgende Fragstellungen: Sind Leinsamen oder Leinöl geeignete Lebensmittel, die in der Krebsprävention genutzt werden können? Zeigt die Aufnahme von Leinsamen oder Leinöl eine heilende Wirkung gegen Krebs?

Das Ziel dieser Arbeit ist es anhand einer systematischen Literaturrecherche darzustellen, ob Leinsamen bzw. Leinöl und deren Bestandteile therapeutische Effekte in der Krebsprävention und -therapie besitzen.

Um einen allgemeinen Überblick über die Inhaltsstoffe in Leinsamen und Leinöl zu bekommen, werden im ersten Kapitel die Eigenschaften und die enthaltenen Nährstoffe sowohl in Leinsamen als auch in Leinöl beschrieben. Im anschließenden Methodenteil erfolgt die Darstellung der angewandten systematischen Literaturrecherche. Die Recherche wurde anhand von Kriterien der evidenzbasierten Medizin und mittels der Suchmaschinen PubMed, ScienceDirect und Cochrane Library durchgeführt. Insgesamt wurden 58 Studien ausgewählt, deren Ergebnisse im darauf folgenden Kapitel dargestellt werden. Abgeschlossen wird diese Arbeit mit einer Diskussion und einem Fazit, das die gewonnenen Erkenntnisse zusammenfasst.

Abgrenzend sei zu erwähnen, dass sich diese Arbeit auf die Inhaltsstoffe der Leinsamen und des Leinöls beschränkt. Eine Darstellung und Erläuterung der Krebspathologie wurde nicht vorgenommen, um den Rahmen dieser Bachelorarbeit einzuhalten.

2. Theoretischer Hintergrund

Nachdem in Kapitel 1 der Aufbau und die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit dargestellt wurden, folgt in Kapitel 2 eine allgemeine Übersicht über die Zusammensetzung der Leinsamen und des Leinöls. Dabei wird auf diejenigen Nährstoffe detaillierter eingegangen, die mit den gesundheitsförderlichen Effekten in Verbindung gebracht werden.

2.1 Leinsamen

2.1.1 Eigenschaften

Die Leinpflanze besteht zu 25 % aus Leinsamen und 75 % aus Stängel und Blättern (Goyal et al., 2014, S. 1634). Die reife Frucht der Leinpflanze ist eine Samenkapsel mit fünf Kammern, die jeweils zwei Samen enthält. Es befinden sich jedoch lediglich durchschnittlich 6-8 Samen in der reifen Kapsel. Die Leinsamen haben eine rote bis dunkelbraune oder hellgelbe Farbe. Sie ist abhängig vom Farbstoffanteil in der äußeren Schale des Samens. Bei braunen Leinsamen ist der Farbstoffanteil höher als bei gelben Leinsamen. Die Farbe kann leicht durch einfache Pflanzenzüchtungsmethoden modifiziert werden (Morris, 2007, S. 9-10; Ganorkar, Jain, 2013, S. 521).

Der Samen ist klein und flach mit einer ovalen Form, die zu einem Ende spitz zusammenläuft. Er besitzt zudem eine glatte und glänzende Oberfläche (Marambe, Wanasundara, 2017, S. 133; Vergehese, Boateng, Walker, 2011, S. 489). Die Textur von Leinsamen ist knackig sowie zäh mit nussigem Geschmack (Ganorkar, Jain, 2013, S. 520). Leinsamen werden in unterschiedlichen Verarbeitungsformen im Handel angeboten. Als ganze, geschrotete oder gemahlene Leinsamen (Mehl) sowie als Leinöl (Marambe, Wanasundara, 2017, S. 134; Goyal et al., 2014, S. 1634).

2.1.2 Zusammensetzung

Die Zusammensetzung der Inhaltsstoffe in Leinsamen kann variieren und ist abhängig von der Sorte, den Wachstumsbedingungen, den Umweltbedingungen, der Verarbeitung der Samen und der Analysemethode (Morris, 2007, S. 10; Bhatt, 1995, S. 29; Ganorkar, Jain, 2013, S. 520).

Leinsamen haben einen besonders hohen Anteil an Fetten, Proteinen und Ballaststoffen. Nach der Auswertung unterschiedlicher Literatur (siehe Anlage 2) wurde deutlich, dass Leinsamen durchschnittlich aus 41 % Fett, 21 % Proteinen und 29 % Kohlenhydraten bestehen, wovon 28 % Ballaststoffe sind. Die restlichen 9 % setzen sich aus Wasser, Mineralstoffen, Vitaminen und sekundären Pflanzenstoffen zusammen.

2.1.2.1 Lipide

Fette bestehen aus Triglyzeriden, freien Fettsäuren, Phosphoglyzeriden, Sphingolipiden, Terpenen sowie Steroiden. Mit 98 % bilden Triglyzeride, ein Ester aus Glycerin und drei Fettsäuren, den höchsten Anteil in den meisten natürlichen Fetten. Die Fettsäuren besitzen unterschiedliche physikalische und biochemische Eigenschaften, die abhängig von der Kettenlänge und dem Sättigungsgrad sind.

Der Sättigungsgrad der Fettsäuren ist abhängig von den im Molekül enthaltenen oder nicht enthaltenen Doppelbindungen. Fettsäuren ohne Doppelbindung werden als gesättigte Fettsäuren bezeichnet. Weist das Molekül nur eine Doppelbindung auf, liegt eine einfach ungesättigte Fettsäure vor. Fettsäuren mit einer oder mehreren Doppelbindungen werden als mehrfach ungesättigte Fettsäuren bezeichnet. Letztere werden in Omega-3 und Omega-6 Fettsäuren unterteilt und sind für den Menschen essentiell (Elmadfa, Leitzmann, 2004, S.115-116).

Mit einem Fettanteil von 41 % sind Leinsamen eine reichhaltige Fettquelle, die sich aus 9 % gesättigten, 18 % einfach ungesättigten und 73 % mehrfach ungesättigten Fettsäuren zusammensetzt (Ganorka, Jain, 2013, S. 521).

Leinsamen stellen die wichtigste Quelle für die Omega-3 Fettsäure Alpha-Linolensäure (ALA) dar, die mehr als 50 % der enthaltenen Fettsäuren ausmacht. Andere Pflanzenöle wie Rapsöl und Sojaöl enthalten lediglich 8-10 % ALA (Vergehese, Boateng, Walker, 2011, S. 488).

Auf die weiteren Fettsäuren, die in Leinsamen und Leinöl enthalten sind und deren Wirkungen im menschlichen Körper wird im Kapitel 2.2.2 detaillierter eingegangen.

2.1.2.2 Proteine

Proteine sind hochmolekulare Substanzen, die aus Aminosäuren zusammengesetzt sind (Leitzmann et al., 2005, S. 22).

Der Anteil an Proteinen in Leinsamen variiert zwischen 20-30 % und beinhaltet überwiegend Globuline (bis zu 80 %), Gluteline und Albumine, die als Speicherproteine in Leinsamen agieren. Das Aminosäureprofil in Leinsamen ähnelt dem von Sojabohnen, das als eines der nährstoffreichsten Proteine aus Pflanzen bezeichnet wird (Morris, 2007, S.14). Die Aminosäuren Arginin, Asparaginsäure und Glutaminsäure sind in relativ hohem Anteil in den Leinsamenproteinen enthalten. Lysin, Tryptophan und Methionin agieren als limitierende Aminosäuren und beschränken die biologische Wertigkeit der Proteine für den Menschen. Leinsamen enthalten kein Gluten (Bhatty, 1995, S. 34–35; Ganorkar, Jain, 2013, S. 521; Goyal et al., 2014, S. 1634).

Der Proteingehalt der Samen verringert sich, wenn der Fettanteil steigt. Der Fettanteil kann durch traditionelle Zuchtverfahren sowie durch die geografische Lage beeinflusst werden. Beispielsweise besitzen Leinsamen aus Nordkanada, aufgrund der kalten kanadischen Nächte, einen höheren Fettanteil als Leinsamen aus den USA (Ganorkar, Jain, 2013, S. 520). Der Gehalt an Aminosäuren variiert abhängig von der Sorte, den Umweltbedingungen und den Analysemethoden.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt die Aminosäuregehalte in Leinsamen und Soja unterteilt in essentielle und nicht essentielle Aminosäuren.

Aminosäuren	g/100g Protein		
	Leinsamen		Soja
Essentiell	a)	b)	b)
Histidin	3,1	2,2	2,5
Isoleucin	5,0	4,0	4,7
Leucin	7,1	5,8	7,7
Lysin	4,3	4,0	5,8
Methionin	2,5	1,5	1,2
Phenylalanin	5,3	4,6	5,1
Threonin	5,1	3,6	3,6
Tryptophan	1,7	1,8	NR
Valin	5,6	4,6	5,2
Nicht essentiell	a)	b)	b)
Alanin	5,5	4,4	4,1
Arginin	11,1	9,2	7,3
Asparaginsäure	12,4	9,3	11,7
Cystein	4,3	1,1	1,1
Glutaminsäure	26,4	19,6	18,6
Glycin	7,1	5,8	4,0
Prolin	5,5	3,5	5,2
Serin	5,9	4,5	4,9
Tyrosin	3,1	2,3	3,4

NR, Not reported

Tabelle 1: Aminosäuregehalt in Leinsamen und Soja (Quellen: a) Bhatt, 1995, S. 24 b) Morris, 2007, S. 15

2.1.2.3 Kohlenhydrate und Ballaststoffe

Der Gesamtanteil an Kohlenhydraten liegt durchschnittlich bei 29 g pro 100 g Leinsamen, davon sind 1 g Zucker und Stärke sowie 28 g Ballaststoffe.

Die Ballaststoffe dienen der Pflanze als Strukturmaterial zum Aufbau der Zellwände. Vom Menschen können Ballaststoffe nicht oder nur teilweise im Dickdarm von Darmbakterien abgebaut werden (Leitzmann et al., 2005, S. 26). Unlösliche Ballaststoffe besitzen ein niedriges Wasserbindungsvermögen und können bakteriell kaum abgebaut werden. Im Gegensatz zu den wasserlöslichen Ballaststoffen, die fast vollständig von der Darmflora abgebaut werden (Elmadfa, Leitzmann, 2004, S. 162).

Leinsamen enthalten lösliche und unlösliche Ballaststoffe. Das Verhältnis variiert zwischen 20:80 und 40:60. Cellulose stellt neben Lignin den Hauptanteil der unlöslichen Ballaststoffe dar (Vergehese, Boateng, Walker, 2011, S. 489; Goyal et al., 2014, S. 1634). Die löslichen Ballaststoffe in Leinsamen sind schleimbildende Polysaccharide, die auch als Pflanzengummis bezeichnet werden. Diese Gummis sind Quellstoffe, die in Verbindung mit Wasser eine viskose Masse bilden. Sie sind gute Emulgatoren und Verdickungsmittel, die einen wichtigen Bestandteil in Laxativa¹ darstellen.

Eine Portion von 10 g Leinsamen am Tag, steigern die tägliche Ballaststoffaufnahme von löslichen Ballaststoffen um 1 g und von unlöslichen Ballaststoffen um 3 g. Unlösliche Ballaststoffe unterstützen die Darmentleerung und beugen durch die Erhöhung der Stuhlmasse und die Verringerung der Darmpassagezeit einer Obstipation vor.

Auf der anderen Seite helfen die wasserlöslichen Ballaststoffe bei der Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels und senken den Cholesterinspiegel (Goyal et al., 2014, S. 1634).

2.1.2.4 Vitamine und Mineralstoffe

Der Anteil an wasser- und fettlöslichen Vitaminen in Leinsamen ist sehr gering, wie in der folgenden Tabelle (Tabelle 2) ersichtlich wird.

Hervorzuheben ist lediglich der Anteil an Vitamin E in Form von γ -Tocopherol (Morris, 2007, S. 18). Vitamin E ist ein Antioxidans, dessen Hauptfunktion der Schutz der mehrfach ungesättigten Fettsäuren in den Phosphorlipiden der Zellmembran umfasst (Elmadfa, Leitzmann, 2004, S. 331).

Bei den Mineralstoffen ist der Gehalt an Calcium, Kalium, Magnesium und Phosphor hervorzuheben. Eine Portion von 30 g Leinsamen deckt den täglichen Bedarf des Menschen zwischen 7-30 % für diese Mineralstoffe ab (Goyal et al., 2014, S. 1636).

¹ Abführmittel

Inhaltsstoffe		mg/100g Leinsamen
	Vitamine	
wasserlöslich	Vitamin C	0,50
	Thiamin (Vit. B1)	0,53
	Riboflavin (Vit. B2)	0,23
	Niacin (Vit. B3)	3,21
	Pyridoxin (Vit. B6)	0,61
	Pantothensäure	0,57
	Folsäure (µg/100g)	112,0
	Biotin (µg/100g)	6,0
fettlöslich	Vitamin E (mg/kg in Öl)	
	α- Tocopherol	7,0
	δ - Tocopherol	10,0
	γ – Tocopherol	552,0
	Mineralstoffe	
	Calcium	236,0
	Eisen	5,0
	Kalium	831,0
	Kupfer	1,0
	Magnesium	431,0
	Mangan	3,0
	Natrium	27,0
	Phosphor	622,0
	Zink	4,0

Tabelle 2: Vitamin- und Mineralstoffgehalt in Leinsamen
Quelle: Morris, 2007, S. 18-19

2.1.2.5 Sekundäre Pflanzenstoffe

Sekundäre Pflanzenstoffe zählen zu den bioaktiven Substanzen. Ihnen werden eine wichtige Rolle als gesundheitsfördernde Wirkstoffe zugeschrieben. Sekundäre Pflanzenstoffe dienen der Pflanze als Abwehrstoffe gegen Schädlinge, Krankheiten und als Farbstoff (Elmadfa, Leitzmann, 2004, S. 431-432).

Zu den sekundären Pflanzenstoffen zählen die Phytoöstrogene, die den menschlichen Östrogenen strukturell sehr ähnlich sind, aber eine wesentlich geringere Wirksamkeit besitzen. Die Phytoöstrogene lassen sich in die drei Substanzgruppen, Isoflavone, Coumestane und Lignane, unterteilen (Kasper, Burghardt, 2014, S. 55).

Lignane sind ubiquitär in der Pflanzenwelt vorhanden. Sie sind Bestandteil von Pflanzenzellen und dienen der Pflanze als Ausgangssubstanz für die Synthese von Lignin, das einen wichtigen Bestandteil der Zellwand darstellt (Leitzmann et al., 2005, S. 86).

Leinsamen sind das pflanzliche Lebensmittel mit dem höchsten Anteil an Lignan. Sie beinhalten 75-800-mal mehr Lignane als 66 andere pflanzliche Lebensmittel, was sie zur

aktuell reichhaltigsten Quelle von Lignanen macht (Thompson et al., 1991, S. 46). Die Konzentration ist jedoch abhängig von der Sorte, der Anbauregion und dem Erntejahr (Thompson et al., 1996, S. 357, 363).

Der Lignangehalt in Leinsamen setzt sich zusammen aus Secoisolariciresinol-Diglukosid (SDG) (294-700 mg/100 g), Matairesinol (0,55 mg/100 g), Lariciresinol (3,04 mg/100 g), Pinoresinol (3,32 mg/100 g) (Goyal et al., 2014, S. 1635) und Isolariciresinol und Secoisolariciresinol (SECO) (Morris, 2007, S. 45).

Die Lignane SDG, SECO, Pinoresinol, Lariciresinol und Matairesinol werden durch die Darmflora zu den Säugetierlignanenen Enterodiol und Enterolacton umgewandelt (Goyal et al., 2014, S. 1640; Touré, Xueming, 2010, S. 264). Enterolacton und Enterodiol werden als Säugetierlignane oder Enterolignane bezeichnet, weil sie im menschlichen Gastrointestinaltrakt oder von anderen Säugetieren metabolisiert werden und in Pflanzen nicht vorkommen (Morris, 2007, S. 45).

Die Umwandlung der pflanzlichen Lignane in die Säugetierlignane ist in der folgenden Abbildung 1 vereinfacht dargestellt.

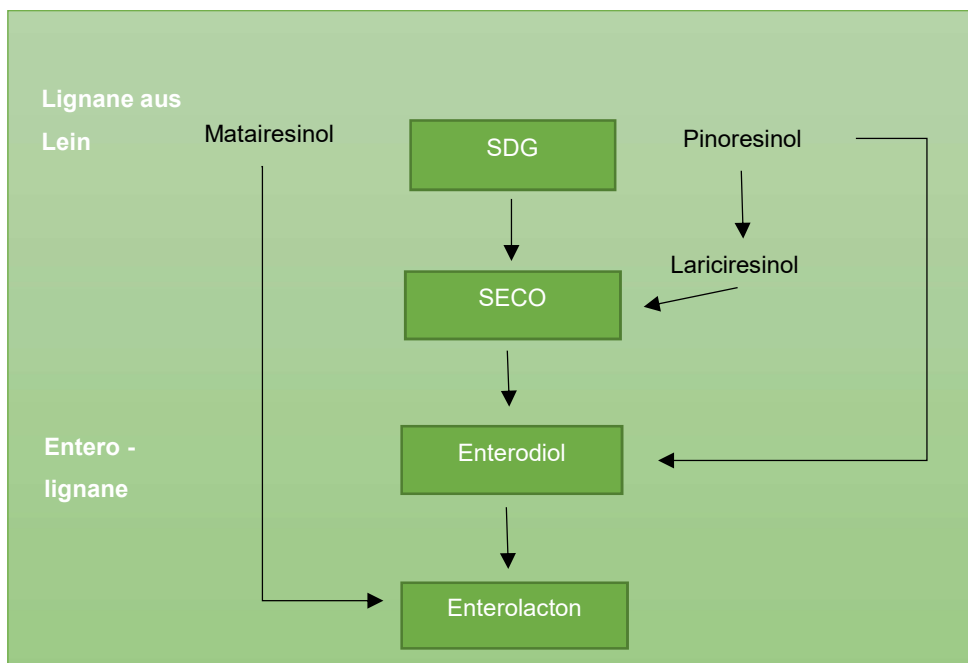


Abbildung 1: Metabolismus von Lignanenen aus Leinsamen durch die Darmflora
Quelle: Morris, 2007, S. 46

Enterolacton und Enterodiol durchlaufen den enterohepatischen Kreislauf, wie die körpereigenen Steroidhormone. Das bedarf der Synthese durch die Darmflora. Die Lignane werden vom Darm absorbiert, zur Leber transportiert und durch die Gallenblase wieder in

den Darm abgesondert. Der wichtigste Ort für die Absorption und den Metabolismus stellt somit der Darm dar (Setchell, 1995, S. 90).

Die Konzentration von Enterodiol und Enterolacton im Blut, Stuhl und Urin ist abhängig vom Anteil der Lignane, die durch die Nahrung aufgenommen wurden. Beinhaltet die aufgenommene Mahlzeit eine hohe Konzentration an pflanzlichen Lignanen, weisen die Exkremente ebenfalls eine hohe Konzentration an Enterolignanen auf (Morris, 2007, S. 46; Westcott, Muir, 2003b, S. 402).

Die strukturelle Ähnlichkeit von Enterolacton und Enterodiol gegenüber der vorherrschenden und aktiven Form des menschlichen Östrogens, Östradiol, ermöglicht es den Enterolignanen sich mit den Östrogenrezeptoren zu verbinden und schwache östrogene oder anti-östrogene Wirkungsmechanismen auszulösen (Adolphe et al., 2010, S. 930; Morris, 2007, S. 50).

Es wird vermutet, dass dieser Wirkungsmechanismus die Entstehung von hormonabhängigem Krebs, wie z. B. Brust-, Gebärmutter- oder Prostatakrebs, vorbeugen kann (Singh et al., 2011, S. 213; Elmadfa, Leitzmann, 2004, S. 433; Morris, 2007, S. 94).

2.1.3 Unterschiede zwischen goldenen und braunen Leinsamen

Die Farbe der Leinsamen liegt in einem Bereich von dunkelbraun bis hellgelb bzw. goldig. Sie ist abhängig vom Farbstoff Tannin, welches in der äußeren Schale des Samens enthalten ist. Umso höher die Konzentration an Tannin ist, desto dunkler erscheint die Farbe der Leinsamen. Die Farbe kann sehr leicht durch einfache Pflanzenzüchtungsmethoden modifiziert werden (Marambe, Wanasundara, 2017, S. 133).

Braune Leinsamen kommen am häufigsten vor. Die gelben bzw. goldenen Leinsamen unterscheiden sich in zwei Arten. Der Typ 1 wird als Omega bezeichnet. Dieser Typ wurde in den USA entwickelt und besitzt denselben hohen Alpha-Linolensäureanteil wie braune Leinsamen. Der Typ 2 wird als Solin (Gattungsbezeichnung) bzw. Linola (Handelsname) bezeichnet und weist eine andere Fettsäurestruktur auf. Der Alpha-Linolensäureanteil von Linola im Vergleich zu Omega ist sehr gering ($< 3\%$) (Bhatty, 1995, S. 27) und der Anteil an Linolsäure liegt bei über 70 % (Westcott, Muir, 2003a, S. 56). Die Fettsäurestruktur von Linola ist dadurch wesentlich stabiler. Das daraus gewonnene Leinöl oxidiert langsamer und kann für eine Vielzahl verschiedener Anwendungen in der Lebensmittelzubereitung verwendet werden, unter anderem beim Kochen, für Salate, in Margarinen und Backfetten (Marambe, Wanasundara, 2017, S. 134; Morris, 2007, S. 9-10).

Die nachfolgende Abbildung 2 soll einen ersten Eindruck über die verschiedenen Farbgebungen von Leinsamen vermitteln.



Abbildung 2: Leinsamen mit unterschiedlicher Farbgebung
Quelle: Muir, Westcott, 2003b, S. 117

2.2 Leinöl

2.2.1 Eigenschaften

Leinöl hat eine goldgelbe Färbung und besitzt einen charakteristischen würzigen Geschmack (Rimbach et al., 2010, S. 175). Das Öl wird vorwiegend durch Kaltpressung der Leinsamen gewonnen. Es besitzt einen hohen Anteil an essentiellen Fettsäuren, die sehr empfindlich gegenüber Licht, Sauerstoff und Wärme sind (Kaur et al., 2014, S. 2290). Wird das Öl nicht schonend behandelt, führt das zu einer schnellen Autoxidation der Fettsäuren (Rimbach et al., 2010, S. 175), wobei Oxidationsprodukte, wie z. B. Aldehyde entstehen (Kolodziejczk, Fedec, 1995, S. 271). Sie sind verantwortlich für die geschmackliche Veränderung des Leinöls und machen es ungenießbar.

Generell sollte Leinöl dunkel und kalt gelagert werden um die Oxidationsprozesse zu verlangsamen. Dafür bietet sich der Kühlschrank oder der Gefrierschrank an. Kaltgepresstes Leinöl ist bei verschlossener und gekühlter Lagerung bis zu fünf Monate haltbar (Flax Council of Canada, 2017).

Leinsamen und Leinöl werden schon seit Jahrhunderten in Indien, China und Europa konsumiert. Trotzdem wird Leinöl aufgrund seiner schnellen Oxidation und Polymerisation in einigen westlichen Ländern als nicht-verzehrbares Öl bezeichnet. Bspelsweise dürfen

in den USA nicht mehr als 12 % Leinsamen in einem Lebensmittel enthalten sein. Leinsamen und kaltgepresstes Leinöl besitzen keinen GRAS-Status (Generally Recognized as Safe) in den USA (Bhatty, 1995, S. 27).

2.2.2 Zusammensetzung

Leinöl besitzt einen Fettgehalt von 99,5 – 99,8 % (U.S. Department of Agriculture, 2016; Pithan, Michalsen, 2006, S. 353). Der restliche Teil beinhaltet in geringsten Mengen Wasser, Proteine, Mineralstoffe (Calcium, Phosphor und Zink) und Vitamine (Vitamin E in Form von α -Tocopherol und Vitamin K) (U.S. Department of Agriculture, 2016). Gemäß Souci und Kirchhoff (2008, S. 178) beträgt der Gesamtgehalt an Tocopherolen in Leinöl 59 mg/100 g Öl. Den höchsten Anteil besitzt dabei das γ -Tocopherol mit 57 mg/100 g Öl.

Der Fettgehalt von Leinöl setzt sich zusammen aus 9 % gesättigten Fettsäuren, 18 % einfach ungesättigten Fettsäuren und 73 % mehrfach ungesättigten Fettsäuren (Goyal et al., 2014, S. 1634). Die nachfolgende Tabelle (Tabelle 3) zeigt die Fettsäurezusammensetzung von Leinöl.

Fettsäuren	Sättigung	Formel	%-Anteil in Leinöl
Stearinsäure	Gesättigt	18:0	3-6
Palmitinsäure	Einfach ungesättigt	16:1	5-6
Ölsäure	Einfach ungesättigt	18:1	16-29
Linolsäure	Mehrfach ungesättigt	18:2 ω -6	14-18
Alpha-Linolensäure	Mehrfach ungesättigt	18:3 ω -3	45-52

Tabelle 3: Fettsäurezusammensetzung von Leinöl
Quelle: Singh et al., 2011, S. 211

Besonders hervorzuheben ist der Anteil der essentiellen Fettsäuren - Linolsäure (LA) und Alpha-Linolensäure (ALA). ALA und LA werden als essentiell bezeichnet, weil der Körper diese Fettsäuren selbst nicht synthetisieren kann. Sie müssen mit der Nahrung aufgenommen werden. ALA gehört zu den Omega-3 Fettsäuren und LA zu den Omega-6 Fettsäuren. ALA und LA sind notwendig für das Wachstum, die Entwicklung und die Aufrechterhaltung der Zellmembran (Bhatty, 1995, S. 27).

Der menschliche Stoffwechsel wandelt 5-10 % der ALA in die langkettigen Omega-3 Fettsäuren Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure (EPA) um (Dubois et al., 2007, S. 717). Normalerweise werden diese über Fischöle oder Algen in den Körper aufgenommen. Alle drei Fettsäuren sind wichtige Bestandteile von Membranlipiden und der

Retina. Damit haben sie eine wichtige Bedeutung für die Gehirnentwicklung, die Funktion der Nervenzellen sowie den Sehvorgang (Elmadfa, Leitzmann 2004, S. 117; Cunnane, 2003, S. 164).

Omega-3 und 6 Fettsäuren sind verantwortlich für die Entstehung der hormonähnlichen Verbindungen, namens Eicosanoide, die bei der Bekämpfung von Krankheiten eine wichtige Rolle spielen. Sie sind für die Permeabilität der Zellwand verantwortlich und helfen der Zelle sich vor bakteriellen Toxinen, Infektionen und Viren zu schützen (Singh et al., 2011, S. 213; Vergehese, Boateng, Walker, 2011, S. 488). Die Eicosanoidsynthese kann durch eine erhöhte Aufnahme von Omega-3 Fettsäuren positiv beeinflusst werden. Denn bei der Synthese entstehen verschiedene Endprodukte mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen (Thromboxane, Prostaglandine, Leukotriene und Prostacycline). Beispielsweise entsteht aus der Omega-6 Fettsäure LA über verschiedene Oxidationsprozesse die Arachidonsäure (C_{20:4}ω-6), die weiter zu entzündungsauslösenden und –fördernden Eicosanoiden umgewandelt wird. Erfolgt jedoch eine höhere Aufnahme an ALA anstelle der LA, fördert das die Entstehung der Omega-3 Fettsäuren EPA und DHA. Diese werden in Eicosanoide umgewandelt, die entzündungshemmende Wirkungen besitzen (Leitzmann et al., 2005, S. 327-328; Vergehese, Boateng, Walker, 2011, S. 491; Kaur et al., 2014, S. 2292). Die Beachtung dieser unterschiedlichen Stoffwechselwege sind besonders wichtig bei der Therapie chronisch-entzündlicher Erkrankungen, wie Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und rheumatischer Arthritis (Elmadfa, Leitzmann, 2004, S. 134).

Die Ernährung des Menschen sollte ein LA:ALA-Verhältnis zwischen 5:1 und 10:1 besitzen. Das Verhältnis in der westlichen Ernährung heutzutage liegt bei 20:1 bis 30:1, das die Empfehlung weit übersteigt (Singh et al., 2011, S. 213).

Eine gute Quelle zur Verbesserung des LA:ALA-Verhältnisses ist das Leinöl aufgrund des hohen ALA-Gehalts (Ganorkar, Jain, 2013, S. 521). Es besitzt selbst ein LA:ALA-Verhältnis von 0,3:1 (Goyal et al., 2014, S. 1634).

Durch die Aufnahme des richtigen LA:ALA-Verhältnisses entsteht ein chemisches Gleichgewicht, das eine wichtige Rolle bei koronarer Herzkrankheit, Arteriosklerose, Bluthochdruck, Diabetes, Krebs, Arthritis, Osteoporose, autoimmune und neurologische Störungen spielt (Goyal et al., 2014, S. 1637; Vergehese, Boateng, Walker, 2011, S. 492–493).

3. Methodik

Nachdem das Kapitel 2 einen allgemeinen Überblick über die Zusammensetzung der Leinsamen und des Leinöls gegeben hat, soll nun in Kapitel 3 die systematische Literaturrecherche dargestellt werden.

3.1 systematische Literaturrecherche

Für die Literaturrecherche der Bachelorarbeit zum aktuellen Stand der wissenschaftlichen Forschung inklusive der relevanten Studien zum Thema, wurde auf die drei Datenbanken PubMed, ScienceDirect und Cochrane Library zurückgegriffen. Um in den Datenbanken geeignete Studien zu finden, müssen zunächst englische Suchbegriffe (sogenannte Keywords) festgelegt werden, die als Grundlage für die Datenbanksuche dienen. Da die Vielzahl der veröffentlichten Studien in englischer Sprache verfasst sind, werden die Keywords in englischer Sprache und Schriftweise formuliert.

Aufgrund des breiten Untersuchungsbereichs wurde eine Kombination der verschiedenen nachfolgenden Keywords verwendet: „flaxseed“, „linseed“, „flaxseed oil“, „linseed oil“, „linum usitatissimum“, „cancer“, „tumor“, „breast cancer“, „mammary tumorigenesis“, „colon tumor“, „colon carcinogenesis“, „prostate cancer“, „prostatic carcinoma“, „skin cancer“, „melanoma“, „dermal cancer“ und „ovarian cancer“.

Zur Eingrenzung der relevanten Suchergebnisse ist die Verwendung von Filtern ein nützliches Hilfsmittel. Wenn möglich wurde der Filter „Humans“ verwendet, wodurch sich die Suche auf Humanstudien begrenzte. Aufgrund der Vielzahl an Keywords wurden abhängig nach der Anzahl der Treffer, weitere Filter eingefügt. In PubMed umfasst das folgende Filter: „Title/Abstract“, „Clinical Trial“, „Controlled Clinical Trial“, „Meta-Analysis“ und „RCT“. Die Suche bei ScienceDirect wurde mit dem Filter „Title, Abstract, Keyword“ eingegrenzt und in der Cochrane Library wurde der Filter „Trail“ verwendet, um die Suchergebnisse zu beschränken.

Die Literaturrecherche unterteilte sich in zwei Phasen. In der ersten Phase wurde das Augenmerk auf Studien gelegt, die sich ausschließlich mit Leinsamen bzw. Leinöl und deren Auswirkung auf Krebs auseinandersetzten. Aus dieser Suche konnten 12 Studien als relevant eingestuft werden.

In der zweiten Phase wurde die Recherche um die nachfolgenden Begriffe ergänzt um weitere relevante Studien zu den Inhaltsstoffen der Leinsamensamen und des Leinöls zu ermitteln: „SDG“, „secoisolariciresinol diglucoside“, „tumorigenesis“, „carcinogenesis“, „carcinoma“, „lignan“, „enterolignans“, „enterolactone“, „enterodiol“, „ α -linolenic acid“,

„ALA“ und „omega-3 polyunsaturated fatty acid“. Eine detaillierte Übersicht der Literaturrecherche ist im Anhang (Anlage 1) zu finden.

3.2 Bewertung der Studien anhand von Evidenzklassen

Zur Bewertung der durch die Literaturrecherche gefundenen Studien und zur Einschätzung ihrer Qualität, wurden die Studien in Evidenzklassen des Deutschen Netzwerks für Evidenzbasierte Medizin e.V. eingestuft (siehe Abbildung 3). Die Evidenzklasse I, die unter anderem systematische Übersichtsarbeiten randomisierter, kontrollierter Studien beinhaltet, weist dabei die größte Aussagefähigkeit auf. Die Klasse IV mit Erfahrungsberichten sowie Expertenmeinungen besitzt die geringste Aussagefähigkeit. Je höher die Evidenzklasse einer Studie ist, desto breiter ist ihre wissenschaftliche Basis.

Klasse		Anforderungen an die Studien
I	Ia	Evidenz aufgrund einer systematischen Übersichtsarbeit randomisierter, kontrollierter Studien (ev. mit Metaanalyse)
	Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer hoch qualitativen randomisierten, kontrollierten Studie
II	IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
	IIb	Evidenz aufgrund einer gut angelegten, quasi-experimentellen Studie
III		Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien
IV		Evidenz aufgrund von Berichten/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und/oder klinischer Erfahrungen anerkannter Autoritäten

Abbildung 3: Evidenzklassen

Quelle: Deutsches Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin e.V. 2007

4. Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Studienergebnisse dargestellt, die für die Beantwortung der Fragestellungen aus der Einleitung als relevant eingestuft wurden.

Die Ergebnisdarstellung unterteilt sich in drei Abschnitte – Brust-, Prostata- und Darmkrebs, die sich zusätzlich teilweise nach Leinsamen, Lignane und Alpha-Linolensäure unterteilen. Zu Beginn jedes Abschnitts gibt eine Tabelle einen ersten Überblick über die untersuchten Studien. Neben dem Studiendesign, der präventiven bzw. therapeutischen Ausrichtung der Studie, der Evidenzklasse, dem Zeitraum der Studie und der Art und Anzahl der Teilnehmer werden die Untersuchungseinheit sowie das Studienergebnis dargestellt. In der Spalte „Ergebnisse“ werden, soweit vorhanden, die dazugehörigen statistischen Werte aufgeführt. Um den Umfang des Textes zu begrenzen, wurde überwiegend auf eine Nennung der statistischen Werte im darauffolgenden Text verzichtet.

Insgesamt konnten nach genauerer Betrachtung der Suchergebnisse und einer zusätzlichen Suche in den Literaturverzeichnissen der Quellen insgesamt 58 Studien als relevant eingestuft werden. Allerdings konnten keine Studien ermittelt werden, die sich speziell mit der Aufnahme von Leinöl und dem Krebsrisiko auseinandersetzten, sowie Studien in Bezug auf den Haut- oder Gebärmutterkrebs.

4.1 Brustkrebs

4.1.1 Leinsamen

Die Anzahl der Studien, die sich konkret mit dem Zusammenhang zwischen der ernährungsbedingten Aufnahme von Leinsamen und dem Brustkrebsrisiko auseinandersetzen ist gering. Insgesamt konnten fünf klinische Studien (Thompson et al., 2005; Haggans et al., 1999; Hutchins et al., 2000; Haggans et al., 2000; McCann et al., 2014) und eine Fall-Kontroll-Studie (Lowcock et al., 2013) ausgewertet werden (siehe Tabelle 4).

Thompson et al. (2005) untersuchten die Effekte von Leinsamen auf bestimmte Tumormarker bei postmenopausalen Frauen mit kürzlich diagnostiziertem Brustkrebs. Insgesamt nahmen 32 Frauen an dieser Studie teil. Sie wurden in zwei Gruppen unterteilt. 19 Frauen verzehrten täglich einen Muffin mit 25 g geschroteten Leinsamen (ca. 50 mg SDG und 10 g Leinöl) über einen Zeitraum von 32 Tagen. 13 Frauen dienten als Kontrollgruppe und verzehrten einen Muffin ohne Leinsamen (Placebo) über einen Zeitraum von 39 Tagen. Die Studie wurde durchgeführt bevor die Brustkrebspatientinnen einem operativen Eingriff unterzogen wurden. Eine Tumorbiopsieanalyse wurde nach der Diagnose und zur Zeit der Operation durchgeführt.

Autoren (Jahr)	Studiendesign, Evidenzklasse	Zeitraum	Teilnehmer	Untersuchungseinheit	Ergebnis
Thompson et al. (2005)	RCT - therapeutisch, Ib	32-39 Tage	32 postmenopausale Frauen mit kürzlich diagnostiziertem Brustkrebs - 19 Frauen in der Leinsamengruppe - 13 Frauen in der Placebogruppe	- täglicher Verzehr von einem Muffin mit 25 g Leinsamen oder ohne Leinsamen zur normalen Ernährung 1. Auswirkung auf den Ki-67-Labeling-Index, die Apoptoserate, die c-erbB2-Expression und den ER- und PR-Wert 2. Analyse der Lignankonzentration im Urin	Leinsamengruppe: - Reduktion Ki-67-Labeling-Index (Median = 34,2 %) - signifikante Steigerung der c-erbB2-Expression (Median = 71,0 %) - signifikante Steigerung der Apoptoserate (Median = 30,7 %) - signifikante Steigerung der Lignankonzentration im Urin (1.300 %; p < 0,01) Placebogruppe: - keine signifikanten Veränderungen
Lowcock et al. (2013)	Fall-Kontroll-Studie – präventiv, III	Retro-spektiv für 2 Jahre	Insgesamt 6.369 Frauen, davon: 2.999 Fälle und 3.370 Kontrollen	- Leinsamenaufnahme gemessen durch FFQ - Konsum von ¼ Cup Leinsamen (163 mg Gesamtignananteil) oder 1 Scheibe Leinsamenbrot (3,6 mg Gesamtignananteil)	Gesamtheit - Leinsamen und Leinsamenbrotaufnahme reduziert BKR bei täglicher / wöchentlicher Aufnahme (OR = 0,82; 95 % CI = 0,69-0,97) und monatlicher oder geringerer Aufnahme (OR = 0,76; 95 % CI = 0,67-0,87) im Vergleich zu keiner Leinsamenaufnahme
Haggans et al. (1999)	RCT - präventiv, Ib	21 Wochen	28 gesunde postmenopausale Frauen	Leinsamensupplementierung zur normalen Ernährung 1. Gruppe: normale Ernährungsweise (Kontrollgruppe) 2. Gruppe: täglich 5 g Leinsamen zur normalen Ernährung 3. Gruppe: täglich 10 g Leinsamen zur normalen Ernährung - Analyse des Urins auf die Sekretion von Östrogenmetaboliten 2-Hydroxyestrogen (2-OHEstrogen), 16α-Hydroxyestrone (16α-OHE1) und deren Verhältnis 2/16 α-OHE1	2. Gruppe + 3. Gruppe: - signifikante und lineare Konzentrationssteigerung von 2-OHEstrogen im Urin (p < 0,0005) - signifikante und lineare Konzentrationssteigerung vom 2/16α-OHE1 Verhältnis im Urin (p < 0,05) 1. Gruppe + 2. Gruppe + 3. Gruppe: - keine Konzentrationssteigerung von 16α-OHE1 im Urin

Autoren (Jahr)	Studiendesign, Evidenzklasse	Zeitraum	Teilnehmer	Untersuchungseinheit	Ergebnis
Hutchins et al. (2000) Analyse im Rahmen der Studie von Haggans et al. (1999)	RCT - präventiv, Ib	21 Wochen	Daten von 31 gesunden postmenopausalen Frauen konnten für diese Analyse verwendet werden	Leinsamensupplementierung zur normalen Ernährung 1. Gruppe: normale Ernährungsweise (Kontrollgruppe) 2. Gruppe: täglich 5 g Leinsamen zur normalen Ernährung 3. Gruppe: täglich 10 g Leinsamen zur normalen Ernährung - Analyse der Lignankonzentration (ED, EL, MAT) im Urin	2. Gruppe + 3. Gruppe: - signifikante Steigerung der ED, EL und Gesamtlignankonzentration im Urin im Vergleich zur Kontrollgruppe -> ED Steigerung um 1.009 nmol/d (2. Gr.) und 2.867 nmol/d (3. Gr.) (p = 0,0001) -> EL Steigerung um 21.424 nmol/d (2. Gr.) und 52.826 nmol/d (3. Gr.) (p = 0,0001) -> Gesamtlignankonzentration Steigerung um 24.333 nmol/d (2. Gr.) und 60.640 nmol/d (3. Gr.) (p = 0,0001) - keine signifikante Steigerung von MAT (Steigerung um 7 nmol/d und 15 nmol/d)
Haggans et al. (2000)	RCT - präventiv, Ib	4 x 2 Menstruationszyklen (ca. 8 Monate)	16 gesunde prämenopausale Frauen	- täglicher Verzehr von Muffins oder Cookies mit einem bestimmten Anteil an LS, WK oder beidem 1. Gruppe: Keine LS/WK (Kontrollgruppe) 2. Gruppe: 10 g LS 3. Gruppe: 28 g WK 4. Gruppe: 10 g LS + 28 g WK - nach 2 Menstruationszyklen wurden die Frauen einer neuen Gruppe zugeordnet - Analyse des Urins auf Sekretion von 2-OHEstrogen, 16 α -OHE1 und deren Verhältnis 2/16 α -OHE1	2. Gruppe: - signifikante Steigerung 2-OHEstrogen (30,7%) im Vergleich zur Kontrollgruppe (p = 0,048) - signifikante Steigerung des 2/16 α -OHE1 Verhältnis (25,2%) im Vergleich zur 3. Gruppe 3. Gruppe: - keine signifikanten Effekte durch WK 4. Gruppe: - signifikante Steigerung des 2/16 α -OHE1 Verhältnis (18,9 %, p = 0,034) - Steigerung (nicht signifikant) des 2-OHEstrogen (17,9 %; p = 0,097)

Autoren (Jahr)	Studiendesign, Evidenzklasse	Zeitraum	Teilnehmer	Untersuchungseinheit	Ergebnis
McCann et al. (2014)	RCT - therapeutisch, Ib	13-16 Tage	24 postmenopausale Frauen mit kürzlich diagnostiziertem ER+ Brustkrebs	4 Untersuchungsgruppen: 1. Gruppe: täglich 25 g Leinsamen + Placebopräparat 2. Gruppe: täglich 1 mg Anastrozol 3. Gruppe: täglich 25 g Leinsamen + 1 mg Anastrozol 4. Gruppe: Placebopräparat (Kontrollgruppe)	Die Leinsamenaufnahme führte zu keiner signifikanten Veränderung der folgenden untersuchten Parameter: - Ki-67-Labeling-Index, Apoptoserate und ER-Wert - Steroidhormone Testosteron, Androstendion und DHEA - Wachstumshormonfaktoren IGF-1, IGFBP-3 und SHBG

BKR, Brustkrebsrisiko; CI, Confidence Interval; DHEA, Dehydroepiandrosteron; ED, Enterodiol; EL, Enterolacton; ER, Estrogenrezeptor; Gr., Gruppe; IGF-1, Insulin-like Growth Factor-1; IGFBP-3, Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3; LS, Leinsamen; MAT, Matairesinol; OR, Odds Ratio; p, p-Wert; PR, Progesteronrezeptor; RCT, Randomised Controlled Trial; SHBG, Sexualhormon-bindendes Globulin; WK, Weizenkleie

Tabelle 4: Übersicht der Studien zum Einfluss von Leinsamen auf Brustkrebs

Als Tumormarker wurde der Ki-67-Labeling-Index², die Apoptoserate³, die c-erbB2 Expression⁴, der Östrogenrezeptor-Wert (ER-Wert) und der Progesteronrezeptor-Wert (PR-Wert) verwendet. Außerdem wurde vor und nach Beendigung der Leinsamenaufnahme eine 24h-Urinalyse vorgenommen und ein 3-Tage-Ernährungsprotokoll geführt und ausgewertet. Ein hoher Ki-67-Labeling-Index wird mit der Entstehung von Krebs in Verbindung gebracht. Bei der Leinsamengruppe konnte im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt werden, dass die Apoptoserate signifikant gestiegen (+30,7 %), der Ki-67-Labeling-Index (-34,2 %) und die c-erbB2-Expression (-71 %) signifikant gesunken sind. Es wurden keine signifikanten Unterschiede bei den PR- und ER-Werten zwischen den Untersuchungsgruppen vor und nach dem Untersuchungszeitraum festgestellt. Außerdem konnte eine signifikante Steigerung der Lignankonzentration um das 13-fache im Urin festgestellt werden.

Die Studie zeigt, dass die tägliche Aufnahme von 25 g Leinsamen eine signifikante Reduktion der Zellwucherung, einen Anstieg der Apoptoserate und eine Reduktion der c-erbB2-Expression hervorrufen kann und damit Einfluss auf die Verringerung des Tumorstwachstums nimmt.

Die Fall-Kontroll-Studie von Lowcock et al. (2013) untersuchte die ernährungsbedingte Aufnahme von Leinsamen und Leinsamenbrot in Bezug auf das Brustkrebsrisiko anhand eines Verzehrshäufigkeitsfragebogens (FFQ). Insgesamt nahmen an dieser Studie 6.369 Frauen teil, davon dienten 2.999 Frauen als Fälle und 3.370 gesunde Frauen als Kontrollen. Der Fragebogen sammelte Informationen über die Aufnahme von 178 Lebensmitteln mit Leinsamen der letzten zwei Jahre. Als Messgröße dienten $\frac{1}{4}$ Cup Leinsamen oder eine Scheibe Leinsamenbrot (3,6 mg Gesamtlignananteil). Dabei entspricht $\frac{1}{4}$ Cup ca. 30 g Leinsamen mit einem Gesamtlignangehalt von 163 mg. Leinöl wurde ausgeschlossen, weil es keine Lignane enthält. Die Aufnahme von Leinsamen und Leinsamenbrot wurde mit einer statistisch signifikanten Reduktion des Brustkrebsrisikos (20-30 %) in Verbindung gebracht. Als Vergleich dienten Frauen, die täglich oder wöchentlich $\frac{1}{4}$ Cup Leinsamen verzehrten sowie Frauen, die keine Leinsamen verzehrten.

Haggans et al. (1999) untersuchten die Effekte einer Leinsamensupplementierung auf die Sekretion von Östrogenmetaboliten bei gesunden postmenopausalen Frauen. 28 Frauen wurden 3 x 7 Wochen bei unterschiedlichen Ernährungsweisen beobachtet und analysiert. Die Studie ist eine randomisierte und kontrollierte Studie mit einem Crossover-Design. Die Frauen wurden für jede Untersuchungsperiode einer von drei Ernährungsweisen zugeteilt: 1. die normale Ernährungsweise (Kontrollgruppe); 2. täglich 5 g geschrotete Leinsamen

² Index für die Zellwucherung

³ Index für den programmierten Zelltod

⁴ Wert für die Zellexpression eines besonders aggressiven Brustkrebs-Phänotyps (HER2)

zur normalen Ernährung; 3. täglich 10 g geschrotete Leinsamen zur normalen Ernährung. Während der letzten Woche jeder Untersuchungsperiode wurde an zwei Tagen je eine 24h-Urinprobe abgegeben und auf die Östrogenmetaboliten 2-Hydroxyestrogen (2-OHEstrogen) und 16 α -Hydroxyestronone (16 α -OHE1) sowie deren Verhältnis 2/16 α -OHE1 analysiert. Die beiden Metaboliten und deren Verhältnis werden als Biomarker für das Brustkrebsrisiko verwendet. Eine Steigerung des Verhältnisses wird als krebsreduzierend angesehen. Die Leinsamensupplementierung steigerte die Sekretion von 2-OHEstrogen und das Verhältnis 2/16 α -OHE1 signifikant und dosisabhängig. Bei der Sekretion von 16 α -OHE1 konnten keine signifikanten Konzentrationsunterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen festgestellt werden. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass der Zusatz von 5 g bzw. 10 g geschroteten Leinsamen zur normalen Ernährung bei gesunden postmenopausalen Frauen zu einer signifikanten Steigerung der Gesamtsekretion von 2-OHEstrogen sowie dem 2/16 α -OHE1-Verhältnis führt. Das Forschungsteam schlussfolgerte daraus, dass die zusätzliche tägliche Aufnahme der Leinsamen einen krebsreduzierenden Effekt bei postmenopausalen Frauen besitzt. Hutchins et al. (2000) erweiterten die Analyse der Daten aus der Studie von Haggans et al. (1999). Dabei wurde untersucht inwiefern die zusätzliche Aufnahme von 5 g bzw. 10 g Leinsamen einen Einfluss auf die Lignankonzentration von Enterodiol (ED), Enterolacton (EL) und Matairesinol (MAT) im Urin hat. Eine erhöhte Enterolignankonzentration (ED und EL) im Urin wird als Biomarker für das Brustkrebsrisiko verwendet. Die Auswertung der Daten zeigte eine signifikante und dosisabhängige Steigerung der ED- und EL- sowie Gesamtlignankonzentration im Urin im Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und der 5 g sowie 10 g Leinsamengruppe. Die ED-Konzentration steigerte sich um 1.009 nmol/d bei der 5 g Leinsamengruppe und um 2.867 nmol/d bei der 10 g Leinsamengruppe. Die EL-Konzentration erhöhte sich um 21.424 nmol/d bei der 5 g Leinsamengruppe und um 52.826 nmol/d bei der 10 g Leinsamengruppe und die Gesamtlignankonzentration steigerte sich um 24.333 nmol/d bei der Aufnahme von 5 g Leinsamen und um 60.640 nmol/d bei der Aufnahme von 10 g Leinsamen. Eine signifikante Steigerung der MAT-Konzentration konnte nicht festgestellt werden. Die Aufnahme von 5 g bzw. 10 g Leinsamen führte zu einer signifikanten Steigerung der Enterolignan- und Gesamtlignankonzentration im Urin. Die zweite Studie von Haggans et al. (2000) ist angelehnt an die Studie aus 1999. Die Studienergebnisse zeigten einen möglichen schützenden Effekt vor dem Brustkrebsrisiko durch die Aufnahme von Leinsamen bei postmenopausalen Frauen. Aufgrund der unterschiedlichen Inhaltsstoffe der Leinsamen, konnte bei der Studie 1999 nicht konkret festgestellt werden, welche Stoffe für den risikosenkenden Effekt verantwortlich sein könnten.

Als mögliche Wirkstoffe wurden die Lignane, die ALA oder die Ballaststoffe in die Überlegungen einbezogen. Um den genauen Inhaltsstoff zu determinieren, wurde bei dieser Studie der Zusammenhang zwischen zwei unterschiedlichen Supplementierungen und den Östrogenmetaboliten, die als Biomarker für das Brustkrebsrisiko verwendet werden, untersucht. 16 gesunde prämenopausale Frauen nahmen täglich zu ihrer normalen Ernährung zwei Backwaren auf (entweder Muffins oder Kekse). Diese enthielten eine der vier Varianten: 1. ohne Leinsamen oder Weizenkleie (Kontrollgruppe); 2. 10 g Leinsamen; 3. 28 g Weizenkleie; 4. 10 g Leinsamen und 28 g Weizenkleie. Die Leinsamen dienen dabei als lignanreiches Lebensmittel und die Weizenkleie als Ballaststofflieferant. Die verwendeten Leinsamen gehörten zur Sorte Linola und enthielten einen geringen Anteil an ALA. Damit konnte die ALA als möglicher beeinflussender Faktor ausgeschlossen werden. Als Untersuchungszeitraum wurden bei dieser Studie zwei Menstruationszyklen betrachtet. Während der Ovulation⁵ des zweiten Menstruationszyklus wurde an je zwei Tagen eine 24h-Urinprobe abgegeben und auf die Östrogenmetaboliten 2-OHEstrogen und 16 α -OHE1 sowie deren Verhältnis 2/16 α -OHE1 analysiert. Die Ergebnisse der Leinsamengruppe (2) zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe (1) eine signifikante Steigerung des 2-OHEstrogens um 30,7 %. Im Vergleich zwischen der Leinsamengruppe (2) und der Weizenkleiegruppe (3) konnte eine signifikante Erhöhung des 2:16 α -OHE1 Verhältnisses um 25,2 % festgestellt werden. Die Leinsamen und Weizenkleiegruppe (4) zeigte ähnliche Veränderungen wie die Leinsamengruppe (2). Das 2:16 α -OHE1 Verhältnis stieg um 18,9 % sowie das 2-OHEstrogen um 17,9 %. Für die Aufnahme von 28 g Weizenkleie (3) wurde keine signifikante Veränderung der Östrogenmetaboliten ermittelt. Haggans et al. (2000) schlussfolgerten daraus, dass Leinsamen Inhaltsstoffe besitzen, die möglicherweise einen risikosenkenden Effekt vor postmenopausalem Brustkrebs besitzen. Aufgrund des geringeren ALA-Anteils in den Leinsamen, wird angenommen, dass die Lignane für diesen schützenden Effekt verantwortlich sind.

Als aktuellste Studie in diesem Abschnitt untersuchten McCann et al. (2014), wie sich die Aufnahme von Leinsamen zusätzlich zur Einnahme des Krebsmedikaments Anastrozol auf unterschiedliche Krebsbiomarker in der Zeit zwischen der Tumorbiopsie und der Resektion (13-16 Tage) bei den Krebspatientinnen auswirkt. Zu den Biomarkern gehören der Ki-67-Labeling-Index, die Apoptoserate, der ER-Wert, die Steroidhormone Testosteron, Androstendion und DHEA sowie die Wachstumshormonfaktoren IGF-1, IGFBP-3 und SHBG. 24 postmenopausale Frauen mit kürzlich diagnostiziertem ER+ Brustkrebs wurden eine der vier Untersuchungsgruppen randomisiert zugeordnet: 1. täglich 25 g Leinsamen und Placebopräparat (LS); 2. täglich 1 mg Anastrozol; 3. täglich 25 g Leinsamen und 1 mg

⁵ Eisprung

Anastrozol; 4. Placebopräparat (Kontrollgruppe) (K). In der Ergebnisdarstellung wird ausschließlich auf die Auswirkungen der LS-Gruppe gegenüber der K-Gruppe eingegangen. Im Vergleich zwischen der LS- (1) und K-Gruppe (4) konnte kein Effekt in Bezug auf den Ki-67-Labeling-Index, die Apoptoserate oder den ER-Wert gemessen werden. Bei den Steroidhormonen und Wachstumshormonfaktoren wurden ebenfalls keine Einflüsse der LS-Gruppe (1) im Vergleich zur K-Gruppe (4) festgestellt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen keine Veränderung der Tumorbiomarker durch die Aufnahme von Leinsamen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der überwiegende Teil der Studien eine Reduktion der Tumormarker bzw. eine Reduktion des Brustkrebsrisikos durch die Aufnahme von Leinsamen feststellen konnte. Lediglich die letzte Studie von McCann et al. (2014) konnte diesen Effekt nicht bestätigen.

4.1.2 Lignane

Im Zusammenhang mit der Lignanexposition und dem Brustkrebsrisiko wurden insgesamt 19 Quellen ausgewertet (siehe Tabelle 5). Darunter befinden sich drei Meta-Analysen, eine klinische und 16 epidemiologische Studien. Es wurden Studien in die Auswertung einbezogen, die den Zusammenhang zwischen Brustkrebs bzw. dem Brustkrebsrisiko und den Leinsamenlignanen (SDG, SECO, MAT, LAR, PINO) und/oder den Enterolignanen (EN, ED) untersuchen. Zusätzlich erfolgte die Auswertung von Studien, die sich mit der Phytoöstrogenaufnahme oder -konzentration auseinandersetzen. Aus diesen Arbeiten wurden nur die Ergebnisse verwendet, die sich auf die vorher genannten Lignane und Enterolignane beziehen. Die Ergebnisse für Isoflavone und Coumestane, welche ebenfalls zu den Phytoöstrogenen gehören, wurden unbeachtet gelassen.

Die Messung der Lignanexposition erfolgte anhand unterschiedlicher Bewertungsparameter und -verfahren. Eine Variante ist die Auswertung der ernährungsbedingten Aufnahme von Lignan durch einen FFQ und einer entsprechenden Nährwertdatenbank. Eine zweite Variante ist die Berechnung der äquivalenten Enterolignangehalte, die durch die ernährungsbedingte Aufnahme entstanden sind. Die Berechnung basiert ebenfalls auf einem FFQ und einer Nährwertdatenbank. Eine weitere Möglichkeit zur Messung der Lignanexposition bietet die Ermittlung der Enterolignankonzentration im Blut (Serum oder Plasma) oder Urin.

Autoren (Jahr)	Studiendesign, Evidenzklasse	Zeitraum	Teilnehmer	Untersuchungseinheit	Ergebnis
Fabian et al. (2010)	Klinische Studie - therapeutisch, IIb	12 Monate	45 prämenopausale Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko	<ul style="list-style-type: none"> - Aufnahme von 50 mg SDG (in Kapselform) - Analyse von: Ki-67-Labeling-Index, der Zellmorphologie, mammografische Dichte im Brustgewebe, Hormonlevel von Östradiol, Testosteron sowie Hormonwachstumsfaktoren IGF-1 und IGFBP-3 - Analyse der SECO-, ED- und EL-Konzentration im Plasma zu Beginn, nach 6 und 12 Monaten 	<ul style="list-style-type: none"> - Rückgang des Ki-67-Labeling-Index um 50 % von 4 % (Median) auf 2 % (Median) nach 12 Monaten ($p < 0,001$) - keine Veränderungen bei der Zellmorphologie, mammografischen Dichte im Brustgewebe, den Hormonleveln und Hormonwachstumsfaktoren - signifikante Steigerung der SECO-, ED- und EL-Konzentration nach 6 oder 12 Monaten - kein Konzentrationsunterschied zwischen 6 und 12 Monaten
Ward et al. (2010)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	einmalig	1.185 Frauen, davon: 244 Fälle 941 Kontrollen	Zusammenhang zwischen der Phytoöstrogen- und Lignanaufnahme (inkl. SECO, ED und EL) und dem BKR basierend auf einem 7-Tage-Ernährungsprotokoll	- kein Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Lignanen und dem BKR
Adlercreutz et al. (1982)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	1 Jahr	27 Frauen werden in 3 Gruppen unterteilt: 1. Gr.: 10 Frauen mit vegetarischer Ernährung 2. Gr.: 10 Frauen mit omnivorer Ernährung 3. Gr.: 7 Frauen mit Brustkrebs	<ul style="list-style-type: none"> - Zu 4 verschiedenen Zeitenräumen innerhalb des Jahres wurden die Frauen für jeweils 3 Tage begleitet, der 72h Urin wurde gesammelt, untersucht und ein 3-Tage-Ernährungsprotokoll geführt und ausgewertet - Urinproben wurden nach der EL- und ED-Konzentration analysiert 	<ul style="list-style-type: none"> - eine gesteigerte Ballaststoffaufnahme war signifikant verbunden mit einer erhöhten ED und EL-Konzentration im Urin - EL-Konzentration war signifikant geringer bei der 3. Gruppe im Vergleich zur 1. Gruppe ($p < 0,0025$) und zur 2. Gruppe ($p < 0,01$) - ED-Konzentration ist signifikant geringer bei der 3. Gruppe im Vergleich zur 1. Gruppe ($p < 0,04$)
Ingram et al. (1997)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	einmalig	288 Frauen, davon: 144 Fälle und 144 Kontrollen	Zusammenhang zwischen der Phytoöstrogenkonzentration (inkl. EL und ED) im Urin und dem BKR	- Signifikante Reduktion des BKR durch gesteigerte Sekretion von EL (OR = 0,36; 95 % CI = 0,15–0,86; $p = 0,013$) für post- und prämenopausale Frauen

Autoren (Jahr)	Studiendesign, Evidenzklasse	Zeitraum	Teilnehmer	Untersuchungseinheit	Ergebnis
Pietinen et al. (2001)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	einmalig	402 Frauen, davon: 208 Kontrollen 194 Fälle (davon: 68 prä- und 126 postmenopausal)	Zusammenhang zwischen der EL-Konzentration im Serum und dem BKR basierend auf FFQ und einer Serumprobe	- inverser und signifikanter Zusammenhang bei prä- und postmenopausalen Frauen zwischen der EL-Konzentration im Serum und dem BKR (OR = 0,38; 95 % CI = 0,18-0,77; p = 0,03)
den Tonke-laar et al. (2001)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	12 Monate	356 postmenopausale Frauen, davon: 88 Fälle 268 Kontrollen	Zusammenhang zwischen der Genistein- und EL-Konzentration im Urin und dem BKR (Analyse von 2 Urinproben)	- kein signifikanter Zusammenhang zwischen EL-Konzentration im Urin und BKR (OR = 1,43; 95 % CI = 0,79-2,59; p = 0,25)
Dai et al. (2002)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	einmalig	500 Frauen, davon: 250 Fälle und 250 Kontrollen	Zusammenhang zwischen der Urinkonzentration von Flavonoiden, Isoflavonoiden, Lignanen und dem BKR	- inverser, signifikanter Zusammenhang zwischen Enterolignankonzentration im Urin und BKR (OR = 0,40; 95 % CI = 0,24-0,64)
Hultén et al. (2002)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	einmalig	740 Frauen, davon: 248 Fälle 492 Kontrollen	Zusammenhang zwischen der EL-Konzentration im Plasma und dem BKR	- sehr geringe EL-Konzentrationen (2,9 nmol/L) steigern das BKR signifikant (RR = 1,6; 95 % CI = 1,0-2,6) - sehr hohe EL-Konzentrationen (58,2 nmol/L) steigern das BKR signifikant (RR = 1,8; 95 % CI = 1,4-4,3)
Kilkkinen et al. (2004)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	einmalig	421 Frauen, davon: 206 Fälle 215 Kontrollen (innerhalb einer Kohortenstudie)	Zusammenhang zwischen der EL-Konzentration im Serum und dem BKR	- kein signifikanter Zusammenhang (OR = 1,30; 95 % CI = 0,73-2,31; p = 0,48)
Zeleaniuch-Jacquotte et al. (2004)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	einmalig	834 Frauen, davon: 417 Fälle und 417 Kontrollen	Zusammenhang zwischen der EL-Konzentration im Serum und dem BKR	- kein signifikanter Zusammenhang zwischen EL-Konzentration und BKR (angepasstes OR = 1,6; 95 % CI = 0,8-3,4; p = 0,13)

Autoren (Jahr)	Studiendesign, Evidenzklasse	Zeitraum	Teilnehmer	Untersuchungseinheit	Ergebnis
McCann et al. (2004)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	einmalig	3.158 Frauen, davon: 1.122 Fälle 2.036 Kontrollen	Zusammenhang zwischen der ernährungsbedingten Aufnahme von den Lignan SECO und MAT und dem BKR bei post- oder prämenopausalen Frauen basierend auf FFQ	- signifikante Reduktion des BKR durch erhöhte Lignanaufnahme bei prämenopausalen Frauen (OR = 0,66; 95 % CI = 0,44-0,98) - keine Reduktion des BKR durch erhöhte Lignanaufnahme bei postmenopausalen Frauen (OR = 0,93; 95 % CI = 0,71-1,22)
Linseisen et al. (2004)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	einmalig	944 prämenopausale Frauen, davon: 278 Fälle 666 Kontrollen	1. Zusammenhang zwischen der ernährungsbedingten Aufnahme von Phytoöstrogenen (inkl. SECO, MAT) und dem BKR basierend auf FFQ 2. Einfluss durch den Hormonrezeptorstatus im Brustgewebe auf BKR 3. Gehalt an EL und ED (basierend auf FFQ) und BKR	1. - kein Zusammenhang zwischen SECO und BKR - gesteigerte MAT-Aufnahme reduziert das BKR (OR = 0,58; 95 % CI = 0,37-0,94; p = 0,025) 2. - keinen Einfluss durch Hormonrezeptorstatus 3. - Zusammenhang zwischen erhöhtem EL- (OR = 0,57; 95 % CI = 0,35-0,92) und ED-Gehalt (OR = 0,61; 95 % CI = 0,39-0,98) und reduziertem BKR
Suzuki et al. (2008)	Kohortenstudie - präventiv, IIb	10 Jahre	51.823 postmenopausale Frauen, davon: 1.284 Brustkrebsfälle	Zusammenhang zwischen der ernährungsbedingten Aufnahme von Lignan und dem BKR (basierend auf 2 FFQ)	- signifikante inverse Verbindung zwischen Lignanaufnahme und BKR (RR = 0,83; 95 % CI = 0,70-0,97)
Touillaud et al. (2007)	Kohortenstudie - präventiv, IIb	8 Jahre	58.049 postmenopausalen Frauen, davon: 1.469 Brustkrebsfälle	1. Zusammenhang zwischen der ernährungsbedingten Aufnahme von Lignan (SECO, MAT, PINO, LAR) und dem BKR basierend auf FFQ 2. Zusammenhang zwischen der ernährungsbedingten Aufnahme von Enterolignan (ED, EL) und dem BKR basierend auf FFQ	1. - signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhter Gesamtlignanaufnahme und reduziertem BKR (RR = 0,83; 95 % CI = 0,71-0,96; p = 0,02) - signifikante Reduktion des BKR durch Aufnahme von LAR (RR = 0,82; 95 % CI = 0,71-0,95; p = 0,01) - durch erhöhte Aufnahme von SECO (RR = 0,93; 95 % CI = 0,79-1,09; p = 0,34) und PINO (RR = 0,87; 95 % CI = 0,76-1,01; p = 0,12) Reduktion des BKR (nicht signifikant) 2. - signifikanter Zusammenhang zwischen Enterolignan und BKR (RR = 0,89; 95 % CI = 0,77-1,03; p = 0,06)

Autoren (Jahr)	Studiendesign, Evidenzklasse	Zeitraum	Teilnehmer	Untersuchungseinheit	Ergebnis
Cotterchio et al. (2008)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	einmalig	6.370 Frauen, davon: 3.000 Fälle 3.370 Kontrollen	Zusammenhang zwischen der ernährungsbedingten Aufnahme von Phytoöstrogenen (inkl. Lignanen SECO, MAT, PINO, LAR) und dem BKR basierend auf FFQ	- gesteigerte Gesamtlignanaufnahme führt zur signifikanten Reduktion des BKR (OR = 0,81; 95 % CI = 0,65-0,99) - signifikante Zusammenhang bezieht sich nur auf Frauen mit BMI > 25
Grace et al. (2004)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	einmalig	333 Frauen, davon: 114 Fälle 219 Kontrollen	Zusammenhang zwischen der Serum- und Urinkonzentration von 7 unterschiedlichen Phytoöstrogenen (inkl. ED und EL) und dem BKR	- Serum- und Urinkonzentration von ED und EL korrelieren signifikant - kein Zusammenhang zwischen ED und EL (Urin und Serum) und BKR
Velentzis et al. (2009)	Meta-Analyse - präventiv, IIa	nicht bekannt	22 Studien, davon: 6 Kohortenstudien 16 Fall-Kontroll-Studien (davon 6 innerhalb einer Kohorte)	Zusammenhang zwischen der Lignanexposition und dem BKR unterschieden nach: 1. der ernährungsbedingten Lignanaufnahme 2. der Enterolignanexposition 3. der EL-Konzentration im Blut	1. - Kein Zusammenhang zwischen Lignanaufnahme und BKR (OR = 0,93; 95 % CI = 0,83-1,03) nach menopausalem Status: - kein Effekt bei prämenopausalen Frauen (OR = 0,97; 95 % CI = 0,82-1,15; p = 0,73) - bei postmenopausalen Frauen signifikante Reduktion des BKR durch erhöhte Lignanaufnahme (OR = 0,85; 95 % CI = 0,78-0,93; p < 0,001) 2. - signifikanter Zusammenhang zwischen gesteigerter Enterolignanexposition und verringertem BKR (OR = 0,73; 95 % CI = 0,57-0,92; p = 0,009) nach menopausalem Status: - bei prämenopausalen Frauen und (OR = 0,67; 95 % CI = 0,44-1,02) - bei postmenopausalen Frauen kein signifikanter Zusammenhang (OR = 0,85; 95 % CI = 0,72-1,01) 3. - kein Zusammenhang zwischen EL-Konzentration im Blut und BKR (OR = 0,82; 95 % CI = 0,59-1,14, p = 0,24) nach menopausalem Status: - bei prämenopausalen Frauen und (OR = 0,85; 95% CI = 0,45-1,59) - bei postmenopausalen Frauen kein signifikanter Zusammenhang (OR = 0,86; 95 % CI = 0,66-1,14)

Autoren (Jahr)	Studiendesign, Evidenzklasse	Zeitraum	Teilnehmer	Untersuchungseinheit	Ergebnis
Buck et al. (2010)	Meta-Analyse - präventiv, IIa	nicht bekannt	21 Studien, davon: 11 prospektive Kohortenstudien 10 Fall-Kontroll-Studien	Zusammenhang zwischen der Lignanexposition und dem BKR unterschieden nach: 1. der Gesamtlignanexposition (Aufnahme und Biomarker) 2. der ernährungsbedingten Lignanaufnahme 3. der Enterolignanexposition (ED und EL; berechnet) 4. der EL-Konzentration im Blut und im Urin	1. - kein signifikanter Zusammenhang zwischen Gesamtlignanexposition und BKR (RE = 0,92; 95 % CI = 0,81-1,02) - signifikanter inverser Zusammenhang bei postmenopausalen Frauen (RE = 0,86; 95 % CI = 0,78-0,94), aber nicht bei prämenopausalen Frauen (RE = 0,87; 95 % CI = 0,66-1,08) 2. - kein signifikanter Zusammenhang zwischen der ernährungsbedingten Aufnahme und dem BKR (RE = 0,94; 95 % CI = 0,82-1,05) - signifikanter inverser Zusammenhang bei postmenopausalen Frauen (RE = 0,86; 95 % CI = 0,77-0,94), aber nicht bei prämenopausalen Frauen (RE = 1,01; 95 % CI = 0,87-1,15) 3. - signifikanter Zusammenhang zwischen hoher Enterolignanexposition und reduziertem BKR (RE = 0,84; 95 % CI = 0,71-0,97) 4. - kein signifikanter Zusammenhang zwischen EL und ED-Konzentration im Blut oder Urin (RE = 0,90; 95 % CI = 0,69-1,10) auch nicht nach menopausalem Status: - prämenopausal (RE = 0,70; 95 % CI = 0,32-1,07) - postmenopausal (RE = 0,85; 95 % CI = 0,63-1,07)
Zained-din et al. (2012)	1. Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III 2. Meta-Analyse - präventiv, IIa	1. einmalig 2. nicht bekannt	1. 3.414 postmenopausale Frauen, davon: 1.250 Fälle 2.164 Kontrollen 2. 5 Kohorten- und 3 Fall-Kontroll-Studien	1.+ 2. Zusammenhang zwischen der EL-Konzentration im Serum und dem BKR bei postmenopausalen Frauen	1. - signifikanter Zusammenhang zwischen hoher EL-Konzentration und Reduktion des BKR (OR = 0,65; 95 % CI = 0,52-0,83; p < 0,0001) 2. - insgesamt signifikanter Zusammenhang zwischen EL-Konzentration und BKR (RE = 0,72; 95 % CI = 0,55-0,88) - signifikanter Zusammenhang bei postmenopausalen Frauen (RE = 0,66; 95 % CI = 0,55-0,77)

BKR, Brustkrebsrisiko; CI, Confidence Interval; ED, Enterodiol; EL, Enterolacton; FFQ, Food Frequency Questionnaire; IGF-1, Insulin-like Growth Factor-1; IGFBP-3, Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3; LAR, Lariciresinol; MAT, Matairesinol; OR, Odds Ratio; p, p-Wert; PINO, Pinoresinol; RE, Risk Estimate; RR, Relative Risk; SDG, Secoisolariciresinol-Diglukosid; SECO, Secoisolariciresinol

Tabelle 5: Übersicht der Studien zum Einfluss von Lignan auf Brustkrebs

Ein Großteil der Studien untersuchte die Enterolignankonzentration im Blut oder im Urin in Verbindung mit dem Brustkrebsrisiko (Adlercreutz et al., 1982; Ingram et al., 1997; Pietinen et al., 2001; den Tonkelaar et al., 2001; Dai et al., 2002; Hultén et al., 2002; Kilkkinen et al., 2004; Zeleniuch-Jacquotte et al., 2004; Grace et al., 2004; Velentzis et al., 2009; Buck et al., 2010; Zaineddin et al., 2012). Die Studienergebnisse zeigen unterschiedliche Auswirkungen zwischen der Enterolignankonzentration im Serum und dem Brustkrebsrisiko. Pietinen et al. (2001) und Zaineddin et al. (2012) konnten eine signifikante inverse Verbindung bei prä- und postmenopausalen Frauen feststellen. Die Ergebnisse beziehen sich bei diesen beiden Studien ausschließlich auf die EL-Konzentration im Serum. Das Forschungsteam schlussfolgerte daraus, dass eine erhöhte EL-Konzentration das Brustkrebsrisiko senkt.

Die Ergebnisse von Kilkkinen et al. (2004), Zeleniuch-Jacquotte et al. (2004), Grace et al. (2004), Velentzis et al. (2009) und Buck et al. (2010) zeigen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Enterolignankonzentration und dem Brustkrebsrisiko im Serum. Im Gegensatz zu den vorherigen Untersuchungsergebnissen weisen die Ergebnisse von Hultén und Kollegen (2002) eine positive Verbindung zwischen einer sehr geringen (2,9 nmol/L) und einer sehr hohen (58,2 nmol/L) EL-Konzentration im Serum auf. Demnach wird das Brustkrebsrisiko durch eine sehr geringe oder sehr hohe Enterolignankonzentration gefördert.

Auch die Studien, die die Verbindungen zwischen der Enterolignankonzentration im Urin und dem Brustkrebsrisiko untersuchten, zeigen unterschiedliche Ergebnisse. Einen inversen signifikanten Zusammenhang konnten die Studien von Adlercreutz et al. (1982), Ingram et al. (1997) sowie Dai et al. (2002) für prä- und postmenopausale Frauen feststellen. Wobei nur die Daten von Ingram et al. (1997) nach dem menopausalem Status ausgewertet wurden. Die Ergebnisse von den Tonkelaar et al. (2001), Grace et al. (2004) und Buck et al. (2010) zeigten keine signifikante Verbindung zwischen den ED- und EL-Konzentrationen im Urin und dem Brustkrebsrisiko.

Die ernährungsbedingte Lignanexposition wurde von vier Fall-Kontroll-Studien (Ward et al., 2010; McCann et al., 2004; Linseisen et al., 2004; Cotterchio et al., 2008), zwei Kohortenstudien (Suzuki et al., 2008; Touillaud et al., 2007) und zwei Meta-Analysen (Velentzis et al., 2009; Buck et al., 2010) untersucht.

Unter den Fall-Kontroll-Studien konnten Ward und sein Team (2010) zwischen der Lignanaufnahme (SECO, ED, EL) und dem Brustkrebsrisiko keine signifikante Verbindung feststellen. McCann et al. (2004) untersuchten den Zusammenhang zwischen der Lignanaufnahme von SECO und MAT getrennt nach dem menopausalen Status der Frauen. Es konnte eine signifikante Reduktion des Brustkrebsrisikos durch eine erhöhte Lignan-

aufnahme für prämenopausale Frauen festgestellt werden. Bei postmenopausalen Frauen konnte diese Reduktion nicht nachgewiesen werden. Linseisen et al. (2004) untersuchten den Zusammenhang für die Aufnahme von MAT und SECO ausschließlich bei prämenopausalen Frauen. Die Ergebnisse stellen eine signifikante Risikoreduktion durch eine gesteigerte MAT-Aufnahme und Enterolignanexposition fest. Eine gesteigerte SECO-Aufnahme zeigte keinen Einfluss.

Eine signifikante Reduktion des Brustkrebsrisikos durch eine gesteigerte Lignanaufnahme (SECO, MAT, PINO, LAR) ermittelte die Studie von Cotterchio et al. (2008). Dieses Ergebnis bezieht sich auf den Gesamtgehalt der Lignanaufnahme. Nach differenzierter Auswertung der Daten durch das Forschungsteam bezieht sich diese Verbindung nur auf Frauen mit einem BMI > 25.

Die Kohortenstudie von Touillaud et al. (2007) untersuchte den Zusammenhang zwischen der ernährungsbedingten Aufnahme der Lignane SECO, MAT, PINO und LAR sowie der geschätzten ernährungsbedingten Exposition der Enterolignane ED und EL und dem Brustkrebsrisiko. Eine signifikante Risikoreduktion wurde bei einer erhöhten LAR- und Gesamtlignanaufnahme sowie einer erhöhten Enterolignanexposition festgestellt. PINO und SECO reduzierten das Brustkrebsrisiko ebenfalls, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die zweite Kohortenstudie (Suzuki et al., 2008) analysierte die ernährungsbedingte Aufnahme von Lignanen bei postmenopausalen Frauen und konnte eine signifikante inverse Verbindung zum Brustkrebsrisiko nachweisen.

Die Ergebnisse der Meta-Analysen von Velentzis et al. (2009) und Buck et al. (2010) stellten einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer erhöhten Lignanaufnahme und der Reduktion des Brustkrebsrisikos bei postmenopausalen Frauen fest. Dieser Effekt konnte nicht bei prämenopausalen Frauen festgestellt werden. Ein weiterer signifikanter Zusammenhang wurde zwischen der Enterolignanexposition und dem Brustkrebsrisiko bei allen Frauen festgestellt. Untergliedert nach dem menopausalem Status konnte keine signifikante Verbindung bei prä- oder postmenopausalen Frauen nachgewiesen werden (Velentzis et al., 2009). Buck et al. (2010) werteten die Daten noch zusätzlich nach der Gesamtlignanexposition (Lignanaufnahme, Enterolignanexposition und Enterolignankonzentration im Urin und Blut) aus. Eine signifikante Verbindung zum Brustkrebsrisiko konnte nicht festgestellt werden. Erst durch die Untergliederung nach dem menopausalem Status, wurde eine signifikante Reduktion des Brustkrebsrisikos bei postmenopausalen Frauen, jedoch nicht bei prämenopausalen Frauen, ermittelt.

Die einzige klinische Studie in diesem Bereich wurde von Fabian et al. (2010) durchgeführt. Sie untersucht die Auswirkung der Aufnahme des Lignans SDG bei prämenopausalen Frauen, welche ein gesteigertes Risiko an Brustkrebs zu erkranken, aufweisen. Als

Referenz für das Brustkrebsrisiko wurde bei dieser Studie der Ki-67-Labeling-Index verwendet. Als weitere Untersuchungsparameter dienten die Zellmorphologie und mammographische Dichte im Brustgewebe, die Hormonlevel von Östradiol und Testosteron sowie die Hormonwachstumsfaktoren IGF-1 und IGFBP-3. Zusätzlich dazu wurden die Konzentrationen von SECO, ED und EL im Plasma zu Beginn, nach 6 sowie 12 Monaten analysiert. 45 Frauen nahmen über einen Zeitraum von 12 Monaten täglich 50 mg SDG in Kapselform auf. Die Ergebnisse zeigen eine 50 %ige Reduktion des Ki-67-Labeling-Index von 4 % (Median) auf 2 % (Median) nach 12 Monaten.

Weitere Veränderungen wurden in der Lignankonzentration festgestellt. Sie wurde zu Beginn, nach 6 sowie 12 Monaten ermittelt. Ein signifikanter Anstieg der Konzentration von SECO, END und ENL war bereits 6 Monaten zu verzeichnen. Zwischen dem 6. und dem 12. Monat wurde kein Konzentrationsunterschied festgestellt. Eine signifikante Veränderung der Zellmorphologie und der mammographischen Dichte des Brustgewebes konnte nicht festgestellt werden. Bei den Hormonwachstumsfaktoren und Hormonleveln kam es ebenfalls zu keiner signifikanten Veränderung.

Zusammenfassend kann kein risikosenkender Effekt durch die Lignanexposition festgestellt werden. Die Ergebnisse zeigen eine Reduktion des Brustkrebsrisikos durch eine erhöhte Lignanexposition, keine Verbindung zwischen der Exposition und dem Brustkrebsrisiko sowie eine Steigerung des Brustkrebsrisikos durch eine sehr geringe oder sehr hohe Lignanaufnahme.

4.1.3 Alpha-Linolensäure

In Bezug auf den Zusammenhang zwischen der ALA-Exposition und dem Brustkrebsrisiko konnten insgesamt sechs Studien ausgewertet werden (siehe Tabelle 6). Unter den Studien sind zwei Meta-Analysen (Saadatian-Elahi et al., 2004; Cao et al., 2016) und vier Fall-Kontroll-Studien (Stefani et al., 1998; Klein et al., 2000; Maillard et al., 2002; Shannon et al., 2007). In die Auswertung wurden nur Studien einbezogen, die die ALA-Aufnahme oder Konzentration im Blut bzw. Gewebe beurteilten oder die Omega-3 Fettsäuren inklusive der ALA untersuchten. Studien, die den Einfluss der Omega-3 Fettsäuren nur allgemein ohne Aufschlüsselung nach ALA erforschten, wurden nicht ausgewertet. Aus den Studien, die sich mit den Omega-3 Fettsäuren insgesamt auseinandersetzten, wurden nur die Ergebnisse für die ALA analysiert.

Autoren (Jahr)	Studiendesign, Evidenzklasse	Zeitraum	Teilnehmer	Untersuchungseinheit	Ergebnis
Saadatian-Elahi et al. (2004)	Meta-Analyse - präventiv, IIa	nicht bekannt	3 Kohorten- und 7 Fall-Kontroll-Studien	Zusammenhang zwischen der Fettsäurenkonzentration (inkl. ALA) im Serum, Plasma, Erythrozytenmembran oder Fettgewebe und dem BKR	1. Kohortenstudien: - inverser nicht signifikanter Zusammenhang zwischen ALA und BKR (RR = 1,10; 95 % CI = 0,74-1,63) 2. Fall-Kontroll-Studien: - signifikanter inverser Zusammenhang zwischen ALA und BKR (RR = 0,64; 95 % CI = 0,46-0,89)
Klein et al. (2000)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	einmalig	182 Frauen, davon: 123 Fälle 59 Kontrollen	Zusammenhang zwischen der Fettsäurenkonzentration im Brustfettgewebe und dem BKR	- inverser Zusammenhang zwischen ALA-Konzentration und BKR (RR = 0,36; 95 % CI = 0,12-1,02; p = 0,026)
Cao et al. (2016)	Meta-Analyse - präventiv, IIa	nicht bekannt	31 prospektive Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien	Zusammenhang zwischen der ernährungsbedingten Fett- und Fettsäureaufnahme (inkl. ALA) und dem BKR basierend auf FFQ oder 24h-Recall-Methode	- kein Zusammenhang zwischen Aufnahme von ALA und BKR (RR = 0,99; 95 % CI = 0,92-1,07)
Stefani et al. (1998)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	einmalig	762 Frauen, davon: 365 Fällen 397 Kontrollen	Zusammenhang zwischen der ernährungsbedingten Aufnahme von Fettsäuren (inkl. ALA) und dem BKR basierend auf FFQ	- signifikante positive Verbindung zwischen der ALA-Aufnahme und dem BKR (OR = 3,8; 95 % CI = 1,5-9,4)
Maillard et al. (2002)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	einmalig	329 Frauen, davon: 241 Fälle 88 Kontrollen	Zusammenhang zwischen der Omega-3 Fettsäurenkonzentration (inkl. ALA) im Fettgewebe und dem BKR	- inverse Korrelation zwischen einer erhöhten ALA-Konzentration und einem geringeren BKR (OR = 0,39; 95 % CI = 0,19-0,78; p = 0,01)
Shannon et al. (2007)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	einmalig	1.352 Frauen, davon: 322 Fälle 1.030 Kontrollen	Zusammenhang zwischen der Fettsäurenkomposition (inkl. ALA) in den Erythrozyten und dem BKR	- kein Zusammenhang zwischen der ALA-Konzentration in den Erythrozyten und dem BKR (p = 0,10)

ALA, Alpha-Linolensäure; BKR, Brustkrebsrisiko; CI, Confidence Interval; FFQ, Food Frequency Questionnaire; OR, Odds Ratio; p, p-Wert; RR, Relative Risk

Tabelle 6: Übersicht der Studien zum Einfluss der ALA auf Brustkrebs

Der überwiegende Teil der Studien untersuchte die Korrelation zwischen der Fettsäurenkonzentration im Serum, Plasma, in den Erythrozyten oder dem Fettgewebe und dem Brustkrebsrisiko. Die Meta-Analyse von Saadatien-Elahi et al. (2004) unterteilte die Untersuchungsergebnisse nach dem Studiendesign, welche eine unterschiedliche Ausrichtung zeigen. Für die analysierten Kohortenstudien konnte ein inverser, nicht signifikanter Zusammenhang zwischen der ALA-Konzentration und dem Brustkrebsrisiko festgestellt werden. Anders bei den Fall-Kontroll-Studien. Diese Schlussfolgerungen des Forschungsteams zeigen hierbei eine signifikante inverse Verbindung zwischen der ALA-Konzentration und dem Brustkrebsrisiko.

Die Fall-Kontroll-Studien von Klein et al (2000) und Maillard et al. (2002) kamen zu den gleichen Ergebnissen, wie die Studie von Saadatien-Elahi et al. (2004). Die Auswertung zeigte eine inverse signifikante Korrelation zwischen der ALA-Konzentration im Fettgewebe und dem Brustkrebsrisiko.

Diese Korrelation wird von Shannon und Kollegen (2007) nicht bestätigt. Das Forschungsteam untersuchte die Erythrozyten auf ihre Fettsäurezusammensetzung und deren Verbindung zum Brustkrebsrisiko und konnte keine Verbindung feststellen.

Die Fall-Kontroll-Studie von Stefani et al. (1998) und die Meta-Analyse von Cao et al. (2016) untersuchten die ernährungsbedingte Aufnahme von Fetten und Fettsäuren in Bezug auf das Brustkrebsrisiko. Stefani et al. (1998) stellten fest, dass eine gesteigerte ALA-Aufnahme positiv und signifikant mit einer Steigerung des Risikos an Brustkrebs zu erkranken verbunden ist. Diese Schlussfolgerung wurde von der Meta-Analyse nicht bestätigt. Cao et al. (2016) analysierten die ernährungsbedingte Aufnahme von Fetten und Fettsäuren anhand von 31 Studien und konnte keine Verbindung zwischen der Aufnahme und dem Brustkrebsrisiko feststellen.

Die Studien, die sich mit dem Zusammenhang zwischen der ALA-Exposition und dem Brustkrebsrisiko auseinandersetzen, liefern heterogene Studienergebnisse. Zusammenfassend kann erwähnt werden, dass sowohl krebsfördernde als auch krebshemmende Effekte festgestellt wurden.

4.2 Prostatakrebs

4.2.1 Lignane

Im Zusammenhang mit der Aufnahme von Lignanen und dem Prostatakrebsrisiko wurden 15 Studien ausgewertet, welche in Tabelle 7 aufgeführt sind. Unter den Studien befinden sich zwei Meta-Analysen, zwei klinische und neun epidemiologische Studien.

Autoren (Jahr)	Studiendesign, Evidenzklasse	Zeitraum	Teilnehmer	Untersuchungseinheit	Ergebnis
He et al. (2015)	Meta-Analyse - präventiv, Ila	nicht bekannt	2 Kohortenstudien, 17 Fall-Kontroll-Studien	1. Zusammenhang zwischen der ernährungsbedingten Aufnahme von Phytoöstrogenen (inkl. Lignanen) und dem PKR 2. Zusammenhang zwischen der Phytoöstrogenkonzentration im Serum (inkl. SECO und EL) und dem PKR	1. keine signifikante Verbindung zwischen erhöhter Aufnahme von Lignanen und PKR (OR = 0,87; 95 % CI = 0,69-1,09) 2. inverse Verbindung zwischen EL-Konzentration und PKR (OR = 0,83; 95 % CI = 0,70-0,99)
Zhang et al. (2017)	Meta-Analyse - präventiv, Ila	nicht bekannt	2 Kohortenstudien, 21 Fall-Kontroll-Studien	1. Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Phytoöstrogenen (inkl. Lignanen) und dem PKR 2. Zusammenhang zwischen EL-Konzentration im Serum + Urin und dem PKR	1. kein signifikanter Zusammenhang zwischen PKR und - Gesamtlignan- (OR = 1,05; 95 % CI = 0,54-2,04; p =0,88) gehalt - SECO (OR = 1,02; 95 % CI = 0,83-1,24; p =0,87) - EL (OR = 0,94; 95 % CI = 0,73-1,20; p =0,50) 2. kein Zusammenhang zwischen EL-Konzentration im Serum + Urin und PKR
Demark-Wahnefried et al. (2008)	RCT - therapeutisch, Ib	Durchschnittlich 30 - 31 Tage	161 Männer mit Prostatakrebs 1. Gr.: 41 Männer 2. Gr.: 40 Männer 3. Gr.: 40 Männer 4. Gr.: 40 Männer	4 Studiengruppen: 1. Gruppe: Kontrollgruppe mit normaler Ernährung 2. Gruppe: 30 g Leinsamen pro Tag zur normalen Ernährung (LS) 3. Gruppe: fettreduzierte Ernährung (LF) ($\leq 20\%$ der Gesamtenergie durch Fette) 4. Gruppe: LS+LF - Analyse des Serums auf Veränderungen von PSA, Testosteron und Wachstumshormonfaktoren IGF-1, IGFBP-3 und SHBG - Analyse des Prostatagewebes auf Veränderungen des Ki-67-Labeling-Index, der Apoptoserate und der ALA-Konzentration	- 2. Gruppe: Median = 1,66; 95 % CI = 1,13-2,64 4. Gruppe: Median = 1,50; 95 % CI = 1,05-2,60 1. Gruppe: Median = 3,23; 95 % CI = 2,42-3,92 3. Gruppe: Median = 2,56; 95 % CI = 2,00-3,69 → Gruppe 2 + 4 wiesen im Vergleich zu den Gruppen 1 + 3 einen verringerten Ki-67-Labeling-Index auf (p < 0,002) - keine Unterschiede in der Apoptoserate zwischen den Gruppen - keine relevanten Unterschiede bei den Konzentrationen von PSA, Testosteron, SHBG, IGF-1 und IGFBP-3 im Serum

Autoren (Jahr)	Studiendesign, Evidenzklasse	Zeitraum	Teilnehmer	Untersuchungseinheit	Ergebnis
<p>Azrad et al. (2013)</p> <p>Analyse im Rahmen der Studie von Demark-Wahnefried et al. (2008)</p>	<p>RCT - therapeutisch, Ib</p>	<p>Durchschnittlich 30 -31 Tage</p>	<p>161 Männer mit Prostatakrebs – Datenauswertung von 147 Männern</p> <p>1. Gr.: 74 Männer</p> <p>2. Gr.: 73 Männer</p>	<p>Zusammenfassung der Gruppen 1 + 3 sowie 2 + 4 in Anlehnung an die Studie Demark - Wahnefried et al. (2008)</p> <p>1. Gruppe: Kontrollgruppe mit normaler Ernährung + fettreduzierte Ernährung ($\leq 20\%$ der Gesamtenergie durch Fette)</p> <p>2. Gruppe: 30 g Leinsamen pro Tag zur normalen Ernährung und zusätzlich in Verbindung mit fettreduzierter Ernährung ($\leq 20\%$ der Gesamtenergie durch Fette)</p> <p>- Analyse des Prostatagewebes auf Veränderungen des Ki-67-Labeling-Index, VEGF und der NFkB-Expression</p> <p>- Analyse des Urins auf die EL- und ED-Konzentration</p>	<p>Ergebnisse für Gruppe 1:</p> <p>- keine signifikanten Veränderungen</p> <p>Ergebnisse für die Gruppe 2:</p> <p>- signifikanter Zusammenhang zwischen Lignanaufnahme und Enterolignan- ($\rho = 0,677$; $P < 0,0001$), ED- ($\rho = 0,628$; $P < 0,0001$), EL-Konzentration ($\rho = 0,676$; $P < 0,0001$) im Urin</p> <p>- signifikante und inverse Verbindung zwischen Enterolignan- ($\rho = -0,217$; $P = 0,011$) und EL-Konzentration ($\rho = -0,230$; $P = 0,007$) im Urin und Ki-67-Labeling-Index</p> <p>- reduzierte Expression von VEGF (nicht-signifikant) ($\rho = -0,143$; $P = 0,141$)</p> <p>- kein Zusammenhang zwischen erhöhter Enterolignankonzentration im Urin und einer verringerten NFkB-Expression</p>
<p>Hedelin et al. (2006)</p>	<p>Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III</p>	<p>einmalig</p>	<p>2.210 Männer, davon: 858 Fälle 1.352 Kontrollen</p>	<p>1. Zusammenhang zwischen der ernährungsbedingten Aufnahme von phytoöstrogenreichen Lebensmitteln und Getränken (inkl. Leinsamen) und dem PKR basierend auf einem FFQ</p> <p>2. Zusammenhang zwischen der EL-Konzentration im Serum und PKR</p>	<p>1. kein Einfluss zwischen PKR und Gesamtlignanaufnahme bzw. Aufnahme von einzelnen Lignan (SECO, MAT)</p> <p>2. inverse Korrelation zwischen EL-Konzentration im Serum und PKR</p>

Autoren (Jahr)	Studiendesign, Evidenzklasse	Zeitraum	Teilnehmer	Untersuchungseinheit	Ergebnis
Stattin et al. (2004)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	5 Jahre	790 Männer, davon: 265 Fälle 525 Kontrollen	EL-Konzentration im Serum verglichen mit dem PKR	- kein signifikanter Zusammenhang zwischen EL-Konzentration und PKR im Vergleich vom niedrigsten zum höchsten Quartil: 1. Quartil: OR = 1,00 (Referenz) 2. Quartil: OR = 0,81; 95 % CI = 0,52-1,27 3. Quartil: OR = 1,03; 95 % CI = 0,67-1,58 4. Quartil: OR = 1,22; 95 % CI = 0,80-1,86
Jackson et al., (2010)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	einmalig	369 Männer, davon: 175 Fälle 194 Kontrollen	Zusammenhang zwischen Phytoöstrogenkonzentration im Urin (inkl. EL) und dem Prostatakrebs (inkl. Tumorgrad)	- hohe Konzentration von EL ist positiv verbunden mit hohem Tumorgrad (OR = 1,85; 95 % CI = 1,01-3,44; p = 0,027)
Venkitaraman et al. (2008)	Fall-Kontroll-Studie - therapeutisch, III	2,5 Jahre	191 Männer mit Prostatakrebs	Zusammenhang zwischen der Phytoöstrogenkonzentration im Urin (inkl. EL) und dem Krankheitsverlauf des Prostatakrebs (Urinabgabe zu Beginn der Studie)	- kein Zusammenhang zwischen der EL-Konzentration im Urin und dem Krankheitsverlauf
Heald et al. (2007)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	einmalig	916 Männer, davon: 433 Fälle 483 Kontrollen	Zusammenhang zwischen EL-Konzentration im Serum und dem PKR	- signifikante inverse Verbindung zwischen erhöhter EL-Konzentration im Serum und PKR (OR = 0,40; 95 % CI = 0,22-0,71)
Travis et al. (2009)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	einmalig	1.992 Männer, davon: 950 Fälle 1.042 Kontrollen	Zusammenhang zwischen Phytoöstrogenkonzentration im Serum (inkl. EL und ED) und dem PKR inkl. Tumoreigenschaften (Grad und zeitliche Klassifizierung)	- kein Zusammenhang zwischen der EL- und ED-Konzentration im Serum und PKR - kein Zusammenhang zwischen der EL- und ED-konzentration im Serum und den Tumoreigenschaften

Autoren (Jahr)	Studiendesign, Evidenzklasse	Zeitraum	Teilnehmer	Untersuchungseinheit	Ergebnis
Ward et al. (2008)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	12 Monate	1.021 Männer, davon: 193 Fälle 828 Kontrollen	Zusammenhang zwischen Phytoöstrogenkonzentration im Serum und Urin (inkl. EL und ED) und dem PKR	- kein Zusammenhang zwischen der EL- und ED- sowie der Gesamtlignankonzentration im Serum + Urin und dem PKR Serum: - ED: OR = 1,01; 95 % CI = 0,95-1,07 - EL: OR = 0,96; 95 % CI = 0,88-1,02 - Gesamtlignane: OR = 0,94; 95 % CI = 0,86-1,04 Urin: - ED: OR = 0,98; 95 % CI = 0,93-1,04 - EL: OR = 0,98; 95 % CI = 0,91-1,05 - Gesamtlignane: OR = 0,95; 95 % CI = 0,88-1,03
Ward et al. (2010)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	12 Monate	1.116 Männer, davon: 204 Fälle 812 Kontrollen	Zusammenhang zwischen der Phytoöstrogen- und Lignanaufnahme (inkl. SECO, ED und EL) und dem PKR basierend auf einem 7-Tage-Ernährungsprotokoll	- positiver Zusammenhang zwischen erhöhter Aufnahme von EL (OR = 1,39; 95 % CI = 1,12-1,71) + Enterolignanen (OR = 1,41; 95 % CI = 1,12-1,76) und einem reduzierten PKR
Park et al. (2009)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	einmalig	653 Männer, davon: 249 Fälle 404 Kontrollen	Zusammenhang zwischen der Phytoöstrogenkonzentration (inkl. EL) im Urin und dem PKR	- kein Zusammenhang zwischen EL-Konzentration im Urin und dem PKR
Stattin et al. (2002)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	14 Jahre	3.344 Männer, davon: 794 Fälle 2.550 Kontrollen	Zusammenhang zwischen der EL-Konzentration im Serum und dem PKR	- kein signifikanter Zusammenhang zwischen EL-Konzentration und PKR vom niedrigsten zum höchsten Quartil 1. Quartil: OR = 1,00 (Referenz) 2. Quartil: OR = 1,21; 95 % CI = 0,96-1,52 3. Quartil: OR = 1,16; 95 % CI = 0,91-1,47 4. Quartil: OR = 1,08; 95 % CI = 0,83-1,39

CI, Confidence Interval; ED, Enterodiol; EL, Enterolacton; FFQ, Food Frequency Questionnaire; Gr., Gruppe; IGF-1, Insulin-like Growth Factor-1; IGFBP-3, Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3; MAT, Matairesinol; NFkB, Nuclear Factor kappa B; OR, Odds Ratio; p/P, p-Wert; PKR, Prostatakrebsrisiko; PSA, Prostate Specific Antigen; RCT, Randomised Controlled Trial, p, Spearmans Rangkorrelationskoeffizient; SECO, Secoisolariciresinol; SHBG, Sexualhormon-bindendes Globulin; VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor

Tabelle 7: Übersicht der Studien zum Einfluss von Lignan auf Prostatakrebs

Es wurden Studien einbezogen, die den Zusammenhang zwischen dem Prostatakrebs oder dem Prostatakrebsrisiko und der Aufnahme von Leinsamen oder den spezifischen Leinsamenlignanen (SDG oder SECO) und/oder den Enterolignanen (ED und EL) untersuchen. Daneben wurden ebenfalls Studien ausgewertet, die sich mit der Phytoöstrogenaufnahme oder -konzentration auseinandersetzen. Aus diesen Studien wurden nur die Ergebnisse dargestellt, die sich auf Lignane und Enterolignane beziehen. Die Ergebnisse für Isoflavone und Coumestane, die ebenfalls zu den Phytoöstrogenen gehören, wurden bei der Auswertung unbeachtet gelassen.

Der überwiegende Teil der Studien untersuchte die Auswirkung der Enterolignankonzentration im Serum und/oder im Urin auf das Prostatakrebsrisiko (He et al., 2015; Zhang et al., 2017; Hedelin et al., 2006; Stattin et al., 2002; 2004; Jackson et al., 2010; Travis et al., 2009; Ward et al., 2010; Park et al., 2009; Heald et al., 2007; Ward et al., 2008).

Die Studienergebnisse zeigen unterschiedliche Auswirkungen der Enterolignankonzentration im Serum in Bezug auf das Prostatakrebsrisiko. He et al. (2015), Hedelin et al. (2006) und Heald et al. (2007) konnten eine signifikante Korrelation zwischen einer erhöhten Enterolactonkonzentration im Serum und einem geringeren Prostatakrebsrisiko feststellen. Kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Enterodiol- bzw. Enterolactonkonzentration im Serum wurde aus den Studien von Zhang et al. (2017), Stattin et al. (2002, 2004), Travis et al. (2009) und Ward et al. (2008) geschlossen.

Die Untersuchungen von Zhang et al. (2017), Ward et al. (2008) und Park et al. (2009) konnten ebenfalls keine signifikante Verbindung zwischen der Enterolignankonzentration im Urin und dem Prostatakrebsrisiko nachweisen. Jackson und sein Forschungsteam (2010) schlussfolgerten, dass eine hohe Enterolactonkonzentration im Urin das Prostatakrebsrisiko fördert.

Zwei Meta-Analysen und zwei Fall-Kontroll-Studien untersuchten die ernährungsbedingte Aufnahme von Phytoöstrogenen, inklusive der Lignane, im Zusammenhang mit dem Prostatakrebsrisiko (He et al., 2015; Zhang et al., 2017; Hedelin et al., 2006; Ward et al., 2010). Beide Meta-Analysen (He et al., 2015; Zhang et al., 2017) und die Studie von Hedelin et al. (2006) stellten keine signifikante Verbindung zwischen einem geringeren Prostatakrebsrisiko und einer erhöhten Gesamtlignanaufnahme oder der erhöhten Aufnahme von einzelnen Lignanen, wie z. B. SECO und Enterolacton, fest.

Ward et al. (2010) konnten feststellen, dass eine erhöhte ernährungsbedingte Aufnahme von Enterolacton und Enterolignanen zu einem geringeren Prostatakrebsrisiko führt.

Venkitaraman und Kollegen (2008) untersuchten, ob die Phytoöstrogenkonzentration (inklusive Enterolacton) im Urin Auswirkung auf den Krankheitsverlauf des Prostatakrebs besitzt. Diese Auswirkung war ebenfalls ein Untersuchungsteilbereich in den Studien von

Jackson et al. (2010) und Travis et al. (2009). Die Studienergebnisse von Jackson et al. (2010) zeigten, dass eine erhöhte Enterolactonkonzentration mit einem hohen Tumorgrad verbunden ist. Im Gegensatz dazu, stellten Venkitaraman et al. (2008) und Travis et al. (2009) keine Verbindung zwischen der Enterolactonkonzentration im Urin oder Serum und den unterschiedlichen Tumorgraden bzw. dem Krankheitsverlauf fest.

Die klinische Studie von Demark-Wahnefried und Kollegen (2008) untersuchte anhand von vier unterschiedlichen Ernährungsweisen, inwiefern eine Leinsamenergänzung und/oder eine fettreduzierte Ernährungsweise, Auswirkung auf Prostatakrebs und damit verbundene Biomarker besitzt. 161 Männer mit Prostatakrebs wurden einer der folgenden Ernährungsweisen zugeteilt: 1. keine Änderung der normalen Ernährungsweise (Kontrollgruppe); 2. täglich 30 g Leinsamen zur normalen Ernährung; 3. fettreduzierte Ernährung ($\leq 20\%$ der Gesamtenergie durch Fette); 4. täglich 30 g Leinsamen und die fettreduzierte Ernährung. Der Hauptuntersuchungsgrund lag darin, herauszufinden, inwiefern sich die unterschiedlichen Ernährungsweisen auf den Ki-67-Labeling-Index auswirken. Neben der Apoptoserate wurden noch weitere Untersuchungsparameter, wie z. B. die Veränderung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum, das Steroidhormon Testosteron sowie die Wachstumshormonlevel von IGF-1, IGFBP-3 und SHBG untersucht. Zudem wurde unter anderem auch der Effekt der unterschiedlichen Ernährungsweisen auf die Lignankonzentration im Urin untersucht. Bei den Studienteilnehmern mit der Leinsamenergänzung (Gruppe 2 und 4) konnte eine signifikante Reduktion des Ki-67-Labeling-Index gegenüber den Teilnehmern, die keine Leinsamenergänzung in ihrer Ernährung hatten, festgestellt werden. Alle anderen Untersuchungsparameter wiesen keine Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen auf.

Die Daten dieser Studie wurden durch Azrad et al. (2013) weiterführend ausgewertet. Der Zweck der Studie von Azrad et al. (2013) war die Ermittlung einer Korrelation zwischen der ernährungsbedingten Aufnahme von Lignan, der physiologischen Enterolignankonzentration und der Expression bestimmter Tumorzellen (NFkB und VEGF) sowie dem Ki-67-Labeling-Index. Von den ursprünglichen 161 Männern konnten die Daten von 147 Männern in dieser Analyse verwendet werden. Für die Auswertung der Daten wurden zwei Gruppen gebildet. Zur ersten Gruppe gehörten die Kontrollgruppe und die Gruppe mit der fettreduzierten Ernährungsweise. Zur zweiten Gruppe zählten die Teilnehmer mit der Leinsamensupplementierung sowie der fettreduzierten Ernährungsweise plus Leinsamensupplementierung. Diese Unterteilung wurde vorgenommen, um die Veränderung der Enterolignankonzentration zwischen den Gruppen, die Leinsamen aufgenommen haben und diejenigen, die keine Leinsamen verzehrt haben, vergleichen zu können. Hierbei

konnte festgestellt werden, dass die Konzentration von Enterolacton sowie der Gesamtanteil an Enterolignanen im Urin signifikant und invers mit dem Ki-67-Labeling-Index verbunden sind. Die Stärke dieser Assoziation liegt zwischen einer mäßigen und moderaten statistischen Signifikanz. Außerdem konnte angedeutet werden, dass eine höhere Enterolactonkonzentration verbunden ist mit einer erschwerten Angiogenese⁶ aufgrund der geringeren Tumorzellexpression von VEGF. Auf der anderen Seite konnte keine Verbindung zwischen der Enterolignankonzentration im Urin und der verringerten Aktivität von NFκB festgestellt werden.

Zusammenfassend kann angeführt werden, dass die Studien ungleiche Ergebnisse in Bezug auf den Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Lignanen und dem Prostatakrebsrisiko liefern. Auch für die Lignanexposition in Verbindung mit dem Prostatakrebs konnten krebsfördernde, -hemmende oder ausbleibende Effekte festgestellt werden.

4.2.2 Alpha-Linolensäure

Zur ernährungsbedingten Aufnahme von ALA und dem Prostatakrebsrisiko konnten insgesamt neun Studien ausgewertet werden. Unter den Studien sind fünf Meta-Analysen, zwei Fall-Kontroll-Studien und zwei randomisiert, kontrollierte Studien. Diese werden in der Tabelle 8 dargestellt. Bei der Auswertung wurden ausschließlich Studien einbezogen, die die ALA- Aufnahme oder Konzentration im Blut bzw. Gewebe beurteilten oder die Omega-3 Fettsäuren inklusive der ALA untersuchten. Studien, die den Einfluss der Omega-3 Fettsäuren nur allgemein ohne Aufschlüsselung nach ALA untersuchten, wurden nicht ausgewertet. Aus den Studien, die sich mit den Omega-3 Fettsäuren insgesamt auseinandersetzten, wurden nur die Ergebnisse für die ALA analysiert. Die Ergebnisse der Studien sind sehr unterschiedlich. Drei Meta-Analysen konnten eine positive Korrelation zwischen der erhöhten ernährungsbedingten Aufnahme von ALA oder ALA-Konzentration im Blut und einem gesteigerten Prostatakrebsrisiko feststellen (Brouwer et al., 2004; Simon et al., 2009; Brouwer, 2008). Wobei die Meta-Analyse von Simon et al. (2009) nach Anpassung der Daten auf Heterogenität und Publikationsbias keinen Zusammenhang mehr feststellen konnte. Diesen Ergebnissen gegenübergestellt, konnte die Meta-Analyse von Carayol et al. (2010) einen schützenden signifikanten Effekt durch die ALA-Aufnahme in Verbindung mit dem Prostatakrebsrisiko nachweisen. Carayol et al. (2010) untersuchten zusätzlich ab welcher ernährungsbedingten ALA-Dosis ein schützender Effekt gegen das Prostatakrebsrisiko auftritt.

⁶ Zellneubildung

Autoren (Jahr)	Studiendesign, Evidenzklasse	Zeitraum	Teilnehmer	Untersuchungseinheit	Ergebnis
Brouwer et al. (2004)	Meta-Analyse - präventiv, IIa	nicht bekannt	9 Beobachtungsstudien (Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien)	Zusammenhang zwischen ALA-Aufnahme oder ALA-Konzentration im Blut und Inzidenz oder Prävalenz von Prostatakrebs	- hohe Aufnahme von ALA bzw. hohe Konzentration von ALA im Blut steigert PKR (RR = 1,70; 95 % CI = 1,12-2,58)
Simon et al. (2009)	Meta-Analyse - präventiv, IIa	nicht bekannt	8 Fall-Kontroll-Studien und 8 prospektive Studien	Zusammenhang zwischen der ernährungsbedingten ALA-Aufnahme bzw. ALA-Konzentration im Blut oder Gewebe und dem PKR	- gesteigerte ernährungsbedingte ALA-Aufnahme und ALA-Konzentration im Gewebe steigert PKR (RR = 1,20; 95% CI = 1,01-1,43) - nach der Anpassung der Daten auf Heterogenität und Publikationsbias konnte kein Zusammenhang festgestellt werden (RR = 0,96; 95 % CI = 0,79-1,17)
Brouwer (2008)	Meta-Analyse - präventiv, IIa	nicht bekannt	13 Beobachtungsstudien, davon: 7 prospektive Studien und 6 Fall-Kontroll-Studien	Zusammenhang zwischen ernährungsbedingten ALA-Aufnahme oder ALA-Konzentration im Blut und Prostatakrebsinzidenz oder-prävalenz	- gesteigertes PKR bei Männern mit gesteigerter Aufnahme und hoher Blutkonzentration von ALA (gemeinsame RR = 1,36; 95 % CI = 1,08-1,70; Heterogenität = 77,6 %)
Carayol et al. (2010)	Meta-Analyse - präventiv, IIa	nicht bekannt	5 prospektive Studien	1. Zusammenhang zwischen ernährungsbedingten ALA-Aufnahme und PKR 2. Zusammenhang zwischen der Dosis-Wirkung von ALA und PKR	1. signifikant Reduktion des PKR durch ALA-Aufnahme (RR = 0,92; 95% CI = 0,85-0,99) 2. gesteigerte ALA-Aufnahme von mehr als 1,5 g/pro Tag senkt das PKR (RR = 0,95; 95 % CI = 0,91-0,99)
Chavarro et al. (2007)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	13 Jahre	952 Männer, davon: 476 Fälle und 476 Kontrollen	Zusammenhang zwischen Konzentration der verschiedenen Omega-3 und Omega-6 FS (inkl. ALA) im Blut und PKR	- kein Zusammenhang zwischen ALA-Konzentration und PKR
Brasky et al. (2011)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	7 Jahre	3.461 Männer, davon: 1.658 Fälle 1.803 Kontrollen	Zusammenhang zwischen entzündungsfördernden Fettsäuren (inkl. ALA) im Serum und der 7-Jahresprävalenz von PKR	- kein signifikanter Zusammenhang zwischen ALA-Konzentration im Blut und PKR

Autoren (Jahr)	Studiendesign, Evidenzklasse	Zeitraum	Teilnehmer	Untersuchungseinheit	Ergebnis
Brouwer et al. (2013)	RCT - präventiv, Ib	40 Monate	1.622 Männer davon: 1. Gr.: 815 Männer 2. Gr.: 807 Männer	Unterteilung in 2 Gruppen 1. Gruppe: Placebo zur normalen Ernährung (Kontrollgruppe) 2. Gruppe: 2 g ALA pro Tag zur normalen Ernährung - Analyse des Serums auf die Veränderung der PSA-Konzentration	- Steigerung PSA zwischen der 1. Gruppe und der 2. Gruppe nach 40 Monaten um 0,10 ng/mL (Median) (95 % CI = -0,02-0,22 ng/mL; p = 0,12)
Fu et al. (2015)	Meta-Analyse - präventiv, Ila	nicht bekannt	16 Studien mit prospektivem Design, davon: 7 Fall-Kontroll-Studien 6 Kohortenstudien 3 Fall-Kohortenstudien	1. Zusammenhang zwischen ernährungsbedingten Aufnahme von ALA in bestimmter Dosierung und PKR 2. ALA-Konzentration im Blut zu PKR 3. ALA-Konzentration im Blut zum Tumorgrad bzw. -stadium	1. kein signifikanter Zusammenhang (Summe der RR für eine gesteigerte Aufnahme von 0.5 g/d = 0,99; 95 % CI = 0,98-1,00) 2. kein signifikanter Zusammenhang (RR = 1,00; 95 % CI = 0,98-1,03) 3. - kein Zusammenhang zwischen ALA-Konzentration und aggressivem Tumor (RR = 0,98; 95 % CI = 0,87-1,11) - ein Zusammenhang (nicht linear) zwischen nicht-aggressivem Tumor und ALA-Konzentration (p < 0,01) ist vorhanden
Azrad et al. (2012) Analyse im Rahmen der Studie von Demark-Wahnefried et al. 2008	RCT - therapeutisch, Ib	Durchschnittlich 30 - 31 Tage	161 Männer mit Prostatakrebs: Datenauswertung erfolgte von 134 Männern 1. Gr.: 67 Männer 2. Gr.: 67 Männer	Zusammenfassung der Gruppen 1 + 3 sowie 2 + 4 aus Ursprungsstudie 1. Gr.: Kontrollgruppe mit normaler Ernährung + fettreduzierte Ernährung ($\leq 20\%$ der Gesamtenergie durch Fette) 2. Gr.: 30 g Leinsamen pro Tag zur normalen Ernährung und zusätzlich in Verbindung mit fettreduzierter Ernährung - Analyse des Prostatagewebes und Serums nach Ki-67-Labeling-Index, PSA und ALA-Konzentration	1. + 2. Gr.: - kein signifikanter Unterschied der ALA-Konzentration im Prostatagewebe - Signifikante Steigerung der Tumormarker in Verbindung mit der ALA-Konzentration im Prostatagewebe -> PSA ($p = +0,191$; $P < 0,05$) -> Ki-67-Labeling-Index ($p = +0,186$; $P < 0,05$) 2. Gr.: - erhöhte Aufnahme von ALA und Omega-3 Fettsäuren ($p < 0,0001$) - erhöhte EPA-Konzentration im Prostatagewebe ($p < 0,011$)

ALA, Alpha-Linolensäure; EPA, Eicosahexensäure; CI, Confidence Interval; Gr., Gruppe; PKR, Prostatakrebsrisiko; p/P, p-Wert; PSA, Prostate Specific Antigen; RCT, Randomised Clinical Trial; RR, Relative Risk; ρ , Spearman's Rangkorrelationskoeffizient

Tabelle 8: Übersicht der Studien zum Effekt der ALA auf Prostatakrebs

Die Ergebnisse zeigten einen krebsvorbeugenden Effekt ab einer gesteigerten ALA-Aufnahme von mehr als 1,5 g/pro Tag. Weder einen krebsreduzierenden Effekt noch einen krebsfördernden Trend stellten die Auswertungen der Fall-Kontroll-Studien von Chavarro et al. (2007) und Brasky et al. (2011) fest. Sie untersuchten den Zusammenhang zwischen der Konzentration der verschiedenen Omega-3 Fettsäuren bzw. der entzündungsfördernden Fettsäuren im Blut in Bezug auf das Prostatakrebsrisiko. Die Konzentration an ALA im Blut erzielte dabei keine signifikanten Ergebnisse.

Brouwer et al. (2013) untersuchten den Zusammenhang zwischen der täglichen Aufnahme von 2 g ALA über einen Zeitraum von 40 Monaten im Vergleich zur PSA-Konzentration im Serum. PSA wurde in dieser Studie als ein Merkmal für Prostatakrebs verwendet. Diese Auswertung ist nur ein Teilbereich der ursprünglichen Studie. Diese prüfte, inwiefern die Aufnahme von 2 g ALA, 400 mg EPA/DHA oder ALA und EPA/DHA pro Tag oder Placebo in Form von 20 g Margarine über 40 Monate Auswirkungen auf die Genesung von CVD hat. Für die Auswertung in Bezug auf das Prostatakrebsrisiko konnten die Daten von 1.622 Männern verwendet werden. Diese haben entweder 2 g ALA oder das Placeboprodukt aufgenommen. Es konnte festgestellt werden, dass die zusätzlichen 2 g ALA täglich das PSA um 0,10 ng/mL steigerten. Das würde normalerweise auf eine positive Korrelation hinweisen. Das Forschungsteam schlussfolgerte jedoch eine nicht-signifikante Auswirkung auf das Prostatakrebsrisiko, weil das 95 %ige-Konfidenzintervall zwischen -0,02 und 0,22 ng/mL liegt.

Die Meta-Analyse von Fu et al. (2015) analysierte prospektive Studien nach dem Zusammenhang zwischen der ernährungsbedingten Aufnahme von unterschiedlichen ALA-Gehalten sowie dem zirkulierenden Omega-3 Fettsäureanteil im Blut und dem Prostatakrebsrisiko. Fünf Quellen konnten für die Dosis-Wirkungsanalyse verwendet werden. Die Angaben waren entweder in g/Tag oder g/1000 kcal/pro Tag verfügbar. Weder für die unterschiedlichen aufgenommenen ALA-Gehalte noch für die ALA-Konzentration im Blut konnte eine signifikante Verbindung zum Prostatakrebsrisiko festgestellt werden. Die Meta-Analyse untersuchte außerdem einen bestimmten Teil der Studien nach dem Zusammenhang zwischen der ALA-Konzentration im Blut und einem nicht-aggressiven sowie aggressiven Tumorgrad. Es wurde ein nicht-linearer Zusammenhang zwischen der ALA-Konzentration im Blut und einem nicht-aggressiven Tumorgrad festgestellt. Die Forscher schlussfolgerten daraus einen schützenden Effekt. Ein Zusammenhang zwischen einem aggressiven Tumorgrad und der ALA-Konzentration konnte nicht ermittelt werden.

Die Analyse von Azrad et al. (2012) basiert auf der klinischen Studie von Demark-Wahnefried et al. (2008). An der Ursprungsstudie nahmen 161 Männer mit Prostatakrebs teil, die kurz vor der Operation standen. Die Männer wurden einer der vier Ernährungsweisen für einen Zeitraum von 30 Tagen zugewiesen: 1. Kontrollgruppe mit normaler Ernährung; 2. tägliche Leinsamenaufnahme von 30 g zur normalen Ernährung; 3. fettreduzierte Ernährungsweise ($\leq 20\%$ der Gesamtenergie durch Fette); 4. tägliche Leinsamenaufnahme von 30 g + fettreduzierte Ernährungsweise. Die Aufnahme von 30 g Leinsamen entspricht einer täglichen Aufnahme von 6,51 g ALA. Von den ursprünglichen 161 Männern konnten die Daten von 134 Männern für diese Auswertung genutzt werden. Azrad et al. (2012) untersuchten den Zusammenhang zwischen der ALA-Konzentration im Prostatagewebe und den Biomarkern von aggressivem Prostatakrebs (Ki-67-Labeling-Index und PSA-Konzentration im Serum) bei Männern mit Prostatakrebs, die eine erhöhte ALA-Aufnahme im Vergleich zu einer normalen ALA-Aufnahme durchführen. Die Auswertung der Daten zeigte, dass die Männer der Leinsamengruppe eine höhere ALA- und Omega-3 Fettsäureaufnahme gegenüber der Nicht-Leinsamengruppe hatten, jedoch konnte keine signifikant höhere Konzentration von ALA im Prostatagewebe bei den Männern der Leinsamengruppe ermittelt werden. Stattdessen wurde eine erhöhte EPA-Konzentration im Prostatagewebe der Leinsamengruppe nachgewiesen. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass die ALA-Konzentration im Prostatagewebe positiv signifikant mit dem PSA-Gehalt im Serum und dem Ki-67-Labeling-Index verbunden ist. Azrad et al. (2012) folgerten daraus, dass eine erhöhte ALA-Konzentration im Prostatagewebe mit dem Auftreten von aggressivem Prostatakrebs verbunden sein könnte.

Zusammenfassend ist darzustellen, dass die Studien sehr heterogene Ergebnisse liefern. Es wurden keine, krebshemmende und –fördernde Verbindungen zwischen der ALA-Konzentration oder Aufnahme und dem Prostatakrebsrisiko festgestellt.

4.3 Darmkrebs

4.3.1 Lignane

Für die Auswertung des Zusammenhangs zwischen dem Darmkrebsrisiko und der Lignanaufnahme oder -konzentration im Plasma bzw. im Urin konnten insgesamt vier Studien ausgewertet werden (siehe Tabelle 9). Unter den Studien sind drei Fall-Kontroll-Studien (Ward et al., 2008; Ward et al., 2010; Cotterchio et al., 2006) und eine Meta-Analyse (Jiang et al., 2017).

Autoren (Jahr)	Studiendesign, Evidenzklasse	Zeitraum	Teilnehmer	Untersuchungseinheit	Ergebnis
Ward et al. (2008)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	9 Jahre	1.021 Teilnehmer, davon: 193 Fälle 828 Kontrollen	Zusammenhang zwischen der Phytoöstrogenkonzentration (inkl. EL und ED) im Plasma und Urin und dem DKR	- kein Zusammenhang zwischen der EL- und ED-Konzentration im Serum + Urin sowie Gesamtlignankonzentration und dem DKR Serum: - ED: OR = 1,04; 95 % CI = 0,99-1,09; p = 0,16 - EL: OR = 1,02; 95 % CI = 0,95-1,10; p = 0,55 - Gesamtlignane: OR = 1,03; 95 % CI = 0,94-1,12; p = 0,534 Urin: - ED: OR = 1,03; 95 % CI = 0,98-1,08; p = 0,22 - EL: OR = 1,00; 95 % CI = 0,95-1,06; p = 0,94 - Gesamtlignane: OR = 1,06; 95 % CI = 0,97-1,15; p = 0,181
Ward et al. (2010)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	9 Jahre	1.107 Teilnehmer, davon: 221 Fälle 886 Kontrollen	Zusammenhang zwischen der Phytoöstrogen- und Lignanaufnahme (inkl. SECO, ED und EL) und dem DKR basierend auf einem 7-Tage-Ernährungsprotokoll	Bei Männern: - kein Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Lignanen und dem DKR Bei Frauen: - inverse Verbindung zwischen der Aufnahme von EL (OR = 0,44; 95 % CI = 0,21-0,95; p = 0,008) und Gesamtenterolignananteil (OR = 0,44; 95 % CI = 0,19-1,00; p = 0,013) und dem DKR - kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Aufnahme von SECO und dem DKR (OR = 1,60; 95 % CI = 0,96-2,69; p = 0,074)
Cotterchio et al. (2006)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	einmalig	2.985 Teilnehmer, davon: 1.095 Fälle 1.890 Kontrollen	Zusammenhang zwischen der ernährungsbedingten Aufnahme von Phytoöstrogenen (inkl. Lignane) und dem DKR basierend auf einem FFQ	- signifikante Reduktion des DKR durch die Aufnahme von Lignanen (OR = 0,73; 95 % CI = 0,56-0,94; p = 0,01)
Jiang et al. (2017)	Meta-Analyse - präventiv, IIa	nicht bekannt	17 Observationsstudien, davon 3 Studien inklusive der Lignane	Zusammenhang zwischen der ernährungsbedingten Aufnahme von Phytoöstrogenen (inkl. Lignane) und dem DKR	- signifikanter Zusammenhang zwischen einem reduzierten DKR und der Lignanaufnahme (RR = 0,70; 95 % CI = 0,56-0,89)

CI, Confidence Interval; DKR, Darmkrebsrisiko; ED, Enterodiol; EL, Enterolacton; FFQ, Food Frequency Questionnaire; OR, Odds Ratio; p, p-Wert; RR, Relative Risk; SECO, Secoisolariciresinol

Tabelle 9: Übersicht der Studien zum Effekt von Lignan auf Darmkrebs

Ward et al. (2008) untersuchten als einzige Studie den Zusammenhang zwischen der Phytoöstrogenkonzentration im Plasma sowie im Urin und dem Darmkrebsrisiko. Auch für diese Ergebnisdarstellung wird nur auf die Lignane und Enterolignane eingegangen. Die Ergebnisse für die anderen Phytoöstrogene (Isoflavone und Coumestane) in Verbindung mit dem Darmkrebsrisiko werden unbeachtet gelassen. Die Datenanalyse der Fall-Kontroll-Studie (Ward et al., 2008) konnte keine Korrelation zwischen der Enterolacton-, Enterodiol- oder Gesamtlignankonzentration im Plasma oder im Urin und dem Darmkrebsrisiko feststellen.

Basierend auf derselben Kohorte wurde eine weitere Untersuchung (Ward et al., 2010) durchgeführt. Das Forscherteam untersuchte in diesem Fall den Zusammenhang zwischen der ernährungsbedingten Phytoöstrogen- und Lignanaufnahme und dem Darmkrebsrisiko anhand eines 7-Tage-Ernährungsprotokolls. Die gewonnenen Daten wurden mittels einer umfangreichen Nährwertdatenbank ausgewertet. Bei der getrennten Auswertung nach dem Geschlecht der Teilnehmer, wurde eine signifikante inverse Verbindung zwischen der Aufnahme von Enterolacton sowie des Gesamtlignananteils mit dem Darmkrebsrisiko bei Frauen festgestellt. Zusätzlich dazu war kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Aufnahme von SECO und dem Darmkrebsrisiko zu erkennen. Bei den Männern konnte insgesamt keine Verbindung zwischen der Lignanaufnahme und dem Darmkrebsrisiko ermittelt werden.

Cotterchio et al. (2006) untersuchten ebenfalls die ernährungsbedingte Aufnahme von Phytoöstrogenen inklusive der Lignane in Verbindung mit dem Darmkrebsrisiko. Die Auswertung der Fall-Kontroll-Studie zeigte eine signifikante Reduktion des Darmkrebsrisikos durch eine erhöhte Lignanaufnahme. Zum selben Ergebnis kam ebenfalls die Untersuchung von Jiang et al. (2017). Die Meta-Analyse wertete die Daten von insgesamt 17 Observationsstudien aus. Davon untersuchten drei Studien den Einfluss der Lignanaufnahme im Verhältnis zum Darmkrebsrisiko.

Zusammenfassend ist darzustellen, dass die Ergebnisse von zwei Studien auf einen schützenden Effekt zwischen der Lignanexposition und dem Darmkrebsrisiko hinweisen. Eine Studie konnte diesen reduzierenden Effekt nur für Frauen feststellen. Die Auswertung der Daten einer weiteren Studie zeigte keinen Zusammenhang zwischen der Lignankonzentration und dem Darmkrebsrisiko.

4.3.2 Alpha-Linolensäure

In Bezug auf den Zusammenhang zwischen der ALA-Exposition und dem Darmkrebsrisiko konnten insgesamt drei Studien ausgewertet werden (siehe Tabelle 10).

Autoren (Jahr)	Studiendesign, Evidenzklasse	Zeitraum	Teilnehmer	Untersuchungseinheit	Ergebnis
Chen et al. (2015)	Meta-Analyse - präventiv, IIa	nicht bekannt	14 prospektive Studien, davon 6 mit Daten zur ALA-Aufnahme	Zusammenhang zwischen der ernährungsbedingten Aufnahme von Omega-3 Fettsäuren (inkl. ALA) und dem DKR	- kein Zusammenhang zwischen der ALA-Aufnahme und dem DKR (RR = 1,00; 95 % CI = 0,91-1,11)
Shen et al. (2012)	Meta-Analyse - präventiv, IIa	nicht bekannt	7 prospektive Studien, davon 4 mit Daten zur ALA-Aufnahme	Zusammenhang zwischen der ernährungsbedingten Aufnahme von Omega-3 Fettsäuren (inkl. ALA) und dem DKR	- kein Zusammenhang zwischen ALA-Aufnahme und dem DKR (RR = 1,03; 95 % CI = 0,90-1,17)
Cottet et al. (2015)	Fall-Kontroll-Studie - präventiv, III	einmalig	426 Teilnehmer, davon: 203 Fälle 223 Kontrollen	Zusammenhang zwischen der Fettsäurekomposition des subkutanen Fettgewebes und dem DKR	- inverse Verbindung zwischen verringertem DKR und hoher ALA-Konzentration im Fettgewebe (OR = 0,48; 95 % CI = 0,29-0,81; p = 0,001)

ALA, Alpha-Linolensäure; CI, Confidence Interval; DKR, Darmkrebsrisiko; OR, Odds Ratio; p, p-Wert; RR, Relative Risk

Tabelle 10: Übersicht der Studien zum Effekt der ALA auf Darmkrebs

Unter den Studien sind zwei Meta-Analysen (Chen et al., 2015; Shen et al., 2012) und eine Fall-Kontroll-Studie (Cottet et al. 2015). In die Auswertung wurden nur Studien einbezogen, die die ALA-Aufnahme oder Konzentration im Fettgewebe beurteilten bzw. die Omega-3 Fettsäuren inklusive der ALA untersuchten. Studien, die den Einfluss der Omega-3 Fettsäuren nur allgemein ohne Aufschlüsselung nach ALA untersuchten, wurden nicht ausgewertet. Aus den Studien, die sich mit den Omega-3 Fettsäuren insgesamt auseinandersetzten, wurden nur die Ergebnisse für die ALA dargestellt.

Den Zusammenhang zwischen der ernährungsbedingten ALA-Aufnahme und dem Darmkrebsrisiko untersuchten die beiden Meta-Analysen. Chen et al. (2015) analysierten insgesamt 14 prospektive Studien, wovon sechs Studien, Daten zu den einzelnen Fettsäuren (inkl. ALA) lieferten. Für diese sechs Studien konnte das Forschungsteam keinen Zusammenhang zwischen der ALA-Aufnahme und dem Darmkrebsrisiko feststellen. Zum gleichen Ergebnis kam ebenfalls die Meta-Analyse von Shen et al. (2012).

Cottet et al. (2015) untersuchten den Zusammenhang zwischen der Fettsäurekomposition des subkutanen Fettgewebes und dem Darmkrebsrisiko. Die Ergebnisse der Fall-Kontroll-Studie weisen auf eine inverse Korrelation zwischen der ALA-Konzentration im Fettgewebe und dem Darmkrebsrisiko hin. Das bedeutet, dass eine erhöhte ALA-Konzentration zur Reduktion des Darmkrebsrisikos führt.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Studienlage zur Korrelation zwischen der ALA-Exposition und dem Darmkrebsrisiko nicht eindeutig ist. Zwei Meta-Analysen zeigen keine Verbindung zwischen der ALA-Aufnahme und dem Brustkrebsrisiko. Dagegen weist eine Studie auf einen krebsreduzierenden Effekt durch eine erhöhte ALA-Konzentration hin.

5. Diskussion

Die Beziehung zwischen der ernährungsbedingten Aufnahme von Leinsamen und Leinöl sowie deren Metaboliten und der Krebsprävention und –therapie wurde in einer Vielzahl von Studien untersucht. In diesem Kapitel werden die Studienergebnisse kritisch betrachtet und Einflussfaktoren aufgezeigt.

Die Anzahl der klinischen Studien, die sich mit dem Zusammenhang zwischen der Leinsamenexposition und dem Krebsrisiko bzw. der Krebstherapie beschäftigen, ist gering. Insgesamt konnten acht Studien ausgewertet werden, die sich mit den Auswirkungen einer Leinsamensupplementierung zur normalen Ernährung auf das Krebsrisiko bzw. die Krebstherapie befassen. Der überwiegende Teil der Untersuchungen (Thompson et al., 2005; Haggans et al., 1999, 2000; Hutchins et al., 2000; Fabian et al., 2010; Demark-Wahnefried et al., 2008; Azrad et al., 2013) zeigten einen Einfluss auf spezifische Tumormarker oder einen Anstieg von Biomarkern, die mit einer Reduktion des Krebsrisikos in Verbindung gebracht werden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die tägliche Aufnahme von 10 - 30 g Leinsamen das Tumorstadium reduziert. Lediglich die Studie von McCann et al. (2014) konnte keinen Zusammenhang zwischen der Leinsamenaufnahme und den spezifischen Tumormarkern feststellen. Die Studienergebnisse sollten jedoch differenziert betrachtet werden. Fabian et al. (2010) untersuchten als einzige Studie den Zusammenhang ohne eine Placebogruppe. Die Studien von Thompson et al. (2005), Haggans et al. (1999; 2000) sowie McCann et al. (2014) umfassten eine geringe Teilnehmeranzahl. Außerdem waren die Untersuchungszeiträume der Studien von Thompson et al. (2005), McCann et al. (2014), Demark-Wahnefried et al. (2008) und Azrad et al. (2013) mit durchschnittlich 30 Tagen kürzer als die Studien von Haggans et al. (1999; 2000) und Hutchins et al. (2000). Diese Studien umfassten einen Zeitraum von 21 Wochen bzw. 8 Monaten.

Alle vorher genannten Studien, ausgenommen die Studie von Fabian et al. (2010), sind randomisierte kontrollierte Studien (RCT), die nach der Meta-Analyse, den höchsten Evidenzgrad besitzen. Mittels Randomisierung kann das Risiko von Verzerrungen (Bias) oder der Einfluss von Störgrößen (Confounder) minimiert werden (Bestehorn, 2014, S. 84). Weiterhin ermöglichen eine Kontrollgruppe und die Verblindung der Studien den Ausschluss von bewussten oder unbewussten Einflüssen auf das Ergebnis (Muche, Rothenbacher, 2014, S. 9). Die Ergebnisse von RCTs besitzen eine hohe Validität, allerdings beziehen sich diese Erkenntnisse ausschließlich auf die untersuchte Population.

Der größte Anteil der analysierten Studien sind Fall-Kontroll-Studien. Sie liefern sehr heterogene Ergebnisse, die keine eindeutige Schlussfolgerung zulassen. Die Studien untersuchten auf unterschiedlichste Weise inwiefern sich eine ernährungsbedingte Leinsamenaufnahme bzw. der Verzehr von lignanreichen Lebensmitteln auf die Entstehung von Brust-, Prostata- oder Darmkrebs auswirkt. Zum einen wurde anhand eines FFQ die gewohnte Ernährungsweise oder der regelmäßige Verzehr bestimmter Lebensmittel der letzten 1 - 2 Jahre, ermittelt bzw. anhand eines 3- oder 7-Tage-Ernährungsprotokolls abgefragt. Zum anderen wurde die Konzentration bestimmter Lignanmetaboliten im Urin, Blut oder Fettgewebe gemessen und als Biomarker verwendet. Dieses Messverfahren wurde angewendet, weil in mehreren Studien nachgewiesen werden konnte, dass die Aufnahme von Leinsamen bzw. lignanreichen Lebensmitteln eine gesteigerte EL- und ED-Konzentration im Urin, Blut oder Fettgewebe hervorruft (Kilkinen et al., 2003; Knust et al., 2006; Park et al., 2009). Ein Vergleich der Ergebnisse der Blut- oder Urinkonzentrationen miteinander ist dabei eine mögliche Vorgehensweise. Durch die Studie von Grace et al. (2004) wurde nachgewiesen, dass eine positive Korrelation zwischen der Enterolignankonzentration (ED und EL) im Serum und im Urin besteht.

Die Biomarker-Methode ist bei dem überwiegenden Teil der Fall-Kontroll-Studien angewendet worden, um die Verbindung zwischen der Enterolignankonzentration und dem Krebsrisiko zu untersuchen. Die Studien konnten teilweise feststellen, dass eine erhöhte Konzentration an ED und/oder EL einen Einfluss auf frühe Merkmale einer Tumorentstehung haben. Damit besitzen sie möglicherweise einen protektiven Effekt und schützen vor der Entstehung von Krebs. Teilweise wurde durch die Studien keine Korrelation ermittelt. Das Forschungsteam um Jackson (2010) ermittelte entgegen aller anderen Untersuchungsergebnisse, dass eine erhöhte EL-Konzentration die Entstehung eines hohen Tumorgades fördert. Eine Korrelation zu einem geringen Tumograd konnte nicht festgestellt werden. Dazu muss jedoch angemerkt werden, dass die Auswertung des Tumorgades als Untersuchungsteilbereich in nur insgesamt drei Studien dieser Arbeit durchgeführt wurde. Die beiden anderen Studien von Venkitaraman et al. (2008) und Travis et al. (2009) konnten keinen Zusammenhang zwischen der Lignanexposition und dem Tumograd feststellen.

Die heterogenen Ergebnisse der Fall-Kontroll-Studien können durch verschiedenste Einflussfaktoren hervorgerufen werden. Ein beeinflussender Faktor ist z. B. das Studiendesign. Insbesondere die Fall-Kontroll-Studie ist sehr anfällig für Verzerrungen, die das Ergebnis der Studie in eine bestimmte Richtung drängen und zu falschen Einschätzungen des Risikos oder des Nutzens einer Intervention führen (Fangerau, 2014, S. 580).

Eine Form des Bias, der insbesondere bei Fall-Kontroll-Studien vorkommt, ist der Recall Bias, der aufgrund einer ungenauen Erinnerung der Teilnehmer bei der Vervollständigung

der FFQ auftreten kann. Dieser tritt insbesondere dann auf, wenn der Erinnerungszeitraum ein bis zwei Jahre umfasst.

Ein weiterer beeinflussender Faktor der retrospektiven Daten stellt das Vorhandensein einer Krebserkrankung dar. Es besteht die Möglichkeit, dass die erkrankten Teilnehmer aufgrund der Krebsdiagnose ihre Ernährungsweise verändert haben oder sich allgemein detaillierter mit ihrer Ernährung auseinandergesetzt haben. Die Beantwortung von ernährungsbezogenen Fragen oder die Verzehrsgewohnheiten wären somit anders als vor der Krebsdiagnose und können zur Verzerrung der Ergebnisse führen.

Als weitere Verzerrung kommt der Selektionsbias in Frage. Dieser bezieht sich auf das Auswahlverfahren der Studien. Freiwillige, die sich als Teilnehmer für eine ernährungsbezogene Studie zur Verfügung stellen, könnten ein größeres Interesse und Wissen in Bezug auf die Ernährung besitzen. Sie bilden somit nicht den Durchschnitt der Bevölkerung ab. Eine Beeinflussung der Beantwortung des FFQ und damit der Ergebnisse ist somit nicht auszuschließen.

Ein weiterer Einflussfaktor, der sich allerdings auf alle Studien dieser Arbeit bezieht, ist die Untersuchungseinheit. Bei den ausgewerteten Studien umfasst das die Methode, FFQ oder Biomarker, anhand derer die ernährungsbedingte Aufnahme gemessen wurde. Die Studien, die auf einem FFQ basieren, sind abhängig von der Qualität des Fragebogens und der Nährstoffdatenbank mit der die aufgenommenen Inhaltsstoffe berechnet werden. Umfasst der FFQ bzw. die Datenbank nicht alle relevanten Lebensmittel/ Nährstoffe, ist die Auswertung fehlerhaft/ungenau und die Ergebnisse kommen zu einer falschen Einschätzung des Risikos.

Nicht nur die Datenermittlung mittels FFQ birgt Nachteile. Die Biomarkermethode ist ebenfalls nicht fehler- bzw. störungsfrei. Die Daten vieler Studien basieren ausschließlich auf einer einzigen Blut- bzw. Urinprobe. Nur die Studien von Adlercreutz et al. (1982), den Tonkelaar et al. (2001) und Ingram et al. (1997) untersuchten die Konzentrationen der Biomarker anhand mehrerer Proben, durch die ein vermeintlich besserer Durchschnittswert ermittelt werden konnte.

Die heterogenen Erkenntnisse der Studien können demnach ebenfalls auf der Biomarkermethode basieren. Ein weiterer beeinflussender Faktor ist die Mikroflora des Gastrointestinaltrakts. Sie ist für die Absorption der Lignane bzw. ALA und deren Metabolisierung verantwortlich. Eine Veränderung dieser Mechanismen durch den entstandenen Tumor im Körper ist möglich. Der Metabolismus kann zudem ebenfalls durch Medikamente, wie z. B. Antibiotika (Hedelin et al., 2006, S. 178; Kilkkinen et al., 2002) oder durch regelmäßigen Alkoholkonsum (Hultén et al., 2002, S. 174) bzw. Rauchen (Heald et al., 2007, S. 391) gefördert oder verringert werden. Bei einigen Studien wurde darauf geachtet und die Daten mittels Berechnungsverfahren im Rahmen der Auswertung bereinigt. Allerdings

ist nicht nachvollziehbar, ob jede Studie, insbesondere die älteren Studien bei denen diese Einflüsse noch nicht bekannt waren, ihre Studienergebnisse diesbezüglich angepasst haben.

Wie vorher dargestellt wurde, eignen sich die Serum- und Urinkonzentrationen als Biomarker für die Aufnahme von Leinsamen oder lignanreichen Lebensmitteln. Allerdings tendiert diese Methode dazu, lediglich die Kurzeitaufnahme zu reflektieren. Eine Veränderung der Ernährungsgewohnheiten über einen längeren Zeitraum ist damit nicht nachvollziehbar. In Bezug auf chronische Erkrankungen, wie Krebs, ist die Langzeiternährung von größerer Bedeutung (McCann et al., 2004, S. 440) und stellt die Verwendung dieser Methode als geeignetes Mittel in Frage.

Die beiden Kohortenstudien (Suzuki et al., 2008; Touillaud et al., 2007) konnten feststellen, dass eine erhöhte Lignanaufnahme das Brustkrebsrisiko bei postmenopausalen Frauen verringert. Die Daten der Kohortenstudien sind prospektiv und dementsprechend nicht anfällig für den Recall Bias. Der Selektionsbias spielt bei Kohortenstudien ebenfalls keine bedeutende Rolle. Im Vergleich zu den Fall-Kontroll-Studien umfassen die Kohortenstudien eine wesentlich größere Teilnehmerzahl und damit ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die gesamte Bevölkerung verlässlicher. Ein Nachteil der Kohortenstudien stellt jedoch ein erhöhter Teilnehmerverlust dar. Aufgrund der sehr langen Untersuchungszeit ist die Wahrscheinlichkeit höher, dass Teilnehmer aufgrund von Ortswechsel, Desinteresse oder sogar Tod ausfallen und für die endgültige Ergebnisdarstellung nicht mehr zur Verfügung stehen.

Meta-Analysen weisen den höchsten Grad der Evidenz auf. Die Ergebnisse der Meta-Analysen in Bezug auf die Lignanexposition zeigen sowohl eine Reduktion des Krebsrisikos als auch keine Auswirkungen. Beeinflusst werden die Ergebnisse möglicherweise durch die vorher genannten Faktoren, dem Studiendesign und der Untersuchungseinheit, denn der Anteil der analysierten Fall-Kontroll-Studien in den Meta-Analysen ist im Vergleich zu den Kohortenstudien wesentlich größer. Auffällig ist zudem, dass nur ein gewisser Anteil der Studien, auf denen die Meta-Analysen basieren, die Lignanaufnahme bzw. Enterolignankonzentration untersuchen. Dementsprechend ist der Evidenzgrad der Ergebnisse aufgrund der geringen Anzahl an Studien schwächer zu bewerten als es normalerweise bei Meta-Analysen angenommen wird.

Ein Teil der Studien, die das Brustkrebsrisiko untersuchten, werteten die ermittelten Daten zusätzlich nach dem menopausalen Status der Frauen aus oder untersuchten ausschließlich prä- oder postmenopausale Frauen. Dadurch sollte herausgefunden werden, ob die hormonellen Unterschiede zwischen den Frauen einen zusätzlichen Faktor in Bezug auf

den Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Leinsamen oder Lignanen und dem Brustkrebsrisiko darstellen. Bei der Betrachtung der Ergebnisse dieser Studien, konnte festgestellt werden, dass bei den postmenopausalen Frauen (Ingram et al., 1997; Pietinen et al., 2001; Suzuki et al., 2008; Touillaud et al., 2007; Velentzis et al., 2009; Buck et al., 2010; Zaineddin et al., 2012) häufiger eine Reduktion des Brustkrebsrisikos durch eine erhöhte Leinsamen- oder Lignanaufnahme beobachtet wurde, als bei den prämenopausalen Frauen (Fabian et al., 2010; Ingram et al., 1997; Pietinen et al., 2001; McCann et al., 2004; Linseisen et al., 2004).

Velentzis et al. (2009) schlussfolgerten daraus, dass die Lignanaktivität abhängig ist von der Östradiolkonzentration. Ein physiologischer Effekt durch die Lignane wird somit nur bei einem geringen Östradiollevel im Körper hervorgerufen, der insbesondere bei postmenopausalen Frauen vorhanden ist.

Die Studienanzahl, die den Einfluss von Leinsamen in Bezug auf die enthaltene ALA auf das Krebsrisiko bzw. die Krebserkrankung untersucht, ist im Vergleich zu den lignanuntersuchenden Studien sehr gering (Azrad et al., 2012). Es wurden weitere Studien für die Bewertung der ALA-Konzentration hinzugezogen. Jedoch ist bei diesen Studien nicht genau nachvollziehbar aus welchen Lebensmitteln die ALA stammt. Insgesamt sind die Studienergebnisse in diesem Bereich sehr heterogen.

Die klinische Studie von Azrad et al. (2012) konnte nachweisen, dass die ALA-Konzentration im Prostatagewebe mit einer gesteigerten Rate der untersuchten Tumormarker verbunden ist. Das lässt darauf schließen, dass eine gesteigerte ALA-Aufnahme das Tumorstadium fördert. Allerdings konnte festgestellt werden, dass die aufgenommenen Leinsamen zu keinem erhöhten ALA-Level im Prostatagewebe der untersuchten Leinsamen-Gruppe geführt hat. Es konnte jedoch eine erhöhte Konzentration der langkettigen Omega-3 Fettsäure EPA festgestellt werden. Das bestätigt die Vermutung, dass die aufgenommene ALA umgewandelt und als EPA im Prostatagewebe gespeichert wird. Zwischen der EPA-Konzentration im Prostatagewebe und den Tumormarkern konnte keine signifikante Verbindung festgestellt werden. Die Leinsamensupplementierung führt somit nicht zu einer Förderung des Prostatakrebsrisikos. Das Forschungsteam schlussfolgerte aus den Ergebnissen, dass die gespeicherte ALA im Prostatagewebe, unabhängig von der Ernährung, signifikant und positiv mit den Tumormarkern von aggressivem Prostatakrebs verbunden ist.

Zu dieser Schlussfolgerung sind ebenfalls die Meta-Analysen von Brouwer et al. (2004), Brouwer (2008) und Simon et al. (2009) gekommen. Die drei Meta-Analysen untersuchten den Zusammenhang zwischen der ALA-Konzentration im Blut und dem Prostatakrebs-

risiko. Das Forschungsteam von Simon (2009) passte die Daten in Bezug auf die Heterogenität und den Publikationsbias an. Nach der Anpassung konnte dieser Zusammenhang nicht mehr festgestellt werden. Bei den Meta-Analysen von Brouwer et al. (2004) und Brouwer (2008) fand diese Anpassung nicht statt. Im Diskussionsteil wurde lediglich auf eine gesteigerte Heterogenität der Daten sowie den Publikationsbias hingewiesen. Eine Beeinflussung der Ergebnisse aufgrund der vorhandenen Heterogenität der Daten und des Publikationsbias ist somit möglich und die krebsfördernden Effekte durch eine erhöhte ALA-Konzentration im Blut könnten damit wegfallen.

Eine Reduktion des Krebsrisikos durch die ALA-Exposition wurde aus den Ergebnissen von insgesamt fünf Studien geschlussfolgert. Darunter sind drei Meta-Analysen (Saadatian-Elahi et al., 2004; Cao et al., 2016; Carayol et al., 2010) und zwei Fall-Kontroll-Studien (Stefani et al., 1998; Cottet et al., 2015). Eine krebsreduzierende Wirkung wurde sowohl durch eine erhöhte ALA-Aufnahme sowie durch eine gesteigerte ALA-Konzentration im Blut oder Fettgewebe festgestellt. Eine Beeinflussung des Studiendesigns ist ein zu beachtender Faktor. Die Fall-Kontroll-Studien sind, wie im vorherigen Abschnitt erwähnt, anfällig für Verzerrungen. Sie können die Ergebnisse beeinflussen und zu einer falschen Einschätzung des Risikos führen. Eine Beeinflussung der Ergebnisse aus den Meta-Analysen ist ebenfalls möglich, jedoch ist die Wahrscheinlichkeit aufgrund der umfangreichen Datensätze auf denen sie basieren geringer.

Als Untersuchungseinheit wurde in den Studien sowohl die ernährungsbedingte Aufnahme von ALA sowie die Fettsäurekomposition im Blut (Serum, Plasma und Erythrozyten) oder Fettgewebe verwendet. Die Fettsäurekonzentration im Fettgewebe kann Auskunft über die Langzeitaufnahme von Fetten über einen Zeitraum von zwei Jahren geben. Das Fettsäureprofil im Serum und im Plasma reflektiert die mittelfristige Fettaufnahme über Wochen und Monate (Saadatian-Elahi et al., 2004, S. 584). Aufgrund dieser zeitlich unterschiedlichen Widerspiegelung der Fettsäureaufnahme kann eine durchschnittliche ernährungsbedingte ALA-Aufnahme nicht genau nachvollzogen werden. Somit würden die Ergebnisse mit den realen Gegebenheiten nicht übereinstimmen.

Weiterhin ist zu beachten, dass Lebensmittel aus vielen verschiedenen Nährstoffen bestehen, die jeweils unterschiedlich auf den menschlichen Körper wirken. Die ALA in den Untersuchungen (ausgenommen Azrad et al., 2012) kann sowohl aus pflanzlichen und aus tierischen Lebensmitteln stammen. Folglich ist nicht auszuschließen, dass andere Bestandteile der Lebensmittel für die positive wie auch negative Beeinflussung des Krebsrisikos bzw. der Krebserkrankungen verantwortlich sind. Dieser Umstand bezieht sich ebenfalls auf die Studien, die die Lignanexposition untersuchen. Lignane sind in dem überwiegenden Teil von pflanzlichen Lebensmitteln enthalten. Die Studien untersuchten in

den wenigsten Fällen die Auswirkung von Lebensmitteln mit Leinsamen, sondern jegliche Lebensmittel, die Lignane enthalten. Eine Übertragung der Ergebnisse auf die Wirkung von Leinsamen in Bezug auf die Krebsprävention sowie –therapie ist somit differenziert zu bewerten und könnte auch durch andere Inhaltsstoffe hervorgerufen werden.

Die Bewertung der Effekte einer Leinsamenaufnahme bzw. lignan- oder ALA-reichen Ernährungsweise auf die Krebsprävention und –therapie muss unterteilt durchgeführt werden. Im Bereich der Prävention wurde eine geringe Anzahl an Studien ausgewertet. Deren Ergebnisse sind geprägt von krebssenkenden bzw. neutralen Effekten. Die krebssenkenden Wirkungen basieren auf den Beobachtungen von klinischen Studien für Prostata- und Brustkrebs. Daraus kann abgeleitet werden, dass Leinsamen und deren Inhaltsstoffe insbesondere bei der Therapie von hormonabhängigen Krebsarten die Tumorzellenexpression und die Apoptose beeinflussen. Die klinischen Studien haben eine gute Evidenz, die aufgrund recht kurzer Untersuchungszeiträume und geringer Teilnehmerzahlen negativ beeinflusst wird. Es bleibt jedoch zu berücksichtigen, dass eine Krebstherapie basierend auf der alleinigen Aufnahme von Leinsamen für die meisten Krebspatienten bedenklich erscheinen kann, besonders als längerfristige Therapie. Die Untersuchungszeiträume und die Teilnehmeranzahlen der klinischen Studien sind demnach bei der Beurteilung der Ergebnisse zu beachten. Es gibt jedoch bis zum aktuellen Zeitpunkt keine Studien mit höherer Evidenz und weniger Einflussfaktoren im Bereich der Krebstherapie. Weiterhin sollte ebenfalls beachtet werden, in welchem Tumorstadium sich die Patienten befinden. Lediglich eine Fall-Kontroll-Studie untersuchte den Krankheitsverlauf von Prostatakrebspatienten in Bezug auf die EL-Konzentration im Urin zu Beginn des Krankheitsausbruches. Dabei konnte keine Verbindung nachgewiesen werden. Die anderen Studien bewerteten den Tumorgrad zum Zeitpunkt der Studienteilnahme nicht und können somit nicht beurteilt werden. Die Beeinflussung des Tumorstadiums der Patienten auf die Untersuchungsergebnisse ist nicht auszuschließen.

Für die Beurteilung der Wirkung von Leinsamen bzw. einer lignan- oder ALA-reichen Ernährungsweise in der Krebsprävention überwiegen Untersuchungen mit retrospektivem Design. Die Fall-Kontroll-Studie ist das am häufigsten verwendete Untersuchungsinstrument. Geprägt von mehreren Beeinflussungsfaktoren, besitzt dieses Studiendesign eine mäßige Evidenz. Die beeinflussenden Faktoren, wie der Recall Bias, Selektionsbias und die Untersuchungsmethoden, wurden im vorherigen Abschnitt aufgeführt und bewertet. Die Ergebnisse der Studien in Bezug auf die Krebsprävention sind vermutlich aufgrund der verschiedenen Einflussfaktoren sehr heterogen. Einen eindeutigen therapeutischen Effekt durch die Aufnahme von Leinsamen oder deren Hauptinhaltsstoffen ist vor dem Hintergrund der Krebsprävention somit nicht eindeutig zu erkennen.

6. Fazit

Leinsamen begleiten die Menschen schon seit über 10.000 Jahren. Sowohl als Faserlieferant für Leinstoffe als auch für die Nahrungs- und Futtermittel (Vaisey-Genser, Morris, 2003, S.4-7). Den Leinsamen werden aufgrund ihrer Inhaltsstoffe, der Alpha-Linolensäure und der Lignane, gesundheitsfördernde Eigenschaften zugeschrieben. Sie werden in Verbindung mit der Reduktion einiger risikoreicher Volkskrankheiten, wie Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Arteriosklerose und Krebs gebracht (Goyal et al., 2014, S. 1647). Ein besonderes Interesse besteht vor allem in Bezug auf die Prävention und Therapie von Krebs.

Im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit wurde mit Hilfe einer systematischen Literaturrecherche geprüft, ob Leinsamen oder Leinöl geeignete Lebensmittel in der Krebsprävention darstellen und ob die Aufnahme eine heilende Wirkung gegen Krebs hervorruft.

Die Studien analysierten mittels unterschiedlichster Verfahren, inwiefern die Aufnahme von Leinsamen oder lignan- bzw- ALA-reichen Lebensmitteln einen Einfluss auf die Entstehung von Krebs bzw. die Krebsentwicklung nimmt. Im Fokus dieser Arbeit standen ausschließlich Studien, die die Auswirkungen auf Brust-, Prostata- und Darmkrebs untersuchten.

Es konnte nachgewiesen werden, dass die Aufnahme von Leinsamen in der Krebsprävention überwiegend neutrale oder krebsreduzierende Wirkungen hervorruft. In der Krebstherapie überwiegt die krebsreduzierende Wirkung. Die hierzu abweichenden Studienergebnisse resultieren aus den unterschiedlichen Untersuchungsverfahren bzw. -methoden, dem Studiendesign, den Interventionszeiträumen sowie der Teilnehmeranzahl und –auswahl.

Der Anteil der Studien, die die konkrete Aufnahme von Leinsamen bzw. Leinöl untersuchten ist gering. Für Leinöl konnten keine Studien ermittelt werden. Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass Lebensmittel aus einer komplexen Verbindung von Inhaltsstoffen bestehen und damit unterschiedlichste Wirkungsmechanismen im menschlichen Körper hervorrufen können.

Die Erforschung der genauen Einflüsse im Körper durch die Aufnahme von Leinsamen und Leinöl zur Vorbeugung von Krebs oder zur Reduktion der Krebsentwicklung bedarf weiterer Studien. Daneben sind weiterführende Forschungen insbesondere für die Aufnahme von Leinöl und deren Wirkung in der Krebsprävention und –therapie notwendig.

Zusammenfassung

Hintergrund: Leinsamen werden schon seit über 10.000 Jahren von den Menschen auf unterschiedlichste Weise verwendet. Als Lebensmittel dienen Leinsamen und Leinöl als wichtige Lieferanten für Lignane (Phytoöstrogene) und die essentielle Omega-3 Fettsäure Alpha-Linolensäure (ALA). Diese Nährstoffe werden in Verbindung gebracht mit der Reduktion einiger risikoreicher Volkskrankheiten, wie Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Arteriosklerose und Krebs. Aufgrund der steigenden Krebsinzidenz, wurde das Interesse geweckt wissenschaftliche Nachweise zu diesem Bereich zu analysieren.

Methode: Es wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed, ScienceDirect und Cochrane Library durchgeführt, um herauszufinden, ob Leinsamen und Leinöl geeignete Lebensmittel in der Krebsprävention darstellen und ob die Aufnahme eine heilende Wirkung gegen Krebs hervorruft. Als relevant eingestuft wurden Meta-Analysen, RCTs, klinische Studien, Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien, die durch verschiedene Methoden die Aufnahme von Leinsamen bzw. Leinöl sowie die Aufnahme von lignan- bzw. ALA-reichen Lebensmitteln untersuchten. Insgesamt wurden 58 Studien analysiert.

Ergebnisse: Die Studien liefern sehr heterogene Ergebnisse. Sie untersuchten anhand verschiedener Untersuchungsmethoden, wie sich die Aufnahme von Leinsamen und lignan- bzw. ALA-reichen Lebensmitteln auf die Prävention oder Therapie von Brust-, Prostata- und Darmkrebs auswirken. Studien, die die Aufnahme von Leinöl in Bezug auf die Krebsprävention sowie –therapie untersuchten, konnten nicht ermittelt werden.

Fazit: Es konnte festgestellt werden, dass die Aufnahme von Leinsamen in der Krebsprävention überwiegend neutrale oder krebsreduzierende Wirkungen hervorruft. In der Krebstherapie überwiegt die krebsreduzierende Wirkung. Weiterführende Forschungen insbesondere für die Aufnahme von Leinöl und deren Wirkung in der Krebsprävention und –therapie sind notwendig.

Abstract

Purpose: Flaxseed has been used since more than 10.000 years from humans for different purposes. Flaxseed and flaxseed oil conduce as an important source for lignans (phytoestrogens) and the essential omega-3 fatty acid alpha-linolenic acid (ALA). These nutrients are associated with the reduction of widespread disease, like diabetes, cardiovascular disease, arteriosclerosis and cancer. The interest to analyse scientific work on this subject was due to the increasing cancer incidence.

Methods: By using the databases PubMed, ScienceDirect and Cochrane Library a systematic review was performed to identify the effects of flaxseed and flaxseed oil for the prevention and therapy of cancer. Of relevance in this work were meta-analysis, RCT, clinical trials, cohort studies and case-control studies. The studies analysed the consumption of flaxseed, flaxseed oil or foods with a rich content of lignans or ALA based on different examination methods. In total 58 studies were examined.

Results: The studies provide heterogenic results. By using different examination methods they analysed the consumption of flaxseed, flaxseed oil or foods with a rich content of lignans or ALA in relation to breast, prostate and colon cancer. No studies were detected which examined the effects of flaxseed oil.

Conclusion: It was established that the consumption of flaxseed has predominantly a neutral and cancer-reducing effect in the prevention of cancer. In the cancer therapy the cancer-reducing effect is predominant. However, more clinical studies need to be conducted to further substantiate the results and to analyse the effects of linseed oil in the prevention and therapy of cancer.

Literaturverzeichnis

- Adlercreutz, H.; Fotsis, T.; Heikkinen, R.; Dwyer, J. T.; Woods, M.; Goldin, B. R.; Gorbach, S. L.** (1982). Excretion of the lignans enterolactone and enterodiol and of equol in omnivorous and vegetarian postmenopausal women and in women with breast cancer. In: *The Lancet* 2 (8311). S. 1295-1299.
- Azrad, M.; Vollmer, R. T.; Madden, J.; Dewhirst, M.; Polascik, T. J.; Snyder, D. C.; Ruffin, M. T.; Moul, J. W.; Brenner, D. E.; Demark-Wahnefried, W.** (2013). Flaxseed-derived enterolactone is inversely associated with tumor cell proliferation in men with localized prostate cancer. In: *Journal of medicinal food* 16 (4). S. 357–360.
- Azrad, M.; Zhang, K.; Vollmer, R. T.; Madden, J.; Polascik, T. J.; Snyder, D. C. Ruffin, M. T.; Moul, J. W.; Brenner, D. E.; Hardy, R. W.; Demark-Wahnefried, W.** (2012). Prostatic alpha-linolenic acid (ALA) is positively associated with aggressive prostate cancer. A relationship which may depend on genetic variation in ALA metabolism. In: *PloS one* 7 (12). e53104.
- Bestehorn, K.** (2014). Prospektive und retrospektive Studien – ein Überblick. In: Lenk, C.; Duttge, G.; Fangerau, H. (Hrsg.). *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. S. 83–85.
- Bhatty, R. S.** (1995). Nutrient Composition of Whole Flaxseed and Flaxseed Meal. In: Cunnane, S.C.; Thompson, L. U. (Hrsg.). *Flaxseed in human nutrition*. Champaign, Illinois: AOCS Press. S. 22–42.
- Brasky, T. M.; Till, C.; White, E.; Neuhauser, M. L.; Song, X.; Goodman, P. Thompson, I. M.; King, I. B.; Albanes, D.; Kristal, A. R.** (2011). Serum phospholipid fatty acids and prostate cancer risk. Results from the prostate cancer prevention trial. In: *American Journal of Epidemiology* 173 (12). S. 1429–1439.
- Brouwer, I. A.** (2008). Omega-3 PUFA. Good or bad for prostate cancer? In: *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 79 (3-5). S. 97–99.
- Brouwer, I. A.; Geleijnse, J. M.; Klaasen, V. M.; Smit, L. A.; Giltay, E. J.; de Goede, J.; Heijboer, A. C.; Kromhout, D.; Katan, M. B.** (2013). Effect of alpha linolenic acid supplementation on serum prostate specific antigen (PSA). Results from the alpha omega trial. In: *PloS one* 8 (12). e81519.

- Brouwer, I. A.; Katan, M. B.; Zock, P. L.** (2004). Dietary alpha-linolenic acid is associated with reduced risk of fatal coronary heart disease, but increased prostate cancer risk. A meta-analysis. In: *The Journal of nutrition* 134 (4). S. 919–922.
- Buck, K.; Zaineddin, A. K.; Vrieling, A.; Linseisen, J.; Chang-Claude, J.** (2010). Meta-analyses of lignans and enterolignans in relation to breast cancer risk. In: *The American journal of clinical nutrition* 92 (1). S. 141–153.
- Cao, Y.; Hou, L.; Wang, W.** (2016). Dietary total fat and fatty acids intake, serum fatty acids and risk of breast cancer. A meta-analysis of prospective cohort studies. In: *International journal of cancer* 138 (8). S. 1894–1904.
- Carayol, M.; Grosclaude, P.; Delpierre, C.** (2010). Prospective studies of dietary alpha-linolenic acid intake and prostate cancer risk. A meta-analysis. In: *Cancer causes & control: CCC* 21 (3). S. 347–355.
- Chavarro, J. E.; Stampfer, M. J.; Li, H.; Campos, H.; Kurth, T.; Ma, J.** (2007). A prospective study of polyunsaturated fatty acid levels in blood and prostate cancer risk. In: *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 16 (7). S. 1364–1370.
- Chen, G.-C.; Qin, L.-Q.; Lu, D.-B.; Han, T.-M.; Zheng, Y.; Xu, G.-Z.; Wang, X.-H.** (2015). N-3 polyunsaturated fatty acids intake and risk of colorectal cancer. Meta-analysis of prospective studies. In: *Cancer causes & control: CCC* 26 (1). S. 133–141.
- Cotterchio, M.; Boucher, B. A.; Kreiger, N.; Mills, C. A.; Thompson, L. U.** (2008). Dietary phytoestrogen intake—lignans and isoflavones—and breast cancer risk (Canada). In: *Cancer causes & control: CCC* 19 (3). S. 259–272.
- Cotterchio, M.; Boucher, B. A.; Manno, M.; Gallinger, S.; Okey, A.; Harper, P.** (2006). Dietary phytoestrogen intake is associated with reduced colorectal cancer risk. In: *The Journal of nutrition* 136 (12). S. 3046–3053.
- Cottet, V.; Vaysse, C.; Scherrer, M.-L.; Ortega-Deballon, P.; Lakkis, Z.; Delhorme, J.-B.; Deguelte-Lardièrre, S.; Combe, N.; Bonithon-Kopp, C.** (2015). Fatty acid composition of adipose tissue and colorectal cancer. A case-control study. In: *The American journal of clinical nutrition* 101 (1). S. 192–201.
- Cunnane, S. C.** (2003). The contribution of Alpha-linolenic acid in flaxseed to human health. In: Muir, A. D.; Westcott, N. D. (Hrsg.). *Flax. The genus Linum*. London. New York: Routledge. S. 150–180.

- Dai, Q.; Franke, A. A.; Jin, F.; Shu, X.-O.; Hebert, J. R.; Custer, L. J.; Cheng, J.; Gao, Y.-T.; Zheng, W.** (2002). Urinary excretion of phytoestrogens and risk of breast cancer among Chinese women in Shanghai. In: *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 11 (9). S. 815–821.
- Demark-Wahnefried, W.; Polascik, T. J.; George, S. L.; Switzer, B. R.; Madden, J. F.; Ruffin, M. T. Snyder, D. C.; Owzar, K.; Hars, V.; Albala, D. M.; Walther, P. J.; Robertson, C. N.; Moul, J. W.; Dunn, B. K.; Brenner, D.; Minasian, L.; Stella, Vollmer, R. T.** (2008). Flaxseed supplementation (not dietary fat restriction) reduces prostate cancer proliferation rates in men presurgery. In: *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 17 (12). S. 3577–3587.
- den Tonkelaar, I.; Keinan-Boker, L.; Veer, P. V.; Arts, C. J.; Adlercreutz, H.; Thijssen, J. H.; Peeters, P. H.** (2001). Urinary phytoestrogens and postmenopausal breast cancer risk. In: *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 10 (3). S. 223–228.
- Deutsches Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin e. V.** (2007). Evidenzklassen. Deutsches Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin e. V.. <http://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/images/evidenzklassen.jpg/view>. Stand: 04.07.2017.
- Dubois, V.; Breton, S.; Linder, M.; Fanni, J.; Parmentier, M.** (2007). Fatty acid profiles of 80 vegetable oils with regard to their nutritional potential. In: *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 109 (7). S. 710–732.
- Elmadfa, I.; Leitzmann, C.** (2004). Ernährung des Menschen. 300 Tabellen. Stuttgart: Ulmer.
- Fabian, C. J.; Kimler, B. F.; Zalles, C. M.; Klemp, J. R.; Petroff, B. K.; Khan, Q. J.; Sharma, P.; Setchell, K. D. R.; Zhao, X.; Phillips, T. A.; Metheny, T.; Hughes, J. R.; Yeh, H.-W.; Johnson, K. A.** (2010). Reduction in Ki-67 in benign breast tissue of high-risk women with the lignan secoisolariciresinol diglycoside. In: *Cancer prevention research* 3 (10). S. 1342–1350.
- Fangerau, H. (2014). Bias.** In: **Lenk, C.; Duttge, G.; Fangerau, H.** (Hrsg.). Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. S. 579–582.
- FAO** (2017). FAOSTAT- Crops. Food and Agricultural Organization of the United Nations <http://www.fao.org/faostat/en/#data/QC>. Stand: 21.06.2017.
- Flax Council of Canada** (2017). An Ancient Crop. Flax Council of Canada. <http://flaxcouncil.ca/resources/about-flax/an-ancient-crop/>. Stand: 21.06.2017.

- Fu, Y.-Q.; Zheng, J.-S.; Yang, B.; Li, D.** (2015). Effect of individual omega-3 fatty acids on the risk of prostate cancer. A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. In: *Journal of epidemiology* 25 (4). S. 261–274.
- Ganorkar, P. M.; Jain, R. K.** (2013). Flaxseed-a nutritional punch. In: *International Food Research Journal* 20 (2). S. 519–525.
- Goyal, A.; Sharma, V.; Upadhyay, N.; Gill, S.; Sihag, M.** (2014). Flax and flaxseed oil. An ancient medicine & modern functional food. In: *Journal of food science and technology* 51 (9). S. 1633–1653.
- Grace, P. B.; Taylor, J. I.; Low, Y.-L.; Luben, R. N.; Mulligan, A. A.; Botting, N. P.; Dowsett, M.; Welch, A. A.; Khaw, K.-T.; Wareham, N. J.; Day, N. E.; Bingham, S. A.** (2004). Phytoestrogen concentrations in serum and spot urine as biomarkers for dietary phytoestrogen intake and their relation to breast cancer risk in European prospective investigation of cancer and nutrition-norfolk. In: *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 13 (5). S. 698–708.
- Haggans, C. J.; Hutchins, A. M.; Olson, B. A.; Thomas, W.; Martini, M. C.; Slavin, J. L.** (1999). Effect of flaxseed consumption on urinary estrogen metabolites in postmenopausal women. In: *Nutrition and cancer* 33 (2). S. 188–195.
- Haggans, C. J.; Travelli, E. J.; Thomas, W.; Martini, M. C.; Slavin, J. L.** (2000). The effect of flaxseed and wheat bran consumption on urinary estrogen metabolites in premenopausal women. In: *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 9 (7). S. 719–725.
- He, J.; Wang, S.; Zhou, M.; Yu, W.; Zhang, Y.; He, X.** (2015). Phytoestrogens and risk of prostate cancer. A meta-analysis of observational studies. In: *World journal of surgical oncology* 13, S. 231.
- Heald, C. L.; Ritchie, M. R.; Bolton-Smith, C.; Morton, M. S.; Alexander, F. E.** (2007). Phyto-oestrogens and risk of prostate cancer in Scottish men. In: *The British journal of nutrition* 98 (2). S. 388–396.
- Hedelin, M.; Klint, A.; Chang, E. T.; Bellocco, R.; Johansson, J.-E.; Andersson, S.-O.; Heinonen, S.-M.; Adlercreutz, H.; Adami, H.-O.; Grönberg, H.; Bälter, K. A.** (2006). Dietary phytoestrogen, serum enterolactone and risk of prostate cancer. The cancer prostate Sweden study (Sweden). In: *Cancer causes & control: CCC* 17 (2). S. 169–180.

- Hippokrates** (2013). Hippokrates Aphorismen. Holzminden: Reprint-Verl. Leipzig.
- Hultén, K.; Winkvist, A.; Lenner, P.; Johansson, R.; Adlercreutz, H.; Hallmans, G.** (2002). An incident case-referent study on plasma enterolactone and breast cancer risk. In: *European journal of nutrition* 41 (4). S. 168–176.
- Hutchins, A. M.; Martini, M. C.; Olson, B. A.; Thomas, W.; Slavin, J. L.** (2000). Flaxseed influences urinary lignan excretion in a dose-dependent manner in postmenopausal women. In: *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 9 (10). S. 1113–1118.
- Ingram, D.; Sanders, K.; Kolybaba, M.; Lopez, D.** (1997). Case-control study of phyto-oestrogens and breast cancer. In: *The Lancet* 350 (9083). S. 990–994.
- Jackson, M. D.; McFarlane-Anderson, N. D.; Simon, G. A.; Bennett, F. I.; Walker, S. P.** (2010). Urinary phytoestrogens and risk of prostate cancer in Jamaican men. In: *Cancer causes & control: CCC* 21 (12). S. 2249–2257.
- Jiang, R.; Botma, A.; Rudolph, A.; Hüsing, A.; Chang-Claude, J.** (2016). Phyto-oestrogens and colorectal cancer risk. A systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. In: *The British journal of nutrition* 116 (12). S. 2115–2128.
- Kajla, P.; Sharma, A.; Sood, D. R.** (2015). Flaxseed-a potential functional food source. In: *Journal of food science and technology* 52 (4). S. 1857–1871.
- Kasper, H.; Burghardt, W.** (2014). Ernährungsmedizin und Diätetik. München: Elsevier Urban & Fischer.
- Kaur, N.; Chugh, V.; Gupta, A. K.** (2014). Essential fatty acids as functional components of foods- a review. In: *Journal of food science and technology* 51 (10). S. 2289–2303.
- Kilkinen, A.; Virtamo, J.; Vartiainen, E.; Sankila, R.; Virtanen, M. J.; Adlercreutz, H.; Pietinen, P.** (2004). Serum enterolactone concentration is not associated with breast cancer risk in a nested case-control study. In: *International journal of cancer* 108 (2). S. 277–280.
- Klein, V.; Chajès, V.; Germain, E.; Schulgen, G.; Pinault, M.; Malvy, D.; Lefrancq, T.; Fignon, A.; Le Floch, O.; Lhuillery, C.; Bougnoux, P.** (2000). Low alpha-linolenic acid content of adipose breast tissue is associated with an increased risk of breast cancer. In: *European Journal of Cancer* 36 (3). S. 335–340.

- Kolodziejczk, P.P; Fedec, P.** (1995). Processing Flaxseed for Human Consumption. In: Cunnane, S C.; Thompson, L. U. (Hrsg.). Flaxseed in human nutrition. Champaign, Illinois: AOCS Press, S. 261–280.
- Leitzmann, C.; Müller, C.; Michel, P.; Brehme, A.; Laube, H.** (2005). Ernährung in Prävention und Therapie. Ein Lehrbuch ; 165 Tabellen. Stuttgart: Hippokrates.
- Linseisen, J.; Piller, R.; Hermann, S.; Chang-Claude, J.** (2004). Dietary phytoestrogen intake and premenopausal breast cancer risk in a German case-control study. In: *International journal of cancer* 110 (2). S. 284–290.
- Lowcock, E. C.; Cotterchio, M.; Boucher, B. A.** (2013). Consumption of flaxseed, a rich source of lignans, is associated with reduced breast cancer risk. In: *Cancer causes & control: CCC* 24 (4). S. 813–816.
- Maillard, V.; Bougnoux, P.; Ferrari, P.; Jourdan, M.-L.; Pinault, M.; Lavillonnière, F.; Body, G.; Le Floch, O.; Chajès, V.** (2002). N-3 and N-6 fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-control study in Tours, France. In: *International journal of cancer* 98 (1). S. 78–83.
- Marambe, H. K.; Wanasundara, J.P.D.** (2017). Protein From Flaxseed (*Linum usitatissimum* L.). In: Nadathur, S. R; Wanasundara, J.P.D.; Scanlin, L. (Hrsg.). Sustainable Protein Source. Tokyo: Academic Press. S. 133–144.
- McCann, S. E.; Edge, S. B.; Hicks, D. G.; Thompson, L. U.; Morrison, C. D.; Fetterly, G.; Andrews, C.; Clark, K.; Wilton, J.; Kulkarni, S.** (2014). A pilot study comparing the effect of flaxseed, aromatase inhibitor, and the combination on breast tumor biomarkers. In: *Nutrition and cancer* 66 (4). S. 566–575.
- McCann, S. E.; Muti, P.; Vito, D.; Edge, S. B.; Trevisan, M.; Freudenheim, J. L.** (2004). Dietary lignan intakes and risk of pre- and postmenopausal breast cancer. In: *International journal of cancer* 111 (3). S. 440–443.
- Morris, D. H.** (2007). Flax - A Health and Nutrition Primer. Flax Council of Canada. <http://www.flaxcouncil.ca/resources/nutrition/technical-nutrition-information/flax-a-health-and-nutrition-primer/>. Stand: 20.06.2017.
- Muche, R.; Rothenbacher, D.** (2014). Arzneimittelstudie. In: Lenk, C.; Duttge, G.; Fangerau, H. (Hrsg.). Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. S. 7–15.

- Park, S.-Y.; Wilkens, L. R.; Franke, A. A.; Le Marchand, L.; Kakazu, K. K.; Goodman, M. T. Murphy, S. P.; Henderson, B. E.; Kolonel, L. N.** (2009). Urinary phytoestrogen excretion and prostate cancer risk. A nested case-control study in the Multiethnic Cohort. In: *British journal of cancer* 101 (1). S. 185–191.
- Pietinen, P.; Stumpf, K.; Männistö, S.; Kataja, V.; Uusitupa, M.; Adlercreutz, H.** (2001). Serum enterolactone and risk of breast cancer. A case-control study in eastern Finland. In: *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 10 (4). S. 339–344.
- Pithan, C.; Michalsen, A.** (2006). Ernährung. In: Dobos, G. (Hrsg.). Chronische Erkrankungen integrativ. Konventionelle und komplementäre Therapie. München: Elsevier Urban & Fischer. S. 352–368.
- Rimbach, G.; Erbersdobler, H. F.; Möhring, J.** (2010). Lebensmittel-Warenkunde für Einsteiger. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Robert Koch-Institut** (2016). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: Robert Koch-Institut.
- Saadatian-Elahi, M.; Norat, T.; Goudable, J.; Riboli, E.** (2004). Biomarkers of dietary fatty acid intake and the risk of breast cancer. A meta-analysis. In: *International journal of cancer* 111 (4). S. 584–591.
- Setchell, K.D.R.** (1995). Discovery and Potential Clinical Importance of Mammalian Lignans. In: Cunnane, S. C.; Thompson L. U. (Hrsg.). Flaxseed in human nutrition. Champaign, Illinois: AOCS Press. S. 82–98.
- Shannon, J.; King, I. B.; Moshofsky, R.; Lampe, J. W.; Gao, D.-L.; Ray, R. M.; Thomas, D. B.** (2007). Erythrocyte fatty acids and breast cancer risk. A case-control study in Shanghai, China. In: *The American journal of clinical nutrition* 85 (4). S. 1090–1097.
- Shen, X.-J.; Zhou, J.-D.; Dong, J.-Y.; Ding, W.-Q.; Wu, J.-C.** (2012). Dietary intake of n-3 fatty acids and colorectal cancer risk. A meta-analysis of data from 489 000 individuals. In: *The British journal of nutrition* 108 (9). S. 1550–1556.
- Simon, J. A.; Chen, Y.-H.; Bent, S.** (2009). The relation of alpha-linolenic acid to the risk of prostate cancer. A systematic review and meta-analysis. In: *The American journal of clinical nutrition* 89 (5). S. 1558-1564.
- Singh, K. K.; Mridula, D.; Rehal, J.; Barnwal, P.** (2011). Flaxseed. A potential source of food, feed and fiber. In: *Critical reviews in food science and nutrition* 51 (3). S. 210–222.

- Souci, S. W.; Kirchhoff, E.** (2008). Food composition and nutrition tables. Stuttgart u.a.: Medpharm Scientific Publ.
- Stattin, P.; Adlercreutz, H.; Tenkanen, L.; Jellum, E.; Lumme, S.; Hallmans, G.; Harvei, S.; Teppo, L.; Stumpf, K.; Luostarinen, T.; Lehtinen, M.; Dillner, J.; Hakama, M.** (2002). Circulating enterolactone and prostate cancer risk. A Nordic nested case-control study. In: *International journal of cancer* 99 (1). S. 124–129.
- Stattin, P.; Bylund, A.; Biessy, C.; Kaaks, R.; Hallmans, G.; Adlercreutz, H.** (2004). Prospective study of plasma enterolactone and prostate cancer risk (Sweden). In: *Cancer Causes Control* 15 (10). S. 1095–1102.
- Stefani, E. de; Deneo-Pellegrini, H.; Mendilaharsu, M.; Ronco, A.** (1998). Essential fatty acids and breast cancer. A case-control study in Uruguay. In: *International journal of cancer* 76 (4). S. 491–494.
- Stewart, B. W.; Wild, C. P.** (2014). World Cancer Report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer/World Health Organization.
- Suzuki, R.; Rylander-Rudqvist, T.; Saji, S.; Bergkvist, L.; Adlercreutz, H.; Wolk, A.** (2008). Dietary lignans and postmenopausal breast cancer risk by oestrogen receptor status. A prospective cohort study of Swedish women. In: *British journal of cancer* 98 (3). S. 636–640.
- Thompson, L. U.; Chen, J. M.; Li, T.; Strasser-Weippl, K.; Goss, P. E.** (2005). Dietary flaxseed alters tumor biological markers in postmenopausal breast cancer. In: *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 11 (10). S. 3828–3835.
- Thompson, L. U.; Orcheson, L.; Richard, S.; Jenab, M.; Serraino, M.; Seidl, M.; Cheung, F.** (1996). Anticancer Effects of Flaxseed Lignans. In: Kumpulainen, J. T.; Salonen, J. T. (Hrsg.) Natural antioxidants and food quality in atherosclerosis and cancer prevention. Cambridge, England: Royal Society of Chemistry. S. 356-364.
- Thompson, L.U., Robb, P., Serraino, M., Cheung, F.** (1991). Mammalian lignan production from various foods. In: *Nutrition and Cancer* 16 (1). S. 43-52.
- Touillaud, M. S.; Thiébaud, A. C. M.; Fournier, A.; Niravong, M.; Boutron-Ruault, M.-C.; Clavel-Chapelon, F.** (2007). Dietary lignan intake and postmenopausal breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status. In: *Journal of the National Cancer Institute* 99 (6). S. 475–486.

- Touré, A.; Xueming, X.** (2010). Flaxseed Lignans: Source, Biosynthesis, Metabolism, Antioxidant Activity, BioActive Components, and Health Benefits. In: *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 9. S. 261–269.
- Travis, R. C.; Spencer, E. A.; Allen, N. E.; Appleby, P. N.; Roddam, A. W.; Overvad, K. Johnsen, N. F.; Olsen, A.; Kaaks, R.; Linseisen, J.; Boeing, H.; Nöthlings, U.; Bueno-de-Mesquita, H. B.; Ros, M. M.; Sacerdote, C.; Palli, D.; Tumino, R.; Berrino, F.; Trichopoulou, A.; Dilis, V.; Trichopoulos, D.; Chirlaque, M-D; Ardanaz, E.; Larranaga, N.; Gonzalez, C.; Suárez, L. R.; Sánchez, M-J; Bingham, S.; Khaw, K-T; Hallmans, G.; Stattin, P.; Rinaldi, S.; Slimani, N.; Jenab, M.; Riboli, E.; Key, T. J.** (2009). Plasma phyto-oestrogens and prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. In: *British journal of cancer* 100 (11). S. 1817–1823.
- U.S. Department of Agriculture** (2016). National Nutrient Database for Standard Reference. cold pressed flaxseed oil. U.S. Department of Agriculture. <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/show/8605?manu=&fgcd=&ds=Standard> Reference. Stand: 13.07.2017.
- Vaisey-Genser, M.; Morris, D. H.** (2003). Introduction: History of the cultivation and uses of flaxseed. In: Muir, A.D.; Westcott, N. D. (Hrsg.). *Flax. The genus Linum*. London, New York: Routledge. S. 1–21.
- Velentzis, L. S.; Cantwell, M. M.; Cardwell, C.; Keshtgar, M. R.; Leathem, A. J.; Woodside, J. V.** (2009). Lignans and breast cancer risk in pre- and post-menopausal women. Meta-analyses of observational studies. In: *British journal of cancer* 100 (9). S. 1492–1498.
- Venkitaraman, R.; Thomas, K.; Grace, P.; Dearnaley, D.; Horwich, A.; Huddart, R.; Parker, C. C.** (2008). Baseline urinary phytoestrogen levels and the natural history of untreated, localised prostatecancer in a British population. In: *The International journal of biological markers* 23 (3). S. 192–197.
- Vergehese, M.; Boateng, J.; Walker, L.T.** (2011). Flax Seed (*Linum usitatissimum*) Fatty Acids. In: *Nuts and seeds in health and disease prevention*. Preedy, V. R. (Hrsg.). Amsterdam u.a.: Academic Press. S. 487-498.
- Ward, H.; Chapelais, G.; Kuhnle, G. G. C.; Luben, R.; Khaw, K.-T.; Bingham, S.** (2008). Lack of prospective associations between plasma and urinary phytoestrogens and risk of prostate or colorectal cancer in the European Prospective into Cancer-Norfolk study. In: *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 17 (10). S. 2891–2894.

- Ward, H.; Kuhnle, G. G. C.; Mulligan, A. A.; Lentjes, M. A. H.; Luben, R. N.; Khaw, K.-T.** (2010). Breast, colorectal, and prostate cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Norfolk in relation to phytoestrogen intake derived from an improved database. In: *The American journal of clinical nutrition* 91 (2). S. 440–448.
- Westcott, N. D.; Muir, A. D.** (2003a). Chemical studies on the constituents of *Linum* spp. In: M, A.D.; Westcott, N. D. (Hrsg.). *Flax. The genus Linum*. London, New York: Routledge. S. 55–73.
- Westcott, N. D.; Muir, A. D.** (2003b). Flax seed lignan in disease prevention and health promotion. In: *Phytochemistry Reviews* 2 (3). S. 401–417.
- WHO** (2017). Cancer - Fact Sheet. World Health Organisation. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. Stand: 05.09.2017.
- Zaineddin, A. K.; Vrieling, A.; Buck, K.; Becker, S.; Linseisen, J.; Flesch-Janys, D.; Kaaks, R.; Chang-Claude, J.** (2012). Serum enterolactone and postmenopausal breast cancer risk by estrogen, progesterone and herceptin 2 receptor status. In: *International journal of cancer* 130 (6). S. 1401–1410.
- Zeleniuch-Jacquotte, A.; Adlercreutz, H.; Shore, R. E.; Koenig, K. L.; Kato, I.; Arslan, A. A.; Toniolo, P.** (2004). Circulating enterolactone and risk of breast cancer. A prospective study in New York. In: *British journal of cancer* 91 (1). S. 99–105.
- Zhang, Q.; Feng, H.; Qluwakemi, B.; Wang, J.; Yao, S.; Cheng, G. ; Xu, H.; Qiu, H.; Zhu, L.; Yuan, M.** (2017). Phytoestrogens and risk of prostate cancer. An updated meta-analysis of epidemiologic studies. In: *International journal of food sciences and nutrition* 68 (1). S. 28–42.

Anhang

Anlage 1: Datenbankrecherche in PubMed, ScienceDirect und Cochrane Library.....68

Anlage 2: Tabelle 1: Inhaltsstoffe Leinsamen aus verschiedenen Quellen82

Anlage 1

Datenbank	Keywords	Filter	Treffer (Anzahl)	Relevante Studien	Doppelte Treffer	Studienart
PubMed	Flaxseed AND Cancer	Humans	201			
		Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT	20	5		5 x RCT
	Linseed AND Cancer	Humans	175			
		Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT	23	5	5	
	(Flaxseed oil) AND Cancer	Humans	50			
		Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT	5	1	1	
	(Linseed oil) AND Cancer	Humans	20	1	1	
		Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT	4			
	(Linum usitatissimum) AND Cancer	Humans	146			
		Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT	19	4	4	
	Flaxseed AND Tumor	Humans	183			
		Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT	27	3	3	

Datenbank	Keywords	Filter	Treffer (Anzahl)	Relevante Studien	Doppelte Treffer	Studienart
	Linseed AND Tumor	Humans Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT	158 24	3	3	
	(Flaxseed oil) AND Tumor	Humans Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT	51 7	0		
	(Linseed oil) AND Tumor	Humans Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT	31 3	0		
	(Linum usitatissimum) AND Tumor	Humans Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT	132 21	3	3	
	(Flaxseed OR linseed) AND (breast cancer OR mammary tumorigenesis)	Humans Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT	96 7	3	3	
	(Flaxseed oil OR linseed oil) AND (breast cancer OR mammary tumorigenesis)	Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT	2	1	1	
	(Flaxseed OR linseed) AND (colon tumor OR colon car- cinogenesis)	Humans	9	0		
	(Flaxseed oil OR linseed oil) AND (colon tumor OR colon car- cinogenesis)	Humans	3	0		
	(Flaxseed OR linseed) AND (prostate cancer OR prostatic carcinoma)	Humans Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT	36 9	3	3	

Datenbank	Keywords	Filter	Treffer (Anzahl)	Relevante Studien	Doppelte Treffer	Studienart
	(Flaxseed oil OR linseed oil) AND (prostate cancer OR prostatic carcinoma)	Humans	7	0		
	(Flaxseed OR linseed) AND (skin cancer OR melanoma OR dermal cancer)	Humans	7	0		
	(Flaxseed oil OR linseed oil) AND (skin cancer OR melanoma OR dermal cancer)	Humans	0			
	(Flaxseed OR linseed) AND (ovarian cancer)	Humans	7	0		
	(Flaxseed oil OR linseed oil) AND (ovarian cancer)	Humans	3	0		
	(SDG OR secoi-solariciresinol diglucoside) AND Cancer	Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT	5	1		1 x klinische Studie
	(SDG OR secoi-solariciresinol diglucoside) AND Tumor	Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT	6	0		
	(SDG OR secoi-solariciresinol diglucoside) AND (Tumorigenesis OR Carcinogenesis OR Carcinoma)	Humans	8	0		
	Lignan AND Cancer	Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, RCT	201			
		Humans, Meta-Analysis	9	5		5 x Meta-Analysen
	Lignan AND (Breast cancer OR Mammary tumorigenesis)	Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT	27	10	6	1 x Meta-Analyse 1 x RCT 2 x Fall-Kontroll-Studie

Datenbank	Keywords	Filter	Treffer (Anzahl)	Relevante Studien	Doppelte Treffer	Studienart
	Lignan AND (Prostate cancer OR prostate disease OR prostatic carcinoma)	Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT	12	2	2	
	Lignan AND (Colorectal cancer OR colon tumor OR colon carcinogenesis)	Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT	12	1	1	
	Lignan AND (Skin cancer OR melanoma OR dermal cancer)	Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT	6	0		
	Lignan AND (Ovarian cancer)	Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT	10	0		
	(Enterolignans OR enterodiol OR enterolactone) AND Cancer	Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT	26	10	8	1x RCT 1x Fall- Kontroll- Studie
	(Enterolignans OR enterodiol OR enterolactone) AND Tumor	Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT	19	8	8	
	Enterolactone AND (Prostate cancer)	Humans	44	12	2	10 x Fall- Kontroll- Studien
	Enterolactone AND (Breast cancer)	Humans, Title	27	13	2	2 x Kohorten studien 9 x Fall- Kontroll- studien
	(α -linolenic acid OR ALA OR omega-3 polyunsaturated fatty acid) AND Cancer	Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT	576			
	(α -linolenic acid OR ALA OR omega-3 polyunsaturated fatty acid) AND (Breast Cancer)	Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT	51			
		Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial,	23	2		2 x Meta- Analysen

Datenbank	Keywords	Filter	Treffer (Anzahl)	Relevante Studien	Doppelte Treffer	Studienart
		Meta-Analysis, RCT – bei ALA Title/Abstract				
	(α - linolenic acid OR ALA OR omega-3 polyunsaturated fatty acid) AND (Prostate cancer OR prostate disease OR prostatic carcinoma)	Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT	43	8		5 x Meta-Analyse 1 x RCT 2 x Fall-Kontroll-Studien
	(α - linolenic acid OR ALA OR omega-3 polyunsaturated fatty acid) AND (Colorectal cancer OR colon tumor OR colon carcinogenesis)	Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT	63	3		2 x Meta-Analysen 1 x Fall-Kontroll-Studie
	(α - linolenic acid OR ALA OR omega-3 polyunsaturated fatty acid) AND (Skin cancer OR melanoma OR dermal cancer)	Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT	92			
	(α - linolenic acid OR omega-3 polyunsaturated fatty acid) AND (Skin cancer OR melanoma OR dermal cancer)	Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT	10	0		
	(α - linolenic acid OR ALA OR omega-3 polyunsaturated fatty acid) AND (Ovarian cancer)	Humans, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT	5	0		
Science Direct	Flaxseed AND Cancer	- Title, Abstract, Keywords	924 50			
Bereiche:	Linseed AND Cancer	Title, Abstract, Keywords	13	0		
Bio-chemistry, Genetics and Molecular	Flaxseed oil AND Cancer	Title, Abstract, Keywords	16	0		

Datenbank	Keywords	Filter	Treffer (Anzahl)	Relevante Studien	Doppelte Treffer	Studienart
Biology, Immunology and Microbiology, Medicine and Dentistry, Neuroscience, Nursing and Health Professions, Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutical Science	Linseed oil AND Cancer	Title, Abstract, Keywords	7	0		
	„Linum usitatissimum“ AND Cancer	Title, Abstract, Keywords - bei Cancer	21	0		
	Flaxseed AND Tumor	Title, Abstract, Keywords	29	0		
	Flaxseed oil AND Tumor	Title, Abstract, Keywords	14	0		
	Linseed AND Tumor	Title, Abstract, Keywords	8	0		
	Linseed oil AND Tumor	Title, Abstract, Keywords	8	0		
	„Linum usitatissimum“ AND Tumor	Title, Abstract, Keywords	1	0		
	Flaxseed AND Prostate cancer	Title, Abstract, Keywords	9	0		
	Flaxseed oil AND Prostate cancer	Title, Abstract, Keywords	1	0		
	Linseed AND Prostate cancer	Title, Abstract, Keywords	2	0		
	Linseed oil AND Prostate cancer	Title, Abstract, Keywords - bei Linseed oil	2	0		
	Flaxseed AND Prostatic carcinoma	Title, Abstract, Keywords	1	0		
	Flaxseed oil AND Prostatic carcinoma	-	32	0		
	Linseed AND Prostatic carcinoma	Title, Abstract, Keywords - bei Linseed	1	0		
	Linseed oil AND Prostatic carcinoma	-	35	0		
	Flaxseed AND Breast cancer	Title, Abstract, Keywords	18	0		

Datenbank	Keywords	Filter	Treffer (Anzahl)	Relevante Studien	Doppelte Treffer	Studienart
	Flaxseed oil AND Breast cancer	Title, Abstract, Keywords	6	0		
	Linseed AND Breast cancer	Title, Abstract, Keywords	5	0		
	Linseed oil AND Breast cancer	Title, Abstract, Keywords	1	0		
	flaxseed AND Mammary tumorigenesis	Title, Abstract, Keywords	2	0		
	Flaxseed oil AND Mammary tumorigenesis	Title, Abstract, Keywords	1	0		
	Linseed AND Mammary tumorigenesis	-	41	0		
	Linseed oil AND Mammary tumorigenesis	-	38	0		
	Flaxseed AND Colon cancer	Title, Abstract, Keywords	8	0		
	Flaxseed oil AND Colon cancer	Title, Abstract, Keywords	3	0		
	Linseed AND Colon cancer	Title, Abstract, Keywords	2	0		
	Linseed oil AND Colon cancer	Title, Abstract, Keywords	2	0		
	Flaxseed AND Colon carcinogenesis	Title, Abstract, Keywords	2	0		
	Flaxseed oil AND Colon carcinogenesis	Title, Abstract, Keywords	1	0		
	Linseed AND Colon carcinogenesis	Title, Abstract, Keywords	5	0		
	Linseed oil AND Colon carcinogenesis	Title, Abstract, Keywords	4	0		

Datenbank	Keywords	Filter	Treffer (Anzahl)	Relevante Studien	Doppelte Treffer	Studienart
	Flaxseed AND Carcinogenesis	-	62	0		
	Linseed AND Carcinogenesis	-	35	0		
	Flaxseed AND Skin cancer	Title, Abstract, Keywords - bei Flaxseed	34	0		
	Flaxseed oil AND Skin cancer	Title, Abstract, Keywords – bei Flaxseed oil	12	0		
	Linseed AND Skin cancer	Title, Abstract, Keywords - bei Linseed	4	0		
	Linseed oil AND Skin cancer	Title, Abstract, Keywords – bei Linseed oil	4	0		
	Flaxseed AND Melanoma	Title, Abstract, Keywords – bei Flaxseed	8	0		
	Flaxseed oil AND Melanoma	Title, Abstract, Keywords	1	0		
	Linseed AND Melanoma	Title, Abstract, Keywords - bei Linseed	3	0		
	Linseed oil AND Melanoma	Title, Abstract, Keywords - bei Linseed oil	3	0		
	Flaxseed AND Dermal cancer	Title, Abstract, Keywords - bei Flaxseed	1	0		
	Flaxseed oil AND Dermal cancer	Title, Abstract, Keywords - bei Flaxseed oil	0			
	Linseed AND Dermal cancer	Title, Abstract, Keywords - bei Linseed	0			
	Linseed oil AND Dermal cancer	Title, Abstract, Keywords - bei Linseed oil	0			
	Flaxseed AND Overian cancer	-	0			
	Flaxseed oil AND Overian cancer	-	0			
	Linseed oil AND Overian cancer	-	0			
	Linseed oil AND Overian cancer	-	0			

Datenbank	Keywords	Filter	Treffer (Anzahl)	Relevante Studien	Doppelte Treffer	Studienart
	(SDG OR secoi-solariciresinol diglucoside) AND Cancer	-	157			
		Title, Abstract, Keywords	10	0		
	(SDG OR secoi-solariciresinol diglucoside) AND Tumor	Title, Abstract, Keywords	4	0		
	(SDG OR secoi-solariciresinol diglucoside) AND (Tumorigenesis OR Carcinogenesis OR Carcinoma)	Title, Abstract, Keywords	1	0		
	Lignan AND Cancer	Title, Abstract, Keywords	263			
		Keywords	32	0		
	Lignan AND (Breast cancer OR Mammary tumorigenesis)	Title, Abstract, Keywords - bei Lignan	29	0		
	Lignan AND (Prostate cancer OR prostate disease OR prostatic carcinoma)	Title, Abstract, Keywords - bei Lignan	57	0		
	Lignan AND (Colorectal cancer OR colon tumor OR colon carcinogenesis)	Title, Abstract, Keywords - bei Lignan	26	0		
	Lignan AND (Skin cancer OR melanoma OR dermal cancer)	Title, Abstract, Keywords	8	0		
	Lignan AND (Ovarian cancer)	Title, Abstract, Keywords	6	0		
	(Enterolignans OR enterodiol OR enterolactone) AND Cancer	Title, Abstract, Keywords	54	1	0	1 x Fall-Kontroll-Studie
	(Enterolignans OR enterodiol OR enterolactone) AND Tumor	Title, Abstract, Keywords	10	0		

Datenbank	Keywords	Filter	Treffer (Anzahl)	Relevante Studien	Doppelte Treffer	Studienart
	(α -linolenic acid OR ALA OR omega-3 polyunsaturated fatty acid) AND Cancer	Title, Abstract, Keywords	7.077			
	(α -linolenic acid OR ALA OR omega-3 polyunsaturated fatty acid) AND (Breast Cancer)	Title, Abstract, Keywords	910			
	(α -linolenic acid) AND (Breast cancer)	Title, Abstract, Keywords	22	4	0	4 x Fall-Kontroll-Studie
	(Omega-3 polyunsaturated fatty acid) AND (Breast Cancer)	Title, Abstract, Keywords	22	0		
	(α -linolenic acid OR ALA OR omega-3 polyunsaturated fatty acid) AND (Prostate cancer OR prostate disease OR prostatic carcinoma)	Title, Abstract, Keywords	57	0		
	(α -linolenic acid OR ALA OR omega-3 polyunsaturated fatty acid) AND (Colorectal cancer OR colon tumor OR colon carcinogenesis)	Title, Abstract, Keywords	25	0		
	(α -linolenic acid OR ALA OR omega-3 polyunsaturated fatty acid) AND (Skin cancer OR melanoma OR dermal cancer)	Title, Abstract, Keywords	450	-		
	(α -linolenic acid OR alpha-linolenic acid) AND (Skin cancer OR melanoma OR dermal cancer)	Title, Abstract, Keywords	26	0		

Datenbank	Keywords	Filter	Treffer (Anzahl)	Relevante Studien	Doppelte Treffer	Studienart
	(α -linolenic acid OR omega-3 polyunsaturated fatty acid) AND (Ovarian cancer)	Title, Abstract, Keywords	16	0		
Cochrane Library	Flaxseed AND Cancer		35			
		Trials	23	6	6	
	Linseed AND Cancer		24			
		Trials	12	2	2	
	(Flaxseed oil) AND Cancer		14			
		Trials	4	1	1	
	(Linseed oil) AND Cancer		17			
		Trials	5	1	1	
	(Linum usitatissimum) AND Cancer	-	1	0		
	Flaxseed AND Tumor		27			
		Trials	25	3	3	
	Linseed and Tumor	-	8	1	1	
	(Flaxseed oil) AND Tumor	-	7	0		
	(Linseed oil) AND Tumor	-	11	0		
	(Linum usitatissimum) AND Tumor	-	2	0		
	(Flaxseed OR linseed) AND (Breast cancer OR Mammary tumorigenesis)		20			
Trials		11	3	3		
(Flaxseed oil OR linseed oil) AND (Breast cancer OR Mammary tumorigenesis)		9				
	Trials	2	1	1		
(Flaxseed OR linseed) AND (Colon tumor OR Colon carcinogenesis)	-	1	0			

Datenbank	Keywords	Filter	Treffer (Anzahl)	Relevante Studien	Doppelte Treffer	Studienart
	(Flaxseed oil OR linseed oil) AND (Colon tumor OR Colon carcinogenesis)	-	1	0		
	(Flaxseed OR linseed) AND (Prostate cancer OR Prostatic carcinoma)	-	9			
		Trials	8	2	2	
	(Flaxseed oil OR linseed oil) AND (Prostate cancer OR Prostatic carcinoma)	-	4	0		
	(Flaxseed OR linseed) AND (Skin cancer OR Melanoma OR Dermal cancer)	-	9	0		
	(Flaxseed oil OR linseed oil) AND (Skin cancer OR Melanoma OR Dermal cancer)	-	7	0		
	(Flaxseed OR linseed) AND (Ovarian cancer)	-	3	0		
	(Flaxseed oil OR linseed oil) AND (Ovarian cancer)	-	2	0		
	(SDG OR secoi-solariciresinol diglucoside) AND Cancer	-	3	0		
	(SDG OR secoi-solariciresinol diglucoside) AND Tumor	-	4	0		
	(SDG OR secoi-solariciresinol diglucoside) AND (Tumorigenesis OR Carcinogenesis OR Carcinoma)	-	1	0		
	Lignan AND Cancer	-	25	3	3	

Datenbank	Keywords	Filter	Treffer (Anzahl)	Relevante Studien	Doppelte Treffer	Studienart
	Lignan AND (Breast cancer OR Mammary tumorigenesis)	-	9	1	1	
	Lignan AND (Prostate cancer OR prostate disease OR prostatic carcinoma)	-	3	1	1	
	Lignan AND (Colorectal cancer OR colon tumor OR colon carcinogenesis)	-	1	0		
	Lignan AND (Skin cancer OR melanoma OR dermal cancer)	-	2	0		
	Lignan AND (Ovarian cancer)	-	2	0		
	(Enterolignans OR enterodiol OR enterolactone) AND Cancer	-	24	3	3	
	(Enterolignans OR enterodiol OR enterolactone) AND Tumor	-	10	3	3	
	(α -linolenic acid OR ALA OR omega-3 polyunsaturated fatty acid) AND Cancer	-	213	-		
	(α -linolenic acid OR alpha-linolenic acid OR omega-3 polyunsaturated fatty acid) AND (Breast Cancer)	-	11	0		
	(α -linolenic acid OR alpha-linolenic acid OR omega-3 polyunsaturated fatty acid) AND (Prostate cancer OR prostate disease OR prostatic carcinoma)	-	12	2	1	1 x RCT

Datenbank	Keywords	Filter	Treffer (Anzahl)	Relevante Studien	Doppelte Treffer	Studienart
	(α -linolenic acid OR alpha-linolenic acid OR omega-3 polyunsaturated fatty acid) AND (Colorectal cancer OR colon tumor OR colon carcinogenesis)	-	12	0		
	(α -linolenic acid OR alpha-linolenic acid OR omega-3 polyunsaturated fatty acid) AND (Skin cancer OR melanoma OR dermal cancer)	-	15	0		
	(α -linolenic acid OR alpha-linolenic acid OR omega-3 polyunsaturated fatty acid) AND (Ovarian cancer)	-	2	0		
Gesamtanzahl der Studien			58			

Anlage 1: Datenbankrecherche in PubMed, ScienceDirect und Cochrane Library

Anlage 2

	Quellen	Westcott und Muir ¹	Bhatty ²	Morris ³	Goyal ⁴	Kajla ⁵	USDA ⁶	Flaxseed Council ⁷	Durch- schnitt- swerte	Einheit
Inhaltsstoffe			defatted flaxseed meal							
Energie				450		530	534	450		kcal
Fette		43	41	41	41	37,1	42,16	41	40,9	g/100g
ALA				23	23					g/100g
Proteine (N x 6,25)		23	26	20	20	20,3	18,29	20	21,3	g/100g
Kohlen- hydrate (gesamt)			31-35	29	29	28,9	28,88	0		g/100g
davon Ballast- stoffe				28	28	24,5	27,3	28		g/100g
Lignane					10-2,6					mg/100g
Vitamin C				0,5	0,5		0,6			mg/100g
Vit B1 Thiamin				0,53	0,53	0,23	1,644			mg/100g
Vit B2 Riboflavin				0,23	0,23	0,07	0,161			mg/100g
Vit B3 Niacin				3,21	3,21	1	3,08			mg/100g
Vit B6 Pyridoxin				0,61	0,61	0,61	0,473			mg/100g
Pantothensäure				0,57	0,57	0,57				mg/100g
Folsäure				112	112	112	87			µg/100g
Vit B7 Biotin				6	6	0,6 µg/100g				mg/100g
Vit E						0,6	0,31			mg/100g
Vit E α Tocopherol				7	7		0,31			mg/100g
Vit E δ Tocopherol				10	10					mg/100g
Vit E γ Tocopherol				552	552					mg/100g

	Quellen	Westcott und Muir ¹	Bhatty ²	Morris ³	Goyal ⁴	Kajla ⁵	USDA ⁶	Flaxseed Council ⁷	Durchschnittswerte	Einheit
<i>Inhaltsstoffe</i>			defatted flaxseed meal							
<i>Inhaltsstoffe</i>										
<i>Calcium</i>			5,1 mg/g	236	236	170	255			mg/100g
<i>Kupfer</i>			22,2 µg/g	1	1					mg/100g
<i>Magnesium</i>			6,4mg/g	431	431		392			mg/100g
<i>Mangan</i>			54µg/g	3	3					mg/100g
<i>Phosphor</i>			10,7mg/g	622	622	370	642			mg/100g
<i>Kalium</i>			13,4 mg/g	831	831	750	813			mg/100g
<i>Natrium</i>			0,7 mg/g	27	27		30			mg/100g
<i>Zink</i>			103,7 µg/g	4	4		4,34			mg/100g
<i>Eisen</i>			212,4 µg/g			2,7	5,73			mg/100g
<i>Vit A</i>						30	0			µg/100g
<i>Moister (Feuchtigkeit)</i>		0	0			6,5	6,96			g/100g
<i>Mineralien</i>						2,4				g/100g
<i>Vit K</i>							4,3			µg/100g
<i>Fettsäuren</i>			* in %		in %	in %		in %		
<i>Palmitinsäure</i>			5,3		4,9-8,00					
<i>Stearinsäure</i>			3,7		2,24-4,59					
<i>Ölsäure</i>			21		13,44-19,39					
<i>Linolsäure</i>			15	16	12,25-17,44	16,8		16		
<i>Alpha-Linolensäure</i>		55	54,5	57	39,9-60,42	55		57		
<i>n6/n3</i>						0,3				

Inhaltsstoffe	Quellen	Westcott und Muir ¹	Bhatty ²	Morris ³	Goyal ⁴	Kajla ⁵	USDA ⁶	Flaxseed Council ⁷	Durchschnittswerte	Einheit
				in %		in %	g/100g	in %		
gesättigte FS				9		10	3,663	9		
einfach ungesättigte FS				18		18,5	7,527	18		
mehrfach ungesättigte FS				73		71,8	28,73	73		
* Mittelwert errechnet aus den Quellenangaben										

Anlage 2: Inhaltsstoffe Leinsamen aus verschiedenen Quellen

Quellen: ¹Westcott, Muir; 2003a, S. 56-58 ²Bhatty, 1995, S. 24-26 ³Morris, 2007, S.10-20 ⁴Goyal et al., 2014, S. 1635

⁵Kajla,Sharma,Sood, 2015, S. 1858 ⁶U.S.Department of Agriculture, 2016 ⁷Flaxseed Council, 2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Berlin, den 13.09.2017

Franka Otte