

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Fakultät Life Science

Ernährung in der Primärprävention von Magenkarzinomen

Eine Bachelorarbeit im Studiengang Ökotrophologie

Vorgelegt von

Saskia Wendt

Matrikelnummer XXXXXXXXXX

Abgegeben an der HAW Hamburg
Fakultät Life Sciences
Ulmenliet 20
21033 Hamburg

Am 26. Mai 2017

1. Gutachterin:

Prof. Dr. Silya Nannen-Ottens

HAW Hamburg

2. Gutachter:

Prof. Dr. Jürgen Lorenz

HAW Hamburg

Inhalt

Abbildungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
Glossar.....	6
1 Einleitung und Eingrenzung des Forschungsthemas.....	9
2 Magenkrebs.....	11
2.1 Zahlen in Deutschland und weltweit.....	11
2.2 Die Entwicklung von Magenkarzinomen.....	12
3 Methodik.....	17
4 Risikofaktoren.....	20
4.1 Helicobacter pylori.....	20
4.2 Übergewicht/Adipositas.....	24
4.3 Alkohol.....	27
4.4 Salzkonsum.....	29
4.5 Nitrate, Nitrite und Nitrosamine.....	33
4.6 Fleisch und verarbeitete Fleischprodukte.....	36
4.7 Capsaicin aus Chilischoten.....	39
4.8 Vitamin- oder Mineralstoffmangel.....	41
4.8.1 Eisenmangel.....	41
4.8.2 Folsäure und Vitamin B12.....	44
5 Protektive Faktoren.....	45
5.1 Obst und Gemüse sowie ausgewählte sekundäre Pflanzenstoffe.....	45
5.1.1 Aliinhaltiges Gemüse.....	47
5.1.2 Zitrusfrüchte und Vitamin C.....	49
5.1.3 Isothiocyanate aus Kreuzblütlergemüse.....	51
5.1.4 Lycopine aus Tomaten.....	53
5.1.5 Flavonoide.....	55
5.1.6 Resveratrol aus Trauben und Rotwein.....	56
5.1.7 Catechine aus grünem Tee.....	58
5.1.8 Curcumin aus Kurkuma.....	59
5.1.9 Abschließende Diskussion zu Obst, Gemüse und pflanzlichen Inhaltsstoffen.....	61
5.2 Soja und Hülsenfrüchte.....	62
5.3 Ballaststoffe.....	63
5.4 Sauermilchprodukte und Mikrobiota.....	65
5.5 Omega-3-Fettsäuren.....	70

5.6	Essentielle Spurenelemente.....	72
5.6.1	Zink.....	72
5.6.2	Selen.....	75
6	Ernährungsempfehlungen und Entwicklung einer Präventionspyramide	77
7	Abschließende Diskussion und Sinn der Mittelmeerdiät	80
8	Fazit	81
	Literaturverzeichnis.....	82
	Eidesstattliche Erklärung.....	88
	Anhang	89

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnisse des WCRF Bericht 2007 zum Zusammenhang von Ernährungsfaktoren und Magenkrebs; modifiziert nach World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 265

Abbildung 2: Typologie der Magenkarzinome; eigene Darstellung nach Ahmad, et al. 2016

Abbildung 3: Anatomie des Magens; abgerufen von apotheken-umschau.de am 01. Mai 2017; <http://www.apotheken-umschau.de/multimedia/135/84/144/6301548561.jpg>

Abbildung 4: Correa-Kaskade; eigene Darstellung nach Ahmad, et al., 2016

Abbildung 5: Übersicht der systematischen Recherche

Abbildung 6: Einfluss von *H. pylori* auf pH-Wert des Magens; modifiziert nach Fahey et al. (2015)

Abbildung 7: Präventionspyramide für Magenkrebs

Abbildung 8: Lebensmittelbeispiele; eigene Darstellung

Abbildung 9: Einfluss der Ernährung auf Mikrobiota des Magens; modifiziert nach Tan & O'Toole (2015)

Abbildung 10: Risikofaktoren; modifiziert nach Deutsche Krebsgesellschaft et al. (2012)

Abbildung 11: Mindmap zur Recherche

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zahlen zu Magenkrebs

Tabelle 2: Übersicht Virulenzfaktoren

Abkürzungsverzeichnis

ATP: Adenosintriphosphat

BMI: Body Mass Index

D-A-CH: Deutschland-Österreich-Schweiz

DEGS: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland

DGE: Deutsche Gesellschaft für Ernährung

DHA: Docohexaensäure

DNS: Desoxyribonukleinsäure

EPA: Eicosapentaensäure

EPIC: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition

FFQ: Food-Frequency-Questionnaire

GERD: gastroösophageale Refluxkrankheit

HA: heterozyklische Amine

HR: Hazard Ratio

IARC: International Agency for Research on Cancer

IGF: Insulin-like-Growth Factor

ITC: Isothiocyanate

OR: Odds Ratio

PAK: polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe

PPARs: Peroxisomen-Proliferator-aktivierte Rezeptoren

RCT: Placebo kontrollierte Studie (=Randomized Controlled Trial)

ROS: reaktive Sauerstoffspezies (=Reactive Oxygen Species)

RR: relatives Risiko

TNF- α : Tumornekrosefaktor- α

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

WCRF: World Cancer Research Fund

95%CI: 95% Konfidenzintervall

Glossar

Acetaldehyd: Zwischenprodukt beim Abbau von Ethanol im Körper

Acidobakterien: eigenständiges Phylum, welches hauptsächlich in Böden vorkommt

Adenokarzinom: bösartiger Tumor aus Drüsengewebe

Adiponektin: Peptidhormon, welches an der Steuerung des Hungergefühls beteiligt ist

ADI-Wert: (=Acceptable Daily Intake) Menge eines Stoffes, der ein Lebens lang täglich aufgenommen werden kann, ohne gesundheitliche Schäden zu verursachen

Agens: eine biologisch oder chemisch wirksame Substanz

Alliin: eine nicht proteinbildende Aminosäure, die besonders in Lauchgemüse vorkommt

Anämie, perniziöse: Form der Blutarmut verursacht durch einen Vitamin B₁₂-Mangel

Angiogenese: Bildung neuer Blutgefäße durch Sprossung aus bereits bestehenden Blutgefäße

antiproliferativ: gegen die Vermehrung des Gewebes gerichtet

Apoptoserate: Anzahl der absterbenden Zellen in einem Gewebe innerhalb eines definierten Zeitraums

Atrophie: Gewebeschwund, hier bedingt durch Zellverlust

autark: von der Umgebung unabhängig

Bacteroiden: Zellmembranlose Proteobakterien, die symbiotisch in Hülsenfrüchten leben

Bifidobakterien: größte Gruppe probiotischer Bakterien

chemopräventiv: Pharmakologische oder natürliche Substanzen, die die Tumorbildung unterdrücken

Cycline: Proteine, die an der Steuerung des Zellzyklus beteiligt sind, indem sie Cyclin-abhängige Kinasen aktivieren

Cytokine: regulatorische Proteine, die die Immunantwort steuern

C-reaktives Protein: in der Leber gebildetes Plasmaprotein. Gehört zu den Akute-Phase-Proteinen und ist ein Laborparameter für den Schweregrad einer Entzündung

distal: weiter von der Körpermitte/von einem Organ entfernt

Dreifachtherapie: klassische Therapie zur Eradikation von *Helicobacter pylori* durch Kombination von Omeprazol, Metronidazol, Clarithromycin

Dysplasie: sichtbare Missbildung eines Organismus, Organ oder Gewebe

Flagelle: fadenförmige Strukturen auf der Zelloberfläche, die zur Fortbewegung dienen

Food-Frequency-Questionnaire: Messinstrument für Verzehrhäufigkeiten insbesondere für große epidemiologische Studiendesigns

Follow-up: Untersuchung, um nachträglich die Wirksamkeit einer These zu verifizieren

Gastrin: Peptidhormon des Magens, welches die Magensäureproduktion stimuliert

genotoxisch: Stoff mit erbgutschädigender Wirkung

G₀/G₁-Phase: Phasen des Zellzyklus. Die G₁-Phase beschreibt den Abschnitt zwischen Kernteilung und DNS-Synthese. In der G₀-Phase ruht die Zelle, wenn keine weitere Teilung bevorsteht.

Habitat: Lebensraum mit spezifischen Eigenschaften

Hypochlorhydrie: verminderte Bildung und Ausschüttung von Magensäure

Inzidenz: Häufigkeit eines Ereignisses in einem definierten Zeitraum in einer definierten Population

Interleukine: Gruppe von Cytokinen, die als Botenstoffe von Immunzellen sezerniert werden und das Immunsystem regulieren

kanzerogen: krebserregend

Kardia: Oberster Abschnitt des Magens, der in die Speiseröhre übergeht

Lactobazillen: Familie von Stäbchenbakterien, die Glukose zu Milchsäure vergären

Leiomyosarkom: maligner Tumor der glatten Muskulatur

Leptin: von Fettgewebe produziertes Peptidhormon, welches an der Steuerung des Hunger- und Sättigungsgefühl beteiligt ist

Lymphozyten: weiße Blutkörperchen, die B- und T- Immunzellen ausbilden

Lyse: Auflösung einer Zelle

Makrophage: bewegliche Immunzellen, die andere Mikroorganismen durch Einverleibung zerstören

Metaplasie: Umwandlung einer differenzierten Zellart in eine andere

Mortalität: Anzahl von Todesfällen innerhalb eines bestimmten Zeitraums in einer definierten Population

Mukosa: Schleimhaut; Schutzschicht, die innere Organe auskleidet

Muzine: Schleimstoffe, die die Schleimhaut vor chemischen oder physikalischen Reizen schützen sollen

Myeloperoxidase: lysosomales Enzym, welches in neutrophilen Granulozyten vorkommt und an Entzündungsprozessen beteiligt ist

Neoplasie: Neubildung von Gewebe, entweder zur Regeneration oder zur Bildung von Tumoren

Nrf2: Transkriptionsfaktor, der die Expression von Antioxidantien reguliert und somit vor oxidativem Stress schützt

Parietalzelle: Drüsenzelle in der Magenschleimhaut

pathogen: krankheitserregend

phagozytieren: Neutralisierung von Erregern mittels Einverleibung und Verdauung durch Fresszellen des Immunsystems

Phylotypen: Bakterienarten

Phytate: bioaktive Substanzen, die in Pflanzen als Speicher für Phosphat und Kationen dient (auch: Phytinsäure)

Pili: Zellfortsätze bei Prokaryonten, die das Anhaften an andere Strukturen verbessern

polymorphe Zellen: in verschiedenen äußerlichen Erscheinungsformen auftretende Zellen

Prävalenz: Häufigkeit einer Krankheit in einer Population zu einem bestimmten Zeitpunkt

Probiotika: lebende Mikroorganismen, die Bestandteil der natürlichen Darmflora sind, v.a. Bifidobakterien und Lactobazillen

Propolis: harzartige Masse, die von Bienen hergestellt wird und antibiotische, antivirale und antimykotische Eigenschaften hat

Proteobakterien: größere Gruppe von Bakterienstämmen, zu denen auch viele Krankheitserreger gehören

proximal: näher zur Körpermitte hin

Quartile: In der Statistik ein Viertel der Gesamtheit, also 25%

Reaktive Sauerstoffspezies: sauerstoffhaltige Stoffe, die zu oxidativem Stress führen (auch: Sauerstoffradikale)

Recall Bias: Fehlerquelle in retrospektiven Studien aufgrund von Erinnerungsverzerrungen

Reflux: Rückfluss von einem Hohlorgan in ein anderes. Hier: Rückfluss von säurehaltiger Flüssigkeit vom Magen in die Speiseröhre

Relatives Risiko: vergleicht das Risiko an einer Krankheit zu erkranken, zwischen Personen, die einem definierten Faktor ausgesetzt bzw. nicht ausgesetzt sind

Relative Überlebensrate: Sterblichkeit von Erkrankten im Vergleich zu gesunden Personen

Ribonukleotidreduktase: Enzym zur Bildung von DNS-Bausteinen

Serosa: aus dem Mesothel gebildete Häute, die die Organe überziehen

Spirochäten: Gruppe gram-negativer hochmobiler Bakterien von denen viele krankheitserregend sind

Telomere: Strukturelemente an den Einzelsträngen der DNS, die nicht codierend sind und somit die Endsequenz der Transkription darstellen

Underreporting: die Tatsache, dass Teilnehmer einer Verzehrerhebung geringere Verzehrsmengen angeben als der Wahrheit entsprechen

Urease: Enzym, das Harnstoff in Ammoniak und Kohlenstoffdioxid spaltet

Virulenz: Potenz eines Erregers im betroffenen Organismus einer Erkrankung hervorzurufen

24h-Recall: retrospektive Erhebungsmethode, bei der der Lebensmittelverzehr des vergangenen Tages wiedergegeben wird

1 Einleitung und Eingrenzung des Forschungsthemas

Verschiedenen epidemiologischen Untersuchungen zufolge tragen Ernährungsfaktoren zu bis zu 35% der Krebstode in den westlichen Industrieländern bei. Innerhalb der EU entspricht dies ca. 460.000 Todesfällen im Jahr und ist vergleichbar mit dem Risikofaktor Rauchen (Knasmüller, Misík, Parzefall, & Wagner, 2014, S. 5). Die Ernährung ist somit ein wichtiger Faktor in der Entstehung von verschiedensten Krebsarten, Magenkrebs inbegriffen (García Martín & Matía Cubillo, 2016). Die weltweiten Überlebensraten bei Magenkrebs bleiben trotz der inzwischen stetig abnehmenden Inzidenz von Magentumoren mit 30% gering. Dies liegt nicht zuletzt daran, dass die Entwicklung von Magenkarzinomen meist symptomlos voranschreitet und das Auftreten von spürbaren Symptomen häufig mit einem bereits weit fortgeschrittenen Krebsgeschehen verbunden ist. So hat sich bei 65% der Erkrankten zum Zeitpunkt der Diagnose das Karzinom schon bis zur Serosa und anderen benachbarten Strukturen ausgebreitet und bei 85% fand sogar schon der Übergang in die Lymphknoten statt (Ahmad, et al., 2016). Zusätzlich zeigen die klassischen Krebstherapien bei Magenkarzinomen, wie Strahlen- und Chemotherapie oder operative Eingriffe sehr häufig eine Vielzahl von Nebenwirkungen. Die vollständige Heilung kann dennoch nicht in jedem Fall garantiert werden. Eine logische Schlussfolgerung daraus ist, dass die Primärprävention neben der Therapie einen besonderen Stellenwert im Kampf gegen Magenkrebs einnehmen muss (Lee & Derakshan, 2013). Das Ziel der Primärprävention ist es laut Definition die Entstehung der Krebserkrankung zu vermeiden (Hübner, Onkologie interdisziplinär, 2014, S. 8).

Magenkarzinome haben wie viele andere Krebsgeschehen einen multifaktoriellen Ursprung (Vergleich Abb. 10) (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, & AWMF, 2012). Die Primärprävention bei Krebserkrankungen zielt daher darauf ab, den Einfluss bekannter Risikofaktoren zu beseitigen oder bestmöglich zu senken, mit dem Ziel, die Zahl der Neuerkrankungen zu reduzieren (Robert Koch-Institut, Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, 2016).

Lediglich 1-3% der Fälle von Magenkrebs können auf eine genetische Prädisposition zurückgeführt werden (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, & AWMF, 2012) (Grabsch & Tan, 2013). Da Faktoren, wie die genetische Prädisposition, das Alter und das Leben in Hochrisikopopulationen nicht unter den Aspekt primärpräventiver Maßnahmen fallen, werden sie in dieser Arbeit nicht weiter behandelt.

Modifizierbare Faktoren in der Primärprävention von Magenkrebs sind in dem Zusammenhang der Tabak- und Alkoholkonsum, die Ernährung, Übergewicht und Bewegung, sowie die Ausbreitung von Infektionen (Robert Koch-Institut, Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, 2016) (den Hoed & Kulpers, 2016).

In dieser Arbeit soll der Fokus jedoch auf die rein nutritiven Aspekte in der Primärprävention von Magenkrebs gelegt werden, obwohl die Raucherentwöhnung und eine ausreichende körperliche Aktivität wie oben genannten ebenso ihre Berechtigung in präventiven Überlegungen haben. Die Ernährung stellt durch seinen Alltagsbezug einen wirkungsvollen und kosteneffizienten Ansatzpunkt in der Primärprävention verschiedenster Erkrankungen dar. So könnte auch das Risiko für Magenkarzinome durch die Anpassung der Ernährung für die Bevölkerung auf unkompliziertem Wege beeinflusst werden. Betrachtet werden sowohl Lebensmittel und deren Inhaltsstoffe, die einen protektiven Einfluss auf die Entstehung von Magenkrebs haben könnten, als auch eine Infektion mit dem im Magen siedelnden Bakterium *Helicobacter pylori*, welches als einer der größten Risikofaktoren für die Entstehung von Magenkarzinomen gilt.

Zu dieser Thematik veröffentlichte der World Cancer Research Fund zusammen mit dem American Institute for Cancer Research im Jahr 2007 eine detaillierte Evaluation des Einflusses von Ernährung, körperliche Aktivität und weiteren Lebensstilfaktoren auf die Entstehung bzw. Prävention zahlreicher Krebsarten, darunter auch für Magenkrebs. Aus der Sichtung der vorhandenen wissenschaftlichen Datenlage schlussfolgerte die Kommission folgende Zusammenhänge zwischen der Ernährungsfaktoren und dem Magenkrebsrisiko:



Abbildung 1: Ergebnisse des WCRF Bericht 2007 zum Zusammenhang von Ernährungsfaktoren und Magenkrebs; modifiziert nach World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 265

Zusätzlich zu der Ernährung hob der Bericht eine Infektion mit *Helicobacter pylori* als prominenten Risikofaktor für Magenkarzinome hervor (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 265-270).

Zu diesem Zeitpunkt ist dieser Bericht bereits zehn Jahre alt. Dies ist in der Wissenschaft eine lange Zeit, in der neue Erkenntnisse zum Beispiel aus klinischen Fallkontrollstudien oder großangelegten

Kohortenstudien, wie der europäischen EPIC-Studie gewonnen werden konnten. Ein Ziel dieser Arbeit ist es daher den aktuellen wissenschaftlichen Stand hinsichtlich des Einflusses der Ernährung auf die Primärprävention von Magenkarzinomen zu sichten und neu zu evaluieren. Mit dem Fokus auf die weiterhin geringen Überlebensraten in Deutschland und auch weltweit soll eine Ernährungspyramide entwickelt werden, die den aktuellen wissenschaftlichen Stand zu einer Ernährung präsentiert, die reich an protektiven Nahrungsmitteln ist und in der möglicherweise risikosteigernde Lebensmittel in Maßen zu verzehren sind.

Aufgrund der Vielzahl von Ernährungsfaktoren werden im Hauptteil in dem jeweiligen Unterkapitel nicht nur die Studienergebnisse präsentiert, sondern es folgt anschließend bereits die Diskussion dieser Ergebnisse, um den Zusammenhang von Ergebnis und Diskussion übersichtlicher zu gestalten. Formal bleiben Ergebnis und Diskussion strikt voneinander getrennt. Daraufhin folgt das Gesamtergebnis mit einem Vergleich zwischen den Ausgangsergebnisse des WCRF und der neuen Evaluation, daraus hervorgehenden Ernährungsempfehlungen und einem Fazit.

2 Magenkrebs

2.1 Zahlen in Deutschland und weltweit

Im Jahr 2012 nahm Magenkrebs Platz drei der weltweit häufigsten Krebsarten ein. Obwohl die Prävalenzen als auch Zahlen der Neuerkrankungen über die letzten Jahrzehnte nicht nur in Deutschland, sondern auch weltweit stetig gesunken sind, bleiben Magenkarzinome aktuell auf Platz vier und damit eine der tödlichsten Tumorformen weltweit (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 265-270) (de Martel, Forman, & Plummer, 2013) (Herrero, Park, & Forman, 2014) (Ahn & Lee, 2015) (Cheng, Lin, & Tu, 2016) (den Hoed & Kulpers, 2016) (Ahmad, et al., 2016). Die aktuelle Statistik zu Magenkrebs ist in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Zahlen zu Magenkrebs

	Global		Deutschland [1]	
	Industrie- staaten	Entwicklungs- länder	Männer	Frauen
Prävalenz [5]	30%	70%		
Inzidenz (2012) (Entwicklung seit 2003)	> 1 Millionen (-2,5% jährlich)[2][3][4]		9.340 (-2,1%)	6.290 (-2,4%)
Verhältnis Männer : Frauen	2:1 [2][3][4]			
Todesfälle gesamt (2013)	700.000 [6]		Ca. 10.000	
Relative Überlebensrate (5 J.)	30% [7]		31-33%	

Erkrankungsalter (Durchschnitt)		> 70 Jahre
[1] (Robert Koch-Institut, Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, 2016) [2] (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007) [3] (de Martel, Forman, & Plummer, 2013)[4] (Cheng, Lin, & Tu, 2016) [5] (Herrero, Park, & Forman, 2014) [6] (den Hoed & Kulpers, 2016) [7] (Ahmad, et al., 2016)		

Allein in Japan konnte durch große staatliche Screeningprogramme eine Überlebensrate von 70% erreicht werden (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 265-270) (de Martel, Forman, & Plummer, 2013) (Herrero, Park, & Forman, 2014) (Ahn & Lee, 2015) (Cheng, Lin, & Tu, 2016) (den Hoed & Kulpers, 2016) (Ahmad, et al., 2016). Die Inzidenz- und Mortalitätsraten blieben dabei geografisch sehr unterschiedlich. Die geringste Mortalität haben neben Nord- und Westeuropa die USA und Kanada, sowie einige Staaten Zentralamerikas und weite Teile Afrikas. Dagegen verzeichnen Länder wie Russland, Osteuropa, Japan und Korea, sowie einige Länder Lateinamerikas weiterhin hohe Mortalitätsraten (Bertuccio, et al., 2013). Die Verschiebung der Inzidenzanteile von distalen hin zu proximalen Magenkarzinomen zeigt sich über die letzten Jahrzehnte weltweit, vornehmlich in den USA und Nordeuropa, weswegen ein Zusammenhang mit steigenden Übergewichtsraten vermutet wird. Die Prognose für Krebserkrankungen der Kardia sind dabei vermutlich noch schlechter als für die distalen Adenokarzinome (Olefson & Moss, 2015) (van den Brandt & Goldbohm, 2006).

Die International Agency for Research on Cancer (IARC) klassifizierte 2012 die Kanzerogenität verschiedener Agenzien. In der Gruppe 1 mit ausreichender Evidenz für die kanzerogene Wirkung bei Menschen werden unter anderem Alkohol, Tabak und Helicobacter pylori genannt. In Bezug auf Risikofaktoren für Magenkrebs sind in der Gruppe 2a Acrylamid, Nitrat und Nitrit und rotes Fleisch zu finden. Diese Risikofaktoren werden als wahrscheinlich kanzerogen eingestuft, da sie ausreichende Evidenz in Tierstudien, jedoch nur eingeschränkte Evidenz in Humanstudien zeigen konnten. Anzumerken ist, dass ein hoher Evidenzgrad keine Rückschlüsse auf eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zulässt (Robert Koch-Institut, Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, 2016).

2.2 Die Entwicklung von Magenkarzinomen

In ihren Veröffentlichungen von 2000 und 2011 und entwickelten Douglas Hanahan und Robert A. Weinberg die sogenannten „Hallmarks of Cancer“. Diese Kennzeichen des Krebses beschreiben dabei die Eigenschaften, die eine gesunde Körperzelle erwerben muss, um die Umwandlung zu einer Krebszelle zu vollziehen (Hanahan & Weinberg, Hallmarks of Cancer, 2000) (Hanahan & Weinberg, 2011) (Klußmeier, 2016):

1. Autarke Versorgung mit Wachstumsfaktoren

Tumorzellen benötigen aufgrund ihrer beschleunigten Zellteilung mehr Wachstumsfaktoren als das umliegende Gewebe produzieren kann. Krebszellen müssen somit Strategien zur autarken Versorgung mit Wachstumsfaktoren entwickeln. Entweder sie produzieren diese selbst, regen Nachbarzellen durch Signalstoffe zu vermehrter Produktion an, entwickeln mehr Rezeptoren für Wachstumsfaktoren, um anderen Zellen gegenüber konkurrenzfähiger zu werden oder werden aufgrund einer Mutation unabhängig von Wachstumsfaktoren.

2. Resistenz gegenüber Wachstumsinhibitoren

Ziel der Krebszellen ist es hier mögliche wachstumshemmende Einflüsse zu umgehen oder abzuschalten. Beispielsweise sind Tumorsuppressorgene wie p53, die in gesunden Körperzellen enthalten sind, in Tumorzellen oftmals abgeschaltet. Zudem sorgt bei gesunden Zellen die Kontaktinhibition dafür, dass bei Berührungen mit Nachbarzellen die Zellteilung eingestellt wird. Das Fehlen dieses Mechanismus begründet das unkontrollierte Wachstum und die unförmige Tumorbildung.

3. Vermeidung der Apoptose

Die Apoptose stellt den körpereigenen Zellabbau in die einzelnen Bestandteile zum Recycling fehlerhafter Zellen dar, während bei der Nekrose der Zelltod durch externe Einflüsse eintritt und der Körper das tote Gewebe abstößt (Klußmeier, 2016).

Das Protein p53 ist in gesunden Zellen für die Regulation des Zellzyklus zuständig, indem es bei DNS-Schäden eine Signalkaskade aktiviert, die zum Stopp des Zellzyklus führt und die Apoptose einleitet. Tumorzellen nutzen somit entweder einen Defekt oder die Zerstörung dieses Proteins, um die eigene Zerstörung zu verhindern oder regen dem gegenüber die Produktion des Proteins Bcl-2 an, welches als Gegenspieler von p53 fungiert.

4. Unbegrenzte Vermögen der Zellteilung

Durch die begrenzte Anzahl an Telomeren, die das Ende einer Basensequenz an der DNS codieren, können gesunde Zellen nur eine vorbestimmte Anzahl von Zellzyklen durchlaufen bevor die Zelle in der G₀-Phase verharrt. Im Gegensatz zu normalen Körperzellen bleibt in Stammzellen das Gen für das Enzym Telomerase, welches die Telomere regenerieren kann, aktiv. Wird dieses Gen in Tumorzellen aktiv, erlangen sie die Fähigkeit zu unbegrenzter Zellteilung, eine wichtige Grundlage für das Wachstum von Krebszellen.

5. Angiogenese

Die Angiogenese beschreibt die Fähigkeit die Bildung von Blutgefäßen hin zur Zelle anzuregen, um diese als Nährstoffquelle zu nutzen. Dabei werden von der Zelle VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ausgeschüttet, wodurch die Blutgefäßzellen das Signal bekommen, sich in Richtung der aussendenden Zellen zu teilen. Dieses Prinzip nutzen auch gesunde Zellen, jedoch durch vergleichsweise niedrigeren Nährstoffbedarf in einen signifikant kleineren Umfang als Krebszellen.

6. Gewebsinvasion und Metastasierung

Maligne Tumore können andere Gewebe besetzen und Metastasen bilden. Bei der Invasion lösen sich einzelne Krebszellen aus dem Verbund und wandern bei Kontakt mit dem Blutkreislauf oder Lymphsystem auf diesem Weg in andere Gewebe.

7. Genetische Instabilität

Tumorzellen unterlaufen im Vergleich zu gesunden Zellen häufiger Mutationen. Dies beruht darauf, dass zum Beispiel p53, welches normalerweise für die Korrektur von DNS-Schäden verantwortlich ist, defekt ist bzw. Reparaturproteine nicht verfügbar sind, wodurch die Anfälligkeit für Kanzerogene größer wird. Zwar führen diese Mutationen in den meisten Fällen selbst zum Tod der Tumorzellen, jedoch überleben nach dem Darwin'schen Prinzip somit die Tumorzellen mit den vorteilhaftesten Mutationen.

8. Veränderung des Energiestoffwechsels

Tumorzellen verbrauchen mehr ATP als eine gesunde Zelle und benötigen daher besondere Energiegewinnungsmechanismen, um den Sauerstoff- und Nährstoffbedarf zu decken. Zum einen wird dies durch die verstärkte Produktion von Glukose-Transportern erreicht und zum anderen machen sich die Tumorzellen durch die Umstellung auf anaerobe Energiegewinnung von dem begrenzten Sauerstoffangebot unabhängig. Die Ineffizienz der anaeroben Atmung macht wiederum die vermehrte Produktion von Glut-Transportern notwendig.

9. Abwehr des Immunsystems

Aufgabe des Immunsystems ist es kleinste Abweichungen in der Oberflächenproteinstruktur von körperfremden Zellen, auch Krebszellen, zu erkennen und diese zu vernichten. Tumorzellen können jedoch verschiedene Anpassungsmechanismen entwickeln, die dies verhindern. Entweder werden durch Mutationen die verräterischen Oberflächenproteine abgebaut oder es werden Botenstoffe produziert, die die Immunzellen hemmen.

Auf der anderen Seite lösen Krebszellen durch Entzündungen gezielt eine Immunantwort aus, um mehr Blut und somit mehr Nährstoffe in das Gewebe zu locken.

Die Transformation von einer gesunden Körperzelle zu einer Krebszelle ist dabei eine Kettenreaktion. Je mehr Markenzeichen einer Tumorzelle ausgebildet werden, desto größer wird die Wahrscheinlichkeit weitere auszubilden (Klußmeier, 2016).

Magenkrebs kann, wie in Abbildung 2 gezeigt, in verschiedenen Formen auftreten. Über die Jahr-

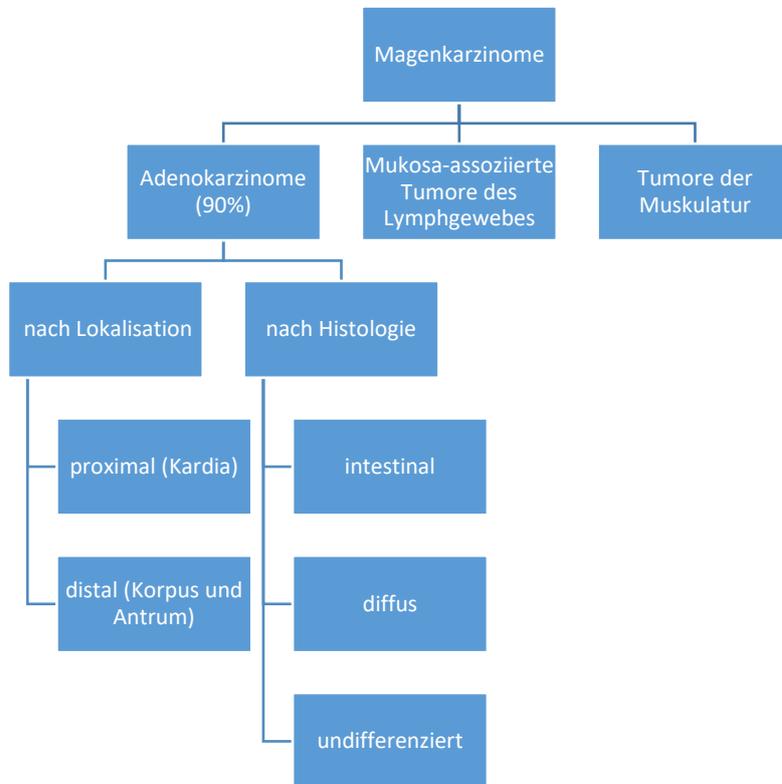


Abbildung 2: Typologie der Magenkarzinome; eigene Darstellung nach Ahmad, et al. 2016

zehnte wurden verschiedene Klassifikationssysteme entwickelt. Jedoch wird aufgrund seiner Einfachheit bis heute das 1965 von Pekka Laurén entwickelte Stufensystem zur Klassifikation von Magenkrebs präferiert (Ahmad, et al., 2016).

Unterschieden wird dabei zwischen drei Subtypen von Adenokarzinomen, die etwa 90-95% der Magenkarzinome ausmachen: dem intestinalen und dem diffusen Typ, sowie dem später hinzugefügten unbestimmten Typ für undifferenzierte Tu-

more. Zugleich können Adenokarzinome nach ihrem örtlichen Ursprung differenziert werden (Ahmad, et al., 2016) (Cheng, Lin, & Tu, 2016) (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 265-270).

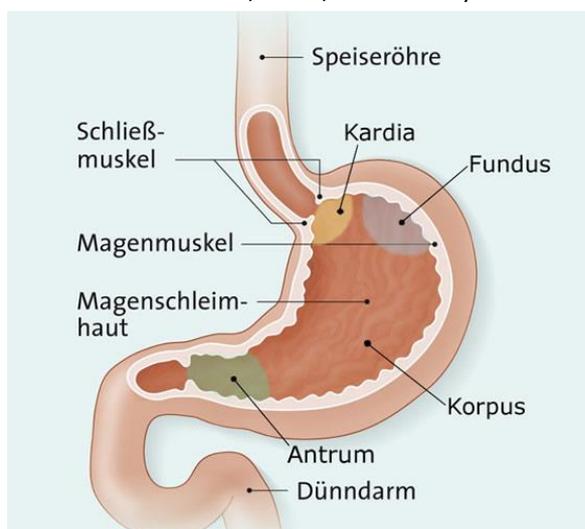


Abbildung 3: Anatomie des Magens; abgerufen von apotheken-umschau.de am 01. Mai 2017

Die Mehrheit der Karzinome entspringt dabei im distalen Ende des Magens vom Korpus bis zum Antrum. Etwa doppelt so viele Männer wie Frauen sind von dieser Form betroffen, die zudem häufig mit dunkelhäutigen und älteren Menschen, sowie niedrigen sozioökonomischen Status korreliert wird (Cheng, Lin, & Tu, 2016) (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 265-270). Histologische Studien gehen zudem davon aus,

dass intestinale nicht-Kardia-Adenokarzinome für gewöhnlich aus einer chronischen Gastritis mit einhergehenden Gewebsveränderungen wie Metaplasien, Atrophien und Dysplasie entstehen. In dem Zusammenhang wird eine Infektion mit dem Bakterium *Helicobacter pylori* als größtem Risikofaktor für die Entwicklung distaler Adenokarzinome angesehen, da eine Infektion mehrheitlich die Entstehung einer chronischen Gastritis nach sich zieht und somit für maligne Gewebsveränderungen prädisponiert (de Martel, Forman, & Plummer, 2013) (Ahmad, et al., 2016) (Cover & Peek, 2013). Diese Feststellung überschneidet sich mit den hohen Inzidenzraten in Hochrisikoregionen für *H. pylori*-Infektionen, wie Ostasien und Lateinamerika (Ahmad, et al., 2016).

Die Entwicklung von distalen Adenokarzinomen als Abschluss eines typischerweise als Kaskade fortschreitenden Prozess von Gewebsveränderungen wurde das erste Mal 1975 von Correa beschrieben und seitdem auch als die Correa-Kaskade bezeichnet (den Hoed & Kulpers, 2016).

Die Kaskade setzt sich dabei aus fünf Stufen der Gewebsveränderung vom gesunden Gewebe

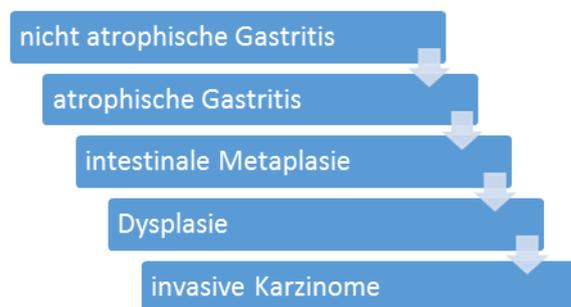


Abbildung 4: Correa-Kaskade; eigene Darstellung nach Ahmad, et al., 2016

bis hin zu Tumorgewebe zusammen (Vergleich Abb. 4). Bei einer akuten Entzündung kommt es zunächst zum Eindringen polymorpher nuklearer Zellen, wie beispielsweise Lymphozyten und Makrophagen, in die Drüsen der Magenschleimhaut und der umliegenden Mukosaschicht. Daraufhin folgt das Stadium der atrophischen Gastritis, die multifaktoriell den Verlust von Drüsengewebe bedingt (Ahmad, et al., 2016). Gefördert wird die Atrophie von Umweltfaktoren, wie der Ernährung und steigendem Alter. Besonders ein hoher Salzkonsum, eine chronische Säureschädigung oder die kanzerogene Wirkung von N-Nitrosamin-Verbindungen aus endogener Synthese werden mit einer atrophischen Gastritis assoziiert (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 265-270). Als Konsequenz aus dem Verlust von Drüsengewebe kommt es zur Hypochlorhydrie, einem steigenden pH-Wert im Magen und der vermehrten Kolonisation von Mikroorganismen, die in den neuen Umgebungsbedingungen überleben können. Zusätzlich wird die Kaskade durch den Verlust endokriner Zellen weiter vorangetrieben, da das geschädigte Gewebe durch die gesteigerte Produktion von Wachstumsfaktoren nicht ausreichend repariert werden kann. Daraufhin folgt das Stadium der intestinalen Metaplasie, welches häufig in Bereich des Antarms beginnt und sich über den Magenkorpus ausbreitet. Dabei stellt dieser Prozess vermutlich eine Adaption des Gewebes an den chronischen Entzündungszustand dar, erhöht jedoch weiterhin das Risiko für die Entstehung von Magenkrebs am Ende der Kaskade. Diese entwickelt sich weiter über eine Dysplasie bis hin zu invasiven Karzinomen (Ahmad, et al., 2016)

So gilt eine chronische Entzündung des Magengewebes als erster Schritt für die Krebsentstehung (Massarrat & Stolte, 2014).

Auch die Entstehung des diffusen Typs wird mit einer *H. pylori*-Infektion assoziiert, wobei diese Tumorform im Gegensatz zum intestinalen Typ häufiger bei jüngeren Mensch, Frauen und Populationen mit ansonsten niedrigeren Inzidenzraten auftritt. Diese Form ist oftmals besonders aggressiv und führt zu Filtration die Magenwand. Genetisch zeichnet sie sich durch den Funktionsverlust zur Bildung des Proteins E-Cadherin aus, welches normalerweise vor der Bildung von Metastasen schützen soll (Ahmad, et al., 2016) (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 265-270).

Demgegenüber wächst seit einigen Jahrzehnte der Anteil der Kardiakarzinome, die im Gewebe unterhalb der Speiseröhre entstehen. Die Magenkardia ist ein kleiner, maximal 1-2cm langer Teil des Magens direkt distal an die Speiseröhre anschließend (Vergleich Abb. 3, S.15). Dieser Abschnitt des Magens unterscheidet sich anatomisch von Rest des Magens dadurch, dass die säuresekretierenden Parietalzellen in den Drüsen der Mukosa fehlen und in diesem Bereich natürlicherweise keine Magensäure gebildet wird (Olefson & Moss, 2015). Karzinome der Kardia werden in epidemiologischen Studien im Gegensatz zum distalen Typ vornehmlich mit Umwelt- und Lebensstilfaktoren, wie dem Rauchen, Übergewicht und einem hohen sozioökonomischen Status assoziiert (de Martel, Forman, & Plummer, 2013).

Neben den Adenokarzinomen, die aus dem Drüsengewebe des Magens entstehen, kann Magenkrebs ebenso als Mukosa-assoziierte Tumore des Lymphgewebes oder als Leiomyosarkom vorkommen (Cheng, Lin, & Tu, 2016) (Cover & Peek, 2013). Da Tumore des Muskelgewebes jedoch selten vorkommen, bezieht sich die Forschung auch in dieser Arbeit vornehmlich auf Adenokarzinome.

3 Methodik

Zunächst wurde nach Betrachtung der Fachliteratur zum Thema Ernährung und Krebs eine Mindmap erstellt, aus der relevante Suchbegriffe und Themen für die systematische Literaturrecherche entwickelt wurden (Vergleich Anhang, Abb. 11).

Danach wurden für die weitere Recherche die Datenbanken PubMed, ScienceDirect und Cochrane herangezogen. Die systematische Recherche fand im März und April 2017 statt. Als Schlüsselwörter wurden die Termini „gastric cancer“ AND „diet“ mit weiteren Schlagwörtern wie „prevention“, „helicobacter pylori“ und „risk factors“ kombiniert. Da der Fokus besonders auf neuere Daten lag, die nach der Veröffentlichung des Berichts vom World Cancer Resarch Fund 2007 generiert wurden, wurde ein Filter für Veröffentlichungen von 2012-2017 gesetzt. Um dennoch eine möglichst breites Spektrum an Daten zur Verfügung zu haben, wurde neben den qualitativ hochwertigen systemati-

schen Übersichtsartikeln, Metaanalysen und RCTs auch klinische Studien und einfache Übersichtsartikel mit geringerer Evidenz mit einbezogen. Die Studien wurden vornehmlich in englischer, vereinzelt auch in spanischer Sprache veröffentlicht. Im Laufe der Recherche wurde die Suche durch spezifische Suchworte, wie z.B. „chili pepper“ oder „mediterranean diet“ nochmals konkretisiert. Nach Sichtung der Abstracts wurden 60 thematisch relevante Studien ausgewählt. Der Rechercheweg kann in Abbildung 5 nachvollzogen werden.

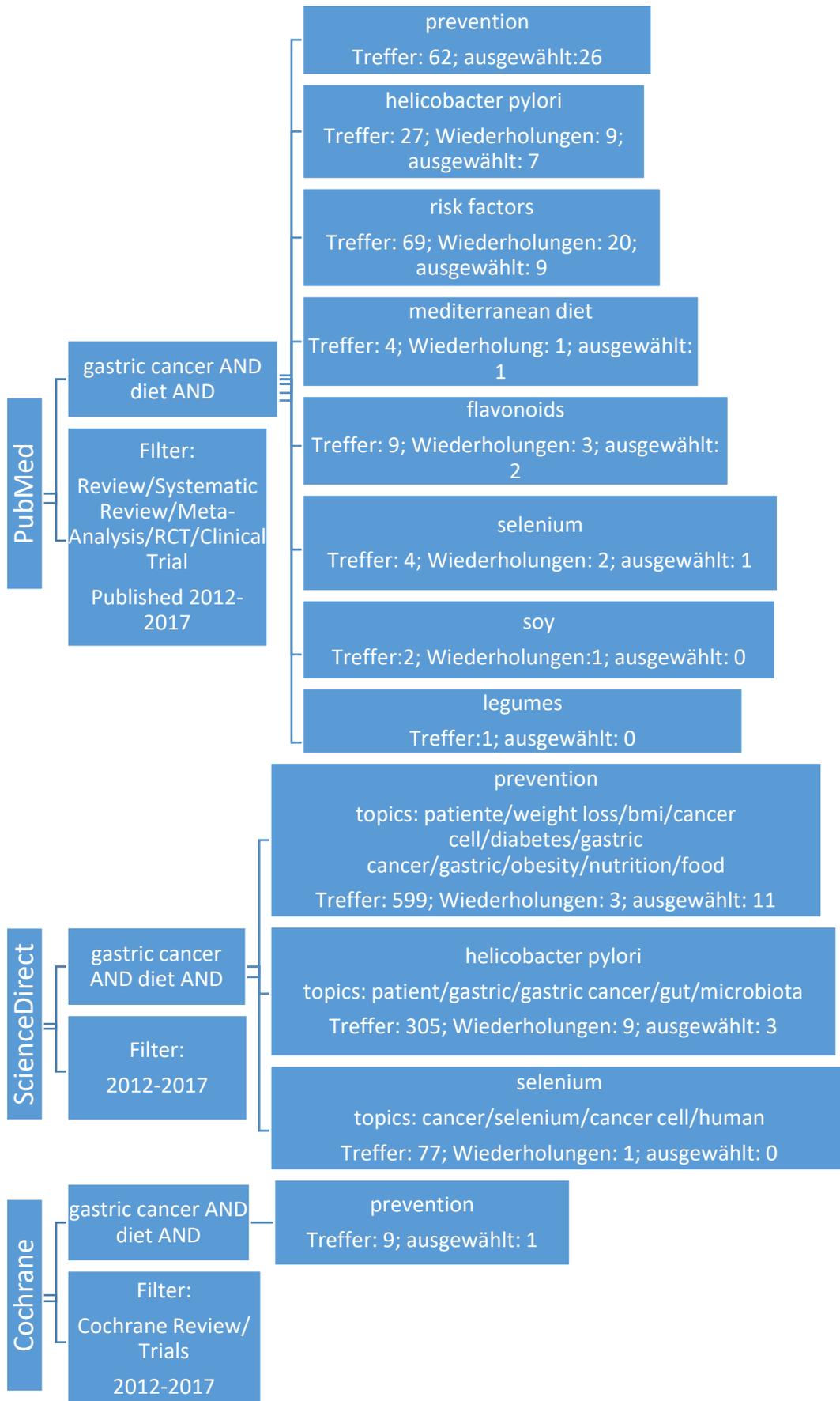


Abbildung 5: Übersicht der systematischen Recherche

4 Risikofaktoren

4.1 *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori ist ein erst 1982 entdecktes gram-negatives Bakterium, welches im Magen des Menschen angesiedelt ist. Es ist spiralförmig und kann in lebensfeindlicher Umgebung Sporen als Dauerformen bilden. Übertragen werden die Bakterien als Schmierinfektion über Speichel und Fäzes. Die Kolonisation verläuft in der Regel asymptomatisch und ist nur durch histologische Marker feststellbar. Eine bestehende Infektion kann ohne Behandlung Jahrzehnte bis zu einem Leben lang überdauern (Lopes, Nunes, Martins, Sarmiento, & Reis, 2014) (Mégraud, Bessède, & Varon, 2015). Etwa 60-75% aller Magenkarzinome und bis zu 90% der distalen Adenokarzinome werden mit einer Infektion assoziiert. Etwa die Hälfte der menschlichen Bevölkerung weltweit trägt diesen Erreger in sich. In Deutschland liegt die Prävalenz bei 20-40%. Doch nur 1-3% der Infizierten erkrankt in ihrem Leben an Magenkrebs. Eine hohe Infektionsrate ist somit nicht immer gleichbedeutend mit einer hohen Inzidenzrate von Magentumoren, sondern es gibt global starke Unterschiede. Während in Afrika die Prävalenz der Infektion hoch ist, bleibt die Frequenz von Magenkrebs vergleichsweise niedrig. Dagegen ist sowohl die Infektions- als auch Magenkrebsrate in Japan sehr hoch. Eine höhere Prävalenz haben dabei Menschen sowohl in Deutschland als auch global mit einem niedrigen sozioökonomischen Status, Migrationshintergrund und steigendem Alter, ohne signifikante Unterschiede bei den Geschlechtern (Herrero, Park, & Forman, 2014) (Ahn & Lee, 2015) (Ahmad, et al., 2016) (Amieva & Peek, 2016) (Robert Koch-Institut, Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, 2016).

Anpassung an den Lebensraum Magen

Mit dem Magen hat das Bakterium eine Nische in einem der lebensfeindlichsten Umgebungen des menschlichen Körpers gefunden. *H. pylori* siedelt sich präferiert Richtung Antrum in einer Art Tunnel zwischen den Epithelzellen und der Mukosaschicht an (Fahey, Stephenson, & Wallace, 2015). Es ist vergleichsweise säureempfindlich und kann erst ab einem pH-Wert von 5 wachsen (Mégraud, Bessède, & Varon, 2015). Es überlebt im dem sauren Lumen indem es sich nahe der Oberfläche der Epithelzellen ansiedelt. Zwar ist es somit dem Immunsystem der Magenschleimhaut ausgesetzt, jedoch nutzt *H. pylori* Virulenzfaktoren, um auf die Aktivität des Epithels Einfluss zu nehmen und dessen Immunantwort zum eigenen Vorteil zu nutzen (Amieva & Peek, 2016). Zusätzlich hat *Helicobacter pylori* verschiedene Mechanismen entwickelt, um sich eine lebensfreundlichere Umgebung zu schaffen und die Kolonisation auf der Oberfläche zwischen der Mukosaschicht und den

Epithelzellen zu ermöglichen (Lopes, Nunes, Martins, Sarmento, & Reis, 2014) (Mégraud, Bessède, & Varon, 2015) (Haley & Gaddy, 2016):

- (1) Erhöhte Mobilität durch 4-6 Flagellen
- (2) Urease-Produktion zur Erhöhung des pH-Wertes (Vergleich Abb. 6)
- (3) Phospholipase-Sekretion
- (4) Veränderung der Lebensumgebung durch Cytotoxinsekretion (Vergleich Tab. 2)
- (5) Adhäsion an Magenepithelzellen durch Pili

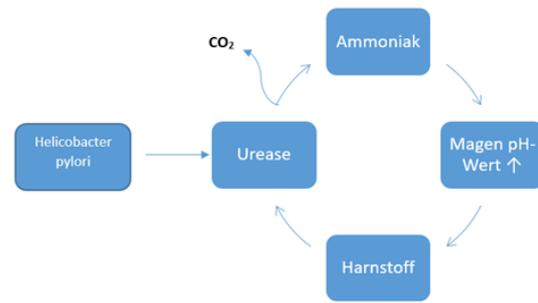


Abbildung 6: Einfluss von *H. pylori* auf pH-Wert des Magens; modifiziert nach Fahey et al. (2015)

Tabelle 2: Übersicht Virulenzfaktoren

CagA – Onkogen ^{[1] [2] [3]}	VacA – Cytotoxin ^{[1] [2] [3] [4] [5] [6]}
60-100% der Stämme sind CagA-positiv	Expression in ca. 50% der Stämme
(1) Stimuliert Zellproliferation (2) Hemmt Tumorsuppressoren, wie p53 (3) Stört zellinterne Signalwege (4) Fördert Kolonisationsfähigkeit des Bakteriums	(1) Löst Ausschüttung von C-Cytochromen in Mitochondrien aus → Apoptose (2) Hemmt die Reifung von T-Abwehrzellen (3) Führt zur Membranperforation umliegender Zellen → Funktionsstörungen bis zum Zelltod (4) Verstärkt Immunreaktion durch Bindung an Zellrezeptoren
[1] (Mégraud, Bessède, & Varon, 2015) [2] (Amieva & Peek, 2016) [3] (Cheng, Lin, & Tu, 2016) [4] (Cover & Peek, 2013) [5] (Ahn & Lee, 2015) [6] (Haley & Gaddy, 2016)	

Kanzerogenes Potential von Helicobacter pylori

Im Jahr 1994 ernannte die World Health Organisation (WHO) *H. pylori* zum Karzinogen der Klasse I (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, & AWMF, 2012). Analysen epidemiologischer, histologischer und molekularbiologischer Untersuchungen bestätigen den Zusammenhang zwischen einer Infektion mit *Helicobacter pylori* und der Inzidenz von Magenkarzinomen, besonders für die distale Form. Das Risiko an Magenkrebs zu erkranken ist bei einer persistierenden Infektion nach Schätzungen um das Zwei- bis Dreifache erhöht (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, & AWMF, 2012) (Cover & Peek, 2013) (Ahn & Lee, 2015) (Mégraud, Bessède, & Varon, 2015) (Ahmad, et al., 2016) (Amieva & Peek, 2016).

Helicobacter pylori zeigt sowohl direkte als auch indirekte kanzerogene Einflüsse im Zusammenhang mit Magenkrebs. Der direkte Einfluss beruht zum einen auf der Sekretion von CagA, welches

die Epithelzellen phenotypisch verändert. Zum anderen wirkt *H. pylori* direkt auf die Wirtszellen ein, indem es durch das Enzym Urease Ammoniak produziert und somit den Magen-pH-Wert anhebt. Dies führt neben besseren Überlebensbedingungen für *H. pylori* selbst auch dazu, dass weitere Bakterienarten, wie beispielsweise nitratproduzierende Bakterien, sich in dieser veränderten Umgebung ansiedeln können und die Magenmukosa zusätzlich schädigen (Cover & Peek, 2013) (Amieva & Peek, 2016).

Den insgesamt stärkeren Einfluss auf die Krebsentstehung hat jedoch vermutlich die durch die Infektion verursachte chronische Entzündung des Magengewebes, die den Ausgangspunkt der Correa-Kaskade beschreibt (Amieva & Peek, 2016). Bei einer Infektion mit CagA-positiven Stämmen induziert das Protein die Expression von Interleukin IL-8, wodurch es zur Infiltrierung der Magenschleimhaut mit neutrophilen Granulozyten und Makrophagen kommt. Als Konsequenz kommt es zur Produktion freier Radikale, wie Stickoxiden und Superoxiden. Der ausgelöste oxidative Stress führt dann im Magen zu Verletzungen der Schleimhaut, der Bildung von Geschwüren und somit langfristig zu Magenkarzinomen (Chung, Lim, & Lee, 2013) (Cover & Peek, 2013). Dadurch, dass *Helicobacter pylori* tiefgehende Entzündungsreaktionen in den Drüsen, sowie Hyperplasien auslöst, fördert es die Zellteilungsrate und Apoptose der alten Drüsen, wodurch unreife Drüsenzellen potenziell in die oberen Bereiche des Epithels gelangen und somit mit dem Bakterium in Kontakt kommen (Amieva & Peek, 2016) (Cheng, Lin, & Tu, 2016). Indirekte Folgen durch eine von *Helicobacter pylori* induzierten Entzündung sind DNS-Schäden, beschleunigte Zellproliferation und Apoptose (Cover & Peek, 2013) (Mégraud, Bessède, & Varon, 2015)

Ernährung als möglicher Präventionsfaktor

Das Leitlinienprogramm der Deutschen Krebsgesellschaft hat Konsens darüber, dass die Ausrottung einer *Helicobacter pylori* Infektion zur Prävention eines Magenkarzinoms bei Risikopersonen durchgeführt werden kann. Das relative Risiko nach einer Ausrottung an einem Magenkarzinom zu erkranken, wird momentan auf 0,65 (95%CI: 0,43-0,99) geschätzt (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, & AWMF, 2012). In der Wissenschaft wird seit einigen Jahren dennoch die Hypothese diskutiert, dass zur Prävention von Magenkrebs die Infektion nicht vollständig beseitigt werden müsse. Argumente dafür seien, dass zum einen eine langwierige Behandlung mit Antibiotika sehr zeit- und kostenintensiv sei ohne dabei eine vollständige Beseitigung des Bakteriums gewährleisten zu können. Zum anderen bleibe unklar, inwieweit die natürliche Magen- und Darmflora durch den massiven Einsatz von Antibiotika geschädigt wird und ob dies nicht das Krebsrisiko oder eine Neuinfektion begünstigen könnte. Die Ausrottung der Infektion verstärkt möglicherweise Refluxsymptome und erhöht somit das Risiko an Speiseröhrenkrebs zu erkranken. Dafür spreche auch, dass es unzählige verschiedene *H. pylori*-Stämme gibt, die leicht Antibiotikaresistenzen entwickeln

und damit nur schwer auszurotten sind. Daher gehen die Überlegungen hin zu einer präventiven H. pylori Therapie auf Grundlage der Ernährung, die nicht nur kosteneffizient, sondern auch von Betroffenen besser akzeptiert und nachhaltiger für die Gesundheit ist. Zu berücksichtigen sind demnach Studien zu dem Einfluss von Nahrungsmitteln auf die Überlebensfähigkeit des Bakteriums in seinem Habitat und seine Schädigung auf die Magenschleimhaut. Grundlage hierfür ist die Hypothese, dass eine verminderte Kolonisation oder Virulenz des Bakteriums das Fortschreiten einer Gastritis und möglicher Atrophien im Korpus verlangsamen und somit die Entstehung von Magenkrebs verzögern bzw. gar verhindern könnte, ohne dabei die Infektion vollständig beseitigen zu müssen. Mögliche Ansatzpunkte sind, neben einer direkten antibiotischen Wirkung auf das Bakterium, die Hemmung des Enzyms Urease, um den Anstieg des Magen-pH-Werts zu verhindern. Zusätzlich können anti-inflammatorische Lebensmittelinhaltsstoffe die Immunstimulation durch H. pylori und somit den oxidativen Stress mindern. Abschließend kann die Ausbreitung zusätzlich durch eine Verhinderung oder Minderung der Adhäsionsfähigkeit des Bakteriums an die Epithelzellen beeinflusst werden (Herrero, Park, & Forman, 2014) (Fahey, Stephenson, & Wallace, 2015).

Erste in vitro Versuche mit Hanuka-Honig und Propolis konnte antibakterielle Wirkungen auf H. pylori zeigen. Da es jedoch nicht möglich ist, die Honig-Konzentration im Magenepithel auf die im Labor beobachteten Konzentrationen zu bringen, konnte diese Wirkung in vivo bislang nicht bestätigt werden (Fahey, Stephenson, & Wallace, 2015).

In-vitro-Studien berichten davon, dass Cranberrysaft die Adhäsion und das Wachstum von H. pylori hemmen könne. Zwei größere Studien an Patienten aus Japan und Chile konnten ebenfalls nachweisen, dass Cranberrysaft die Kolonisation von H. pylori hemmt. Die randomisierte und Placebo kontrollierte Studie aus China mit 189 Teilnehmern zeigte signifikante Effekte auf die Infektion bei regelmäßigem Konsum. Diese Studie wurde von einer Firma für Cranberrysaft finanziert. In der chilenischen Studie, bei der die Wirkung von Cranberrysaft bei asymptomatischen Kindern untersucht wurde, konnte binnen drei Wochen ein Rückgang der H. pylori Infektion um 15% festgestellt werden. Der Effekt ließ in den Studien dabei nach Beendigung der Einnahme wieder nach (Fahey, Stephenson, & Wallace, 2015).

Weitere Studien bezüglich des Zusammenhangs von Magenkarzinomen, einer Helicobacter pylori-Infektion und verschiedenen Ernährungsfaktoren werden in den weiteren Kapiteln 4 und 5 besprochen.

4.2 Übergewicht/Adipositas

Übergewicht gilt als ein weiterer wichtiger Risikofaktor in der Entstehung verschiedener Krebsarten. Von 1970 bis 2000 stieg der tägliche Energieverzehr um mehr als 500kcal, mit einer steigenden Präferenz von ausgemahlene, ballaststoffarmen Mehlen und einem Zuckerkonsum von etwa 40kg pro Kopf im Jahr; ein großer Anteil davon aus gezuckerten Getränken (Knasmüller, Misík, Parzefall, & Wagner, 2014, S. 26-29). Heutzutage sind weltweit fast 40% der Bevölkerung übergewichtig, mehr als jeder Zehnte fällt dabei mit einem BMI über 30kg/m² schon in die Kategorie der Adipositas (Kopeina, Senichkin, & Zhivotovsky, 2017). Wie in vielen westlichen Industrieländern sind die Zahlen in Deutschland im Vergleich zum weltweiten Durchschnitt sogar deutlich höher. Im Erhebungszeitraum von 2008 bis 2011 waren 67% der Männer und 53% der Frauen in Deutschland übergewichtig, ein Viertel der deutschen Bevölkerung galt bereits als adipös (Robert Koch-Institut, Übergewicht und Adipositas, 2014).

Einschätzung des WCRF

In seinem Bericht von 2007 gibt der WCRF aufgrund limitierter Evidenz keine Aussage über den Einfluss von Übergewicht auf das Magenkrebsrisiko ab (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 265).

Ergebnisse aus aktuellen Untersuchungen

Auffällig ist, dass der Trend von distalen hin zu Kardiakarzinomen über die letzten Jahrzehnte besonders in Industrienationen Nordeuropas und den USA sich mit der wachsenden Zahl übergewichtiger Menschen in diesen Ländern überschneidet. Zahlreiche epidemiologische Studien beschrieben demnach ein steigendes Risiko für Kardiakarzinome bei steigendem BMI bzw. einer Adipositas (Olefsen & Moss, 2015). In der Übersichtsarbeit von Olefsen und Moss zeigten neun von elf Studien eine positive Assoziation zwischen einem steigendem BMI und dem Risiko für Kardiakarzinome, teilweise sogar mit einer Dosis-Wirkungs-Beziehung. Einbezogen wurden sowohl Fall-Kontroll- als auch prospektive Kohortenstudien. Diese neun Studien fanden dabei jedoch keinen Zusammenhang zwischen Übergewicht und einem steigenden Risiko für den distalen Typ. Die zwei Studien, die keine signifikante Assoziation zeigten, wiesen dabei erhebliche Mängel im Studiendesign auf. Das relative Risiko bei einem BMI von >30 kg/m² lag in den Studien zwischen 1,84 und 4,3 bei einem Durchschnittswert von 2,57 (95%CI) (Olefsen & Moss, 2015).

Turati et al. verglichen dabei zusätzlich das Risiko unter Normalgewicht mit einem BMI von 25 kg/m² bis ≤30 kg/m² und errechneten dabei ein relatives Risiko von 1,40 (95%CI: 1,18-1,66) im Vergleich zu 1,93 (95%CI: 1,52-2,45) für einen BMI >30kg/m² (Turati, Tramacere, La Vecchia, & Negri, 2013).

In der quantitativen Metaanalyse von Kohortenstudien, durchgeführt von Yu et al. in 2012, ergab die Subgruppenanalyse zu Magenkrebs, dass eine höhere Energieaufnahme eine statistisch signifikante Risikoerhöhung um 19 % bedeutete (95%CI: 1,08-1,31; $p < 0,01$) (Yu, Wang, Zou, & Dong, 2012).

Die Mortalität durch Magenkrebs steigt bei bestehender Adipositas im Vergleich zum Krankheitsverlauf unter Normalgewicht um das bis zu Dreifache (Knasmüller, Misík, Parzefall, & Wagner, 2014, S. 175).

Im Gegensatz dazu berichteten Lee et al. in ihrer Arbeit von 2013 einerseits ebenfalls von einer Metaanalyse in der ein um 55% erhöhtes Risiko für Kardiakarzinome bei übergewichtigen und adipösen Menschen festgestellt wurde, jedoch zogen sie zusammenfassend das Fazit, dass Übergewicht für Magen-, im Gegensatz zu Kolon- und Speiseröhrenkrebs, keinen ausreichend nachweisbaren Risikofaktor darstelle (Lee & Derakshan, 2013).

Auch den Hoed et al. schilderten, dass sowohl die Ergebnisse der EPIC-Kohortenstudie als auch eine Metaanalyse mit 24 prospektiven Studien keinen Zusammenhang zwischen Übergewicht und Magenkrebs zeigen konnten (den Hoed & Kulpers, 2016).

Mechanismen

Es werden verschiedene zugrunde liegende Mechanismen für den Zusammenhang von Übergewicht bzw. Adipositas und der Entstehung von Krebs diskutiert. Im Zentrum der Überlegungen steht vor allen Dingen die Entwicklung einer Insulinresistenz in Folge eines zu hohen Körpergewichts. Ein anhaltend hoher Insulinspiegel fördert die Produktion von Wachstumsfaktoren, die zum einen die Zellteilung fördern und zum anderen die Apoptoserate senken (Knasmüller, Misík, Parzefall, & Wagner, 2014, S. 175-182) (Olefson & Moss, 2015) (Robert Koch-Institut, Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, 2016).

Zudem steigen ebenfalls resistenzbedingt die Leptinlevel in Organismus. Neben der Förderung der Teilung von potenziellen Krebszellen, werden einem hohen Leptinspiegel ein Einfluss auf die Immunfunktion und die Förderung von Entzündungsreaktionen nachgesagt. Zusätzlich bedingt Übergewicht die Entstehung einer chronisch-unterschweligen Entzündung durch die gesteigerte Produktion von Cytokinen und C-reaktiver Proteine (Knasmüller, Misík, Parzefall, & Wagner, 2014, S. 175-182).

Eine Fall-Kontroll-Studie zeigte zudem, dass Patienten mit Kardiakarzinomen niedrigere Adiponektin-Spiegel hatten als die gesunden Vergleichspersonen. Das Gewebshormon, welches zusammen mit Leptin und Insulin die Nahrungsaufnahme reguliert, hemmt sowohl die Zellproliferation als auch Angiogenese und besitzt entzündungshemmende Eigenschaften (Olefson & Moss, 2015).

Allgemein wird Übergewicht zudem mit einer Abnahme der DNS-Stabilität und damit einer erhöhten Anfälligkeit für Mutationen in Verbindung gebracht (Knasmüller, Misík, Parzefall, & Wagner, 2014, S. 182).

Diskussion

Das deutsche Leitlinienprogramm von 2012 deklariert einen starken Konsens bezüglich der Aussage, dass Übergewicht ein Risikofaktor für Kardiakarzinome, jedoch kein signifikanter Risikofaktor für distale Magenkrebsformen sei. Das Risiko für Kardiakarzinome bei einem BMI ≥ 25 kg/m² sei dabei um 50-55% höher als für Normalgewichtige, wobei das Risiko zumindest in westlichen Industrieländern mit zunehmendem Gewicht weiter steige. In dem Zusammenhang wird die These vorgestellt, dass ein Zusammenhang mit der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) und der Entstehung von Kardiakarzinomen bei einer Risikoverdopplung wahrscheinlich sei (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, & AWMF, 2012). Diese Aussagen spiegeln sich in den oben aufgeführten Studienergebnissen im Grunde wieder. Zwar zeigt eine großangelegte Kohortenstudie wie die EPIC-Studie keinen Zusammenhang, jedoch wurde hierbei keine Subgruppenanalyse durchgeführt, um die Risikoabschätzungen für proximal und distal gelegene Karzinome zu differenzieren. Weitere Limitationen der Analyse könnten daraus resultieren, dass sowohl Fall-Kontroll-Studien als auch Kohortenstudien einbezogen wurden. Besonders Fall-Kontroll-Studien können durch ihren retrospektiven Charakter anfällig für Störfaktoren sein. Außerdem berichteten die Verfasser der Metaanalysen teils selbst, dass die Definition von Magenkarzinomen der Kardia oder die Abgrenzung zu Speiseröhrenkarzinomen nicht immer einheitlich bzw. unscharf war.

Trotzdem kristallisiert sich das Ergebnis heraus, dass ein BMI >30 kg/m² im positiven Zusammenhang mit Kardiakarzinomen steht. Die Tatsache, dass fast durchgängig eine Risikoerhöhung für Kardiakarzinome, jedoch nicht für distale Adenokarzinome festgestellt wurde, rückt den zuvor bereits angesprochenen Einfluss der gastroösophagealen Refluxkrankheit als beteiligten Faktor in den Mittelpunkt.

Eine wachsende abdominale Adipositas übt dabei einen mechanischen Druck auf den Magen aus, wodurch es vermehrt zum Aufsteigen von Magensäure durch die Kardia in die Speiseröhre kommen kann (FET e.V., 2017).

Die Säure könnte dabei auf Dauer zu Schäden der Mukosa und des umliegenden Gewebes führen, da diese im Gegensatz zum Magen keinen ausreichenden Schutz vor der starken Säure haben. Ähnlich wie bei der in Kapitel 2 beschriebenen Gastritis-Kaskade könnte es auch hier theoretisch zu Entzündungen, Metaplasien und vermehrter Proliferation mutierter Zellen kommen, da die Zellreparaturmechanismen des gesunden Gewebes nur noch unzureichend arbeiten können. Die Vermehrung präkanzerogener Zellen könnte dabei zusätzlich durch den in der Forschung diskutierten

Beitrag von Insulin, Leptin und Adiponektin beschleunigt werden, wenn sowohl die Zellproliferation als auch die Entzündung des Gewebes gefördert werden.

4.3 Alkohol

Einschätzung des WCRF

Die WCRF konnte Alkohol bislang keinen Einfluss auf das Magenkrebsrisiko zusprechen (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 265).

Ergebnisse aus aktuellen Untersuchungen

Das Trinken von Alkohol erhöht das Risiko für Magenkrebs laut Shu et al. um 37% (95%CI: 1,11-1,70; $p=0,004$) (Shu, et al., 2013).

Cheng et al. berichten in ihrem Review-Artikel von 2016 unter anderem von einer prospektiven Kohortenstudie aus Shanghai mit $n= 18.244$ männlichen Teilnehmern und einem Follow-up von bis zu 20 Jahren. In dieser Kohorte gab es 391 Fälle von Magenkrebs, wobei starke Alkoholiker ein signifikant erhöhtes Risiko für Magenkarzinome aufwiesen (HR=1,46; 95%CI: 1,05-2,04) (Massarrat & Stolte, 2014) (Cheng, Lin, & Tu, 2016).

In einer weiteren Kohorte aus Litauen mit 7.150 Männern und 30 Jahren Follow-up waren 185 Fälle von Magenkrebs zu verzeichnen. Dabei wiesen Teilnehmer, die im Vergleich zu Personen mit geringem Alkoholkonsum zu Anlässen mehr als 0,5L Wein tranken, eine Hazard Ratio von 2,95 (95%CI: 1,30-6,68) auf. Es konnte keine Assoziation für Bier und Wodka festgestellt werden. Nach einer Ausgleichsanalyse auf Störfaktoren konnte kein Nachweis für den Zusammenhang von Magenkrebsrisiko und der Gesamtaufnahme von Acetaldehyd gefunden werden (Massarrat & Stolte, 2014) (Cheng, Lin, & Tu, 2016).

Eine koreanische Kohortenstudie mit 3.452 Fällen von Magenkrebs und 6,6 Jahren Follow-up zeigte sowohl eine positive Assoziation zwischen Alkoholkonsum und Magenkrebs (RR=1,2; 95%CI:1,1-1,4) als auch in einer Subgruppenanalyse einen positiven Zusammenhang mit distalen Magenkarzinomen (RR=1,3; 95%CI: 1,2-1,5) (Massarrat & Stolte, 2014).

Innerhalb der EPIC-Kohorte konnten von Duell et al. 444 Fälle von Magenkrebs identifiziert werden, bei denen ein starker Alkoholkonsum von über 60g am Tag positiv mit den Magenkrebsrisiko assoziiert wurde (HR= 1,65; 95%CI: 1,06-2,58). Der Zusammenhang bestand dabei für den Subtyp der distalen Adenokarzinome des Magens. Ein Konsum unterhalb von 60g Alkohol am Tag konnte hingegen nicht mit einem erhöhten Risiko für Magenkarzinome in Verbindung gebracht werden (Lee & Derakshan, 2013) (Massarrat & Stolte, 2014) (Cheng, Lin, & Tu, 2016).

Lee und Derakshan zitierten in ihrer Arbeit eine Metaanalyse von Tramacere et al., die den Schluss zogen, dass ein starker Alkoholkonsum das Risiko für nicht-Kardiakarzinome, jedoch nicht für Kardiakarzinome, erhöhe (Lee & Derakshan, 2013).

In einer chinesischen Studie mit 391 Magenkrebsfällen stieg die Hazard Ratio bei einem Konsum von vier oder mehr alkoholischen Getränken täglich bzw. einer Alkoholaufnahme von >50g/Tag auf 1,4 (Lee & Derakshan, 2013).

Fang et al. veröffentlichten 2015 eine Metaanalyse in der 67 prospektive Kohortenstudien mit über 6 Millionen Studienteilnehmern und 67 verschiedene Ernährungsfaktoren auf den Zusammenhang mit dem Magenkrebsrisiko überprüft wurden. Ein Konfidenzintervall von 95% war dabei Voraussetzung. Für den Faktor Alkohol konnte ein erhöhtes Risiko bei einem hohen Alkoholkonsum durch Bier und Schnaps, nicht Wein, im Vergleich zu Personen mit Alkoholkarenz festgestellt werden. Eine Dosis-Wirkungs-Analyse ergab dabei eine Risikoerhöhung um 5% bei einem Mehrverzehr von 10g Alkohol am Tag (Fang, et al., 2015).

In einer großangelegten Metaanalyse mit 44 Fall-Kontroll-Studien und 15 Kohortenstudien wurden insgesamt 34.557 Fälle von Magenkrebs betrachtet. Im Vergleich zur Alkoholkarenz betrug das zusammengefasste relative Risiko bei moderatem Alkoholkonsum 1,07 (95%CI: 1,01-1,13) und für starken Alkoholkonsum 1,20 (95%CI: 1,01-1,44). Ein signifikanter Zusammenhang bestand demnach nur bei exzessivem Alkoholkonsum (Massarrat & Stolte, 2014).

In einer weiteren Metaanalyse von elf Kohorten zeigten neun der Kohortenstudien keine Assoziation zwischen Alkoholkonsum und Magenkrebs, eine zeigte eine starke Assoziation bei Männern (Massarrat & Stolte, 2014).

Mechanismen

Alkohol wurde 2007 von der International Agency of Cancer Research als Klasse I-Kanzerogen eingestuft (Fang, et al., 2015). Mutagen ist dabei nicht das Ethanol selbst, sondern das beim Abbau entstehende Acetaldehyd, welches DNS schädigend wirkt (Robert Koch-Institut, Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, 2016).

In der Wissenschaft werden verschiedene Mechanismen im Zusammenhang von Alkoholkonsum und der Förderung von Magenkrebs diskutiert. Zum einen soll Alkohol direkt die Killerzellen des Immunsystems behindern und somit die Vermehrung präkanzerogener Zellen begünstigen (Knasmüller, Misík, Parzefall, & Wagner, 2014, S. 97). Auf der anderen Seite könnte indirekt eine toxische Wirkung der Ethanolmetabolite und Cytokine eine chronische Entzündung der Magenschleimhaut fördern. Dadurch werde die Barriere der Magenmukosa geschwächt und die Absorption von beispielsweise kanzerogenen Nitrosaminen gefördert (Lee & Derakshan, 2013). Genauere Untersuchungen zugrundeliegender Mechanismen liegen bislang nicht vor.

Diskussion

Die vorliegenden Studien berichten fast ausschließlich von einer positiven Assoziation von starkem Alkoholkonsum und dem Magenkrebsrisiko. Subgruppenanalysen zeigten dabei durchgehend einen Zusammenhang mit distalen, intestinalen Adenokarzinomen, nicht jedoch mit Karzinomen im Bereich der Kardia. Auffällig ist, dass in der litauischen Kohorte ein Zusammenhang für Wein, jedoch nicht für Bier oder Wodka festgestellt wurde, während in der Metaanalyse von Fang et al. die Ergebnisse andersherum waren und Wein keine Beitrag zur Risikoerhöhung leistete (Massarrat & Stolte, 2014) (Fang, et al., 2015). Die Rolle von Wein im Zusammenhang mit dem Magenkrebsrisiko muss dabei vertieft diskutiert werden, da Wein neben dem Alkohol weitere, möglicherweise protektive Inhaltsstoffe, wie zum Beispiel Resveratrol, enthält. Diese Besonderheiten soll im Kapitel zu Resveratrol separat betrachtet werden. An dieser Stelle muss jedoch diskutiert werden, dass besonders bei mitunter sensiblen Themen wie Alkohol die quantitative und qualitative Erhebung durch Selbstauskunft stark durch Recall Bias bzw. Underreporting beeinflusst werden könnte.

Nichtsdestotrotz zeichnet sich ein exzessiver Alkoholkonsum von mehr als 50g am Tag als promovierender Faktor für die Entstehung von distalen Magenkarzinomen ab. Ein Alkoholgehalt von 50-60g Alkohol entspricht 5-6 Standarddrinks. Ein Standarddrink ist dabei ein Schnaps, ein Glas Wein (0,1L) bzw. ein kleines Bier (0,2L). Die DGE empfiehlt dabei einen maßvollen Alkoholkonsum, der 10g Alkohol am Tag für Frauen und 20g für Männer keinesfalls überschreiten sollte. Zusätzlich wird von dem täglichen Konsum von Alkohol abgeraten (Bechthold, 2011). 77% der Erwachsenen in Deutschland trinken regelmäßig Alkohol. Jeder vierte Mann und jede sechste Frau überschreiten dabei regelmäßig die tolerierbaren Verzehrmenen. Der jährliche Pro-Kopf-Konsum beträgt momentan fast 12 Liter Reinalkohol. Obwohl der Alkoholkonsum somit seit den 90er Jahren kontinuierlich zurückgegangen ist, liegt Deutschland damit noch etwa 10% über dem EU-Durchschnitt (Bechthold, 2011) (Robert Koch-Institut, Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, 2016).

Zu raten ist somit auch im Hinblick auf das Magenkrebsrisiko den Empfehlungen der DGE zu folgen und die tolerierbaren Verzehrmenen von 10g bzw. 20g täglich nicht zu überschreiten und den Alkoholgenuss in Maßen zu halten und möglichst auf besondere Gelegenheiten zu beschränken. Ein maßvoller Alkoholkonsum wird in allen Studien als unbedenklich für das Magenkrebsrisiko eingestuft.

4.4 Salzkonsum

Einschätzung des WCRF

Salz wurde das erste Mal 1959 als Risikofaktor im Zusammenhang mit Magenkarzinomen erwähnt (Lee & Derakshan, 2013).

Der World Cancer Research Fund benannte die Gesamtaufnahme und den Verzehr gesalzener Lebensmittel in ihrem Bericht 2007 als die einzigen Risikofaktoren mit guter Evidenz. Bezogen wurde sich dabei auf Tierversuche, die die schädigenden Eigenschaften von Salz auf die Magenmukosa zeigen konnten. Eine Metaanalyse zeigte dabei zudem ein um 18% höheres Risiko für Magenkarzinome pro verzehrtes Gramm Natrium am Tag. Es gibt mehrere Hypothesen zum Zusammenhang von Salzkonsum und dem Magenkrebsrisiko. Einmal kann das Fehlen von Kühlmöglichkeiten den vermehrten Verzehr salzkonserverter Lebensmittel notwendig machen und somit die Gesamtaufnahmemenge steigern. Durch gesalzene Lebensmittel könnte wiederum die endogene Synthese von N-Nitrosaminen gesteigert werden und Salz möglicherweise eine bestehende Helicobacter pylori-Infektion fördern (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 269-270).

Ergebnisse aus aktuellen Untersuchungen

Eine populationsbasierte Studie analysierte Urinproben von Teilnehmern aus 24 verschiedenen Ländern und fand dabei eine signifikante Korrelation zwischen der Mortalität bei Magenkrebs und dem Salzkonsum (den Hoed & Kulpers, 2016).

Eine Metaanalyse prospektiver Kohortenstudien von 2012 untersuchte sieben Studien aus zehn Kohorten mit 268.718 Teilnehmern und 1.474 Fällen von Magenkrebs. Das durchschnittliche Follow-up betrug 10,4 Jahren. Bewertet wurden dabei die Teilnehmerzahl, die Inzidenz von Magenkrebs und die Höhe des Salzkonsums. Ein hoher Salzkonsum führte dabei im Vergleich zu einem niedrigen Salzkonsum zu einem 68% höheren Risiko für Magenkarzinome. Dabei wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern gefunden. Ein hoher Salzkonsum war dabei in Kohorten aus Japan häufiger mit einem steigenden Magenkrebsrisiko assoziiert als in Kohorten aus Europa und Nordamerika. Im Vergleich dazu hatten Gruppen mit einem moderat erhöhten Salzkonsum ein 41% höheres Risiko als die Gruppen mit niedriger Salzaufnahme. Ein häufiger Verzehr von eingelegten Lebensmitteln, verarbeiteten Fleischprodukten sowie gesalzenem Fisch zeigte dabei ebenfalls eine signifikante und positive Assoziation mit dem Magenkrebsraten (D'Elia, Rossi, Ippolito, Cappuccio, & Strazzullo, 2012) (Massarrat & Stolte, 2014).

Eine weitere Metaanalyse aus demselben Jahr analysierte mehr als zwei Millionen Studienobjekte mit 12.039 Fällen von Magenkrebs. Auch hier wurde im Vergleich der Gruppen mit höchstem und niedrigstem Salzkonsum ein relatives Risiko von 2,05 (95%CI: 1,60-2,62) festgestellt (Massarrat & Stolte, 2014).

Fang et al. berichtete in ihrer Metaanalyse von prospektiven Kohortenstudien zusätzlich von einer Dosis-Wirkungs-Beziehung, bei der ein Mehrverzehr von 5g am Tag das Krebsrisiko um 12% ansteigerte (Fang, et al., 2015). Die Analysen zum Magenkrebsrisiko im Zusammenhang mit dem Verzehr verschiedener Nahrungsmittel ergab im Vergleich der Verzehrsmengen verschiedener Gruppen für den

Salzkonsum insgesamt ein relatives Risiko von 1,11 und für einen vermehrten Verzehr von gesalzenem Fisch eine Risikoerhöhung um bis zu 25% (Fang, et al., 2015).

Studien zeigen eine Assoziation zwischen dem Salzkonsum und einer erhöhten Virulenz einer bestehenden Infektion mit CagA-positiver *Helicobacter pylori* Stämme. Eine Untersuchung an Mäusen zeigte eine vermehrte Kolonisation von *H. pylori* bei hohem Salzkonsum und einhergehender Schädigung parietaler Zellen. Weitere Tierversuche bestätigen ein erhöhtes Risiko für Adenokarzinome, bei einer Kombination von Infektion mit CagA-positiver Stämme und hohem Salzkonsum im Vergleich zu einer Infektion und moderatem Salzkonsum. Das Ausmaß der Entzündungsvorgänge und des Zellverlustes war in der Gruppe mit hohem Salzkonsum ebenfalls größer. Da ein hoher Salzkonsum ohne gleichzeitige Infektion in diesen Studien nicht zur Karzinombildung führte, ist zu schlussfolgern, dass der Salzkonsum die kanzerogene Wirkung CagA-positiver Stämme verstärkt (Amieva & Peek, 2016).

Weitere Tierversuche, unter anderem an Mongolischen Wüstenrennmäusen, zeigten, dass eine salzreiche Ernährung die Kolonisation von *H. pylori* zu fördern scheint. In einzelnen Studien schießen eine salzreiche Diät und eine Infektion mit *H. pylori* sogar synergistische Eigenschaften zu haben. Wieder konnte beobachtet werden, dass das Ausmaß von Atrophien und Metaplasien sowie die Häufigkeit von Adenokarzinomen bei nicht infizierten Tieren trotz salzreicher Fütterung signifikant niedriger war (Cover & Peek, 2013).

Auch in einer prospektiven Studie mit 2476 Teilnehmern und 14 Jahren Follow-up wurde eine signifikante Assoziation zwischen einem hohen Salzkonsum und dem Magenkrebsrisiko bei Personen mit *Helicobacter pylori*-Infektion gefunden (HR= 2,87; 95%CI: 1,14-7,24) (den Hoed & Kulpers, 2016).

Mechanismen

Durch den höheren Salzgehalt im Magenmedium wird zunächst mehr Gastrin ausgeschüttet und somit mehr Magensäure produziert. Außerdem verändert sich die Viskosität der schützenden Magenschleimhaut, was die Ansiedlung von *Helicobacter pylori* erleichtern könnte. Diese Faktoren fördern Entzündungsreaktionen, die Proliferation der Zellen, eine fortschreitende atrophische Gastritis und letztendlich die Anfälligkeit für endogene Mutationen und Magentumore. Schäden der Magenschleimhaut erleichtern zudem das Eindringen anderer Nahrungskanzerogene, wie Nitrosamine. Gerade gesalzene Lebensmittel enthalten zudem in der Regel bereits Nitrat- oder Nitratsalze, die endogen zu prokanzerogenen N-Nitrosaminverbindungen umgewandelt werden (D'Elia, Rossi, Ippolito, Cappuccio, & Strazzullo, 2012) (Lee & Derakshan, 2013) (Fang, et al., 2015) (Ahmad, et al., 2016).

Ein hoher Salzkonsum erleichtert durch seine gewebsschädigende Eigenschaften das Eindringen von *Helicobacter pylori* sowie anderen Erregern in die Magenschleimhaut. Zusätzlich verändert sich mutmaßlich die Genexpression von *H. pylori* mit dem Salzgehalt der Umgebung. Es findet eine Formveränderung von der anfänglichen Spiralforn zu einer verlängerten Form statt. In einigen Stämmen konnte im Labor eine gesteigerte Expression des CagA-Gens beobachtet werden. (Amieva & Peek, 2016) (Haley & Gaddy, 2016) (Raei, Behrouz, Zahri, & Latifi-Navid, 2016).

Diskussion

Aktuelle Metaanalysen mit hohen Fallzahlen zeigen eine Risikoerhöhung für Magenkarzinome bei hohem Salzkonsum von 11 bis zu 105%. Untersucht wurden dabei neben dem Gesamtsalzkonsum auch stark salzhaltige Lebensmittel wie Fisch- und Fleischprodukte. Trotz der hohen Teilnehmerzahlen und der langen Follow-up-Phasen bestehen potenzielle Limitationen in der Evidenz der Studien. So werden die Verzehrsmengen von Salz in den Studien häufig als „niedrig“, „moderat“ und „hoch“ bezeichnet, welche Grammzahlen dahinterstecken wird nicht berichtet. Dieses Verfahren dient möglicherweise dazu, um Kohorten aus verschiedenen Ländern miteinander vergleichbar zu machen, obwohl der gewohnheitsmäßige Salzkonsum in verschiedenen Populationen zum Teil sehr unterschiedlich ist. In der Studie, in der eine Dosis-Wirkungs-Analyse möglich war, führte ein Mehrverzehr von 5g Salz am Tag zu einer Risikosteigerung von 12%. Der WCRF Bericht von 2007 bezifferte die lineare Risikoerhöhung von mit 18% pro Gramm Salz. Ein durchgehender Vergleich der quantitativen Verzehrsmengen in den Analysen der Kohorten könnte daher in Zukunft für eine aussagekräftigere Ergebnisse und eine eindeutigere Dosis-Wirkungs-Beziehung sorgen.

Die sinkende Inzidenz von Magenkrebs besonders in Industrieländern wird mutmaßlich durch den Einzug des Kühlschranks in die Haushalte und somit den Rückgang salzkonservierter Lebensmittel begünstigt (Fang, et al., 2015). Diese These unterstützen eine Vielzahl von klinischen Studien, bei der die Reduktion des Konsums salzkonservierter Lebensmittel zu einer Abnahme präkanzerogener Mukosaveränderungen führte (Massarrat & Stolte, 2014). Auch das Studienergebnis, dass der Salzkonsum in Japan häufiger mit dem Magenkrebsrisiko assoziiert wird als in westlichen Ländern, korreliert mit der Feststellung, dass unterschiedliche geografische Mortalitätsraten eng mit der Salzkonzentration im Urin verbunden sind (Massarrat & Stolte, 2014). Populationen mit hohen Inzidenzraten von Magenkarzinomen haben gewohnheitsmäßig einen sehr hohen Salzkonsum von durchschnittlich bis zu 49g am Tag (Raei, Behrouz, Zahri, & Latifi-Navid, 2016).

Salz scheint also weiterhin nachweislich einen bedeutenden Einfluss auf die Entstehung und den Fortschritt von Magenkarzinomen zu haben. Hauptverantwortlich ist dabei die gewebsschädigende Wirkung von Salz durch Reizung der Mukosa und nachfolgender Initiierung und Promotion von Entzündungsprozessen bis hin zu einer atrophischen Gastritis. Die geschwächte Magenschleimhaut

wird dadurch anfälliger für die Einwirkung von Nahrungsmittelkanzerogenen und der Besiedlung mit *H. pylori*. Salz kann somit als promovierender Faktor der Correa-Kaskade bezeichnet werden. Studien weisen darauf hin, dass eine salzreiche Ernährung besonders in Kombination mit CagA-positiven *Helicobacter pylori*-Stämmen zu schweren Verläufen der Correa-Kaskade und Adenokarzinomen führte. Die Produktion des Cytotoxin scheint demnach der entscheidende Faktor für das krebsfördernde Potenzial des Bakteriums zu sein und eine Erklärung dafür, dass nur ein Bruchteil der infizierten Personen an Magenkrebs erkranken wird. Eine Infektion mit CagA-negativen Stämmen könnte mutmaßlich harmlos sein (Amieva & Peek, 2016) (Haley & Gaddy, 2016) (Raei, Behrouz, Zahri, & Latifi-Navid, 2016).

Die DGE empfiehlt, primär auf das Risiko für Bluthochdruck fokussiert, eine tägliche Aufnahme von 5-6g Salz nicht zu überschreiten. Verstecktes Salz in Lebensmittel, wie Käse und Wurstwaren, ist in der Empfehlung mit inbegriffen. Tatsächlich zeigte die DEGS-Studie des Robert Koch-Instituts, dass 50% der Männer und >35% der Frauen in Deutschland täglich mehr als 10g Salz konsumieren (Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, 2017). Mit einer angenommenen Risikoerhöhung von 12% pro 5g Salz am Tag sollte auf dieses Verhalten eingegangen werden. Eine Reduktion des täglichen Salzkonsums sollte demnach angestrebt werden.

4.5 Nitrate, Nitrite und Nitrosamine

Nitrate kommen natürlicherweise in Obst und Gemüse vor, die diese Stickstoffverbindungen als Baustoff aus dem Boden aufnehmen. Durch das Fressen von pflanzlicher Nahrung nehmen auch Tiere die Nitrate auf, die somit die gesamte Nahrungskette durchlaufen (Song, Wu, & Guan, Dietary Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis, 2015). Durch Düngung findet ein vermehrter Eintrag in die Böden und in das Grundwasser statt. 50% der Nitrataufnahme in Deutschland stammt aus Gemüse, 22% werden über das Trinkwasser aufgenommen. Nur etwa 2% der Gesamtaufnahme stammt aus verarbeiteten Fleischprodukten. Nichtsdestotrotz enthalten 90% der Fleischerzeugnisse Nitrat bzw. Nitrit in Form von Pökelsalzen, die zur Konservierung und für andere Produkteigenschaften eingesetzt werden. Pökelsalz enthält im Durchschnitt 0,4-0,5% Natrium-Nitrit. Der vom Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) festgelegte ADI-Wert beträgt 0-3,7mg/kg KG (Knasmüller, Misík, Parzefall, & Wagner, 2014, S. 126-138) (Song, Wu, & Guan, Dietary Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis, 2015). Ein hoher Konsum von verarbeiteten Fleischprodukten wird mit einem erhöhten Krebsrisiko in Verbindung gebracht und die enthaltenen Nitrate und Nitrite dafür verantwortlich gemacht (Song, Wu, & Guan, Dietary Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis, 2015).

Bewertung des WCRF

Im Report von 2007 gibt der WCRF aufgrund limitierte Evidenz keine abschließende Bewertung zum Zusammenhang von Nitraten und Nitriten aus der Nahrung sowie Nitrosaminverbindungen ab (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007).

Ergebnisse aus aktuellen Untersuchungen

Bis heute berichten epidemiologische Studien über den positiven und statistisch-signifikanten Zusammenhang zwischen dem Magenkrebsrisiko und der Aufnahme von Nitrosaminen (Boada, Henríquez-Hernández, & Luzardo, 2016).

Cheng et al. berichten in ihrer Übersichtsarbeit, dass die Exposition diätetischer oder endogener N-Nitrosaminverbindungen nachweislich das Magenkrebsrisiko erhöhe, insbesondere für distale Adenokarzinome (Cheng, Lin, & Tu, 2016).

Das Forscherteam um Song hat in einer umfangreichen Metaanalyse ebenfalls den Zusammenhang zwischen Aufnahme von Nitraten, Nitriten und Nitrosaminen mit dem Magenkrebsrisiko untersucht. Dazu wurden 49 Studien im Veröffentlichungszeitraum von 1985-2013 analysiert. Alle drei Faktoren wurden einzeln untersucht und sowohl das gepoolte relative Risiko als auch eine Dosis-Wirkungs-Beziehung festgestellt. Für den Einfluss von Nitraten wurden insgesamt 19 Studien mit über 650.000 Studienteilnehmern zusammengefasst. Das relative Risiko im Vergleich von höchster und niedrigster Aufnahmemenge betrug 0,80 (95%CI: 0,69-0,93; $p=0,015$). Der Zusammenhang war somit statistisch signifikant, aber schwach. Die Dosis-Wirkungs-Analyse aus sieben der Studien ergab eine nicht-lineare Beziehung mit einem niedrigen, aber signifikanten Risiko bei 66,4-220mg/d. Die Analyse für Nitrit umfasste ebenfalls 19 Studien und mehr als 650.000 Teilnehmer. Das relative Risiko war mit 1,31 (95%CI: 1,13-1,52; $p=0,015$; statistisch signifikant) bereits deutlich höher als für Nitrate. Eine separate Analyse von Studien aus der EU ergab für diese ein relatives Risiko von 1,30 (95%CI: 1,12-1,50). Die Dosis-Wirkungs-Analyse umfasste nur fünf Studien und zeigte eine mögliche Evidenz für eine lineare Beziehung mit einer Risikoerhöhung um 7% pro 0,1mg Nitrat am Tag. Abschließend wurden elf Studien über die N-Nitrodimethylamin-Aufnahme mit fast 750.000 Studienobjekten analysiert. Das Ergebnis war ein signifikantes relatives Risiko von 1,34 (95%CI: 1,02-1,76; $p<0,001$). Die Dosis-Wirkungs-Analyse aus sieben Studien zeigte eine nicht-lineare Risikoerhöhung. Das Risiko stieg jedoch ab einer Aufnahme $>0,12\mu\text{g/d}$ deutlich an (Song, Wu, & Guan, Dietary Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis, 2015).

Zusätzlich wurde in dieser Übersichtsarbeit von einer weiteren Metaanalyse berichtet, die die Nitrataufnahme für Korea (390-742 mg/d), die EU (52-156mg/d) und China (422,8mg/d) verglich und

zu dem Ergebnis kam, dass ein höherer Nitratkonsum nicht mit einem höheren Risiko für Magenkarzinome assoziiert war. Nach der Korrektur für Vitamin C, Obst und Gemüse ergab die Analyse ein relatives Risiko von 0,97 (95%CI:0,81-1,17). Jedoch fand in nur drei der einbezogenen Studien eine Betrachtung auf *H. pylori* als Störfaktor statt (Song, Wu, & Guan, Dietary Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis, 2015).

Mechanismen

Potenziell kanzerogen sind grundsätzlich nicht Nitrate und Nitrite selbst, sondern vielmehr die Nitrosaminverbindungen, die als Metaboliten endogen in einer chemischen Reaktion aus Nitraten, Nitriten und Proteinen gebildet werden können. Die Nitrate werden zunächst bakteriell im Mundraum zu Nitriten umgewandelt. Im Magen angekommen, werden Nitrite in der sauren Umgebung zu salpetriger Säure umgewandelt, welche dann mit Aminen zu Nitrosaminen reagiert. Auch bei der starken Erhitzung von Fleisch können aus den enthaltenen Nitriten Nitrosamine entstehen. Diese Lebensmittelkanzerogene können wie heterozyklische Amine und polyzyklische-aromatische Amine direkt mit den Epithelzellen des Magen interagieren und zu Genmutationen und letztendlich zur Bildung maligner Tumore führen (Song, Wu, & Guan, Dietary Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis, 2015) (Cheng, Lin, & Tu, 2016).

Diskussion

Die Metaanalysen zeigen für Nitrate einen schwach-protectiven Einfluss auf das Magenkrebsrisiko, wohingegen die Aufnahme von Nitrit und Nitrosaminen positiv mit dem Magenkrebsrisiko assoziiert ist. Zusätzlich konnten Dosis-Wirkungs-Beziehungen für Nitrite und Nitrosamine aufgezeigt werden. Mögliche Limitationen der Studien könnten darin liegen, dass wichtige Störfaktoren, wie das Vorliegen einer *Helicobacter pylori*-Infektion oder die Quelle für die Aufnahmemengen (pflanzlich oder tierisch) nicht einbezogen wurden. Außerdem konnten für die Ermittlung der Dosis-Wirkungs-Beziehung nicht einmal 50% der Studien einbezogen werden.

Obwohl Nitrite zusammen mit Aminen sowie einer Vielzahl von Nitrosaminen in Studien zu Karzinomen bei Tieren führten, sah die IARC 2010 keine ausreichende Evidenz dafür, dass Nitrate tierische Kanzerogene sind. Auch Daten neuerer prospektiver Kohortenstudien sehen den Gehalt an Nitrat, Nitrit und Nitrosaminen in der Ernährung nicht signifikant mit dem Magenkrebsrisiko assoziiert (Song, Wu, & Guan, Dietary Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis, 2015).

Die vorliegende Studienlage lässt vermuten, dass nicht primär die Aufnahme von Nitrat aus Obst und Gemüse, sondern vielmehr die erhöhte Aufnahme von Nitriten und Nitrosaminen aus gepökelten und gesalzenen Fleischprodukten oder durch das starke Erhitzen von Fleisch das Risiko für die

Entstehung von Magenkarzinomen erhöhen könnte. Die möglicherweise inverse Beziehung zwischen Nitrataufnahme und Magenkrebsrisiko könnte genau auf Obst und Gemüse als Nitratquelle zurückzuführen sein, da diese eine Hauptquelle für Vitamin C und anderer Antioxidantien, sowie vielerlei sekundäre Pflanzenstoffe sind, die möglicherweise die Entstehung von Magenkarzinomen verhindern oder verlangsamen können (Vergleich Kapitel 5.1) (Song, Wu, & Guan, Dietary Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis, 2015). Der Konsum von Gemüse sollte daher keinesfalls aufgrund des Nitratgehaltes und der möglichen Umwandlung zu Nitraten reduziert werden. Vielmehr sollte auf den Verzicht verarbeiteter Fleischprodukte und Pökelfleisch geachtet werden, die Nitrite und Nitrosamine enthalten könnten. Erfreulicherweise nimmt jedoch aufgrund fortgeschrittener Konservierungsmethoden der Nitrosamin Gehalt in Lebensmitteln ohnehin immer weiter ab (van den Brandt & Goldbohm, 2006).

4.6 Fleisch und verarbeitete Fleischprodukte

Fleisch gilt als die primäre Proteinquelle weltweit und wird als wichtiger Lieferant für B-Vitamine, Vitamin A, Zink und Eisen geschätzt (Boada, Henríquez-Hernández, & Luzardo, 2016).

Der Konsum von Fleisch ist sowohl in den Entwicklungs- als auch den Industrieländern weiterhin stark gestiegen, mit einer Verdopplung des Fleischverzehrs über die letzten 40 Jahre. Rote Fleischsorten, wie Rind, Schwein, Lamm und Ziege sowie daraus erzeugte Fleischprodukte nehmen dabei den größten Anteil ein. (Knasmüller, Misík, Parzefall, & Wagner, 2014, S. 26-29) (Song, et al., 2014) (Boada, Henríquez-Hernández, & Luzardo, 2016). Der weltweite Pro-Kopf-Konsum stieg bis 2009 auf 41,9 kg im Jahr an. Im gleichen Jahr verzehrten die Deutschen ganze 88,1 kg pro Person (Statistisches Bundesamt, 2013).

Rotes Fleisch enthält dabei mehr Häm-Eisen als weißes Fleisch von Fisch oder Geflügel. Verarbeitete Fleischprodukte zeichnen sich zusätzlich durch den Zusatz weiterer Inhaltsstoffe aus, oftmals Salz oder nitrathaltiges Pökelsalz zur Haltbarmachung. Der Konsum verarbeiteter Fleischprodukte stagniert weltweit seit 1990, wobei es jedoch starke geografische Unterschiede gibt. Die Verzehrsmengen reichen von 2,5-66,1g täglich. Die Annahme, dass ein hoher Konsum an rotem und verarbeitetem Fleisch das Krebsrisiko erhöhe, entsprang dabei vor allen Dingen aus Beobachtungsstudien (Boada, Henríquez-Hernández, & Luzardo, 2016).

Bewertung des WCRE

Der Verzehr von verarbeiteten Fleischprodukten wurde 2007 als ein nachvollziehbarer Risikofaktor mit jedoch limitierter Evidenz eingestuft, für den Verzehr unverarbeiteten Fleisches konnte kein Zusammenhang mit Magenkarzinomen festgestellt werden. Metaanalysen von Kohortenstudien

zeigten dabei positive, jedoch nicht signifikante Ergebnisse, während Metaanalysen von Fall-Kontroll-Studien signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehungen aufwiesen. Die Heterogenität wurde auf Definitionsprobleme zurückgeführt. Die Einstufung als möglicherweise relevanter Risikofaktor wurde auf der Annahme begründet, dass verarbeitete Fleischprodukte häufig größere Mengen an Salz und Nitraten enthielten, die möglicherweise die Entstehung von Magenkarzinomen begünstigen (Vergleich Kapitel 4.3/4.4) (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 268-269).

Ergebnisse aktueller Untersuchungen

Eine Metaanalyse verglich die Gruppen mit höchsten und niedrigsten Verzehr von rotem und verarbeitetem Fleisch. Die Gruppe mit dem höchsten Konsum erfuhr eine Risikoerhöhung um bis zu 45% (Boada, Henríquez-Hernández, & Luzardo, 2016).

Song et al. führten eine Metaanalyse zur quantitativen Erfassung von Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien zur Beziehung zwischen dem Verzehr von rotem Fleisch und dem Magenkrebsrisiko durch. Die Untersuchungen bestätigten den Zusammenhang zwischen einem hohen Verzehr von rotem Fleisch und einer Erhöhung des Magenkrebsrisikos. Die Dosis-Wirkungs-Analyse ergab eine statistisch signifikante Risikoerhöhung von 17% pro 100g Mehrverzehr am Tag (Song, et al., 2014).

Eine weitere Studie bezifferte das relative Risiko für Magenkarzinome durch einen hohen Fleischkonsum auf 1,37 (95%CI: 1,08-1,73) bei statistischer Signifikanz (Olefson & Moss, 2015).

Fang et al. berichteten in ihrer Metaanalyse von Kohortenstudien von einem relativen Risiko für Magenkrebs von 1,15 (95%CI), wenn man die Gruppen mit niedrigstem und höchstem Verzehr von verarbeiteten Fleischprodukten verglich (Fang, et al., 2015).

Eine weitere Untersuchung zeigte im Vergleich der höchsten und niedrigsten Quartile, dass der Verzehr von rotem Fleisch trotz *H. pylori*-Infektion in einem Zeitraum von zehn Jahren lediglich zu einer Steigerung des absoluten Risikos für Magenkrebs um 0,3% führte (Lee & Derakshan, 2013).

Mechanismen

Die zu Grunde liegenden Mechanismen im Zusammenhang des Magenkrebsrisikos mit rotem Fleisch und verarbeiteten Fleischprodukten bleiben bislang ungeklärt (Boada, Henríquez-Hernández, & Luzardo, 2016). Trotzdem ist die Zahl möglicher Überlegungen für den Zusammenhang von rotem Fleisch und verarbeiteten Fleischprodukten in der Forschung groß. Einige davon wurden schon im Report des WCRF als Grundlage für eine mögliche Risikoevidenz angeführt.

Häm-Eisen wird als wichtigster Vorläufer der endogenen Nitrosaminsynthese und Formation freier Radikale beschrieben (Lee & Derakshan, 2013). So soll rotes Fleisch die endogene Bildung von N-Nitrosaminverbindungen durch direkte Reaktion von Stickoxiden mit Hämoglobin und Myoglobin fördern. Die durch den Häm-Eisengehalt geförderte endogene Synthese von Nitrosaminen wirkt

kanzerogen und fördert die Zellproliferation in der Magenmukosa. Zudem bildet rotes Fleisch auch für *H. pylori* die primäre Quelle von für das Wachstum essentiellen Eisen. Der hohe Salzgehalt verarbeiteter Fleischprodukte könnte daher nicht nur die Magenschleimhaut zusätzlich schädigen, sondern ggf. parallel die Ansiedlung von *Helicobacter pylori* erleichtern (Vergleich Kapitel 4.3) (Song, et al., 2014) (Cheng, Lin, & Tu, 2016).

Je nach tierischem Ursprung und Zubereitungsart können Fleisch und Fleischprodukte unterschiedliche Mengen an Nitrat, Nitrosaminen, heterozyklischen Aminen und polyzyklischen-aromatischen Kohlenwasserstoffen enthalten, die eine kanzerogene Wirkung auf den Organismus haben können. Der hohe Häm-Eisengehalt von rotem Fleisch könnte die endogene Bildung von kanzerogenen Nitrosaminverbindungen fördern, besonders in stark salz- oder nitrathaltigen Fleischerzeugnissen (Boada, Henríquez-Hernández, & Luzardo, 2016).

Diskussion

Neuere Metaanalysen zum Zusammenhang von Fleischkonsum und Magenkrebsrisiko konnten vermehrt Kohortenstudien in die Untersuchungen mit einbeziehen. Die hier aufgeführten Arbeiten zeigen durchgehend eine positive Assoziation zwischen einem steigenden Verzehr von rotem Fleisch und verarbeiteten Fleischprodukten und einem erhöhten Risiko für Magenkarzinome. Die Einschätzungen für die Risikoerhöhung bewegen sich dabei von gerade einmal 0,3% über 10 Jahre bis hin zu 45%. Lediglich die Analyse von Boada et al. berichtete von einer Dosis-Wirkungs-Beziehung.

Die Studien weisen möglicherweise verschiedene Limitationen auf. So kann zum Beispiel die Definition von rotem Fleisch oder verarbeiteten Fleischprodukten durchaus unterschiedlich sein, hinsichtlich welche Fleischsorten hinzugezählt wurden. Außerdem fehlen im Vergleich der Gruppen untereinander anhand der Verzehrermengen häufig klare Angaben zu den Verzehrermengen. Da wie bereits erwähnt die Verzehrermengen von Fleisch weltweit stark unterschiedlich sind, könnten die Ergebnisse verschiedener Kohorten auf unterschiedlichen Ausgangswerten basieren. Mögliche Störfaktoren, wie eine *Helicobacter pylori*-Infektion oder die Zubereitungsart des Fleisches wurden in der Regel nicht mit einbezogen und könnten das Ergebnis somit beeinflussen (Boada, Henríquez-Hernández, & Luzardo, 2016).

Bertz und Zürcher sehen in ihrem Werk zu Ernährung bei Krebs eine mögliche Evidenz, dass Fleischerzeugnisse das Magenkrebsrisiko erhöhen, bezeichnen die Hinweise zu Fleisch allgemein jedoch als unzureichend (Bertz & Zürcher, 2014, S. 109). Besonders im Magen kommt es zum Kontakt mit diesen Substanzen. Ob diese jedoch nachweislich das Magenkrebsrisiko fördern, bleibt weiter unklar.

Epidemiologische Studien beschreiben den Rückgang der Inzidenz von Magenkrebs besonders im Zusammenhang mit dem Einzug des Kühlschranks in jeden Haushalt und dass die Konservierung von Lebensmitteln mit Salz damit weitestgehend überflüssig wurde (Boada, Henríquez-Hernández,

& Luzardo, 2016). Die stärkere Evidenz für verarbeitete Fleischerzeugnisse im Zusammenhang mit Magenkarzinomen im Vergleich zu rotem Fleisch scheint daher durch den zusätzlichen Gehalt an Salz begründet. Der Einfluss des Salzkonsums auf das Magenkrebsrisiko wurde in Kapitel 4.3 bereits detailliert behandelt. Auch hier wurden verarbeitete Fleischprodukte und andere salzkonservierte Lebensmittel mit einem erhöhten Magenkrebsrisiko in Verbindung gebracht.

Trotzdem sollte auch aus anderen gesundheitlichen Gründen, wie Übergewicht und Blutfettwerten, der Verzehr von Fleisch und Fleischprodukten moderat gehalten werden. Das American Institute of Cancer Research rät dazu maximal 300g rotes Fleisch die Woche zu verzehren. Dabei lag der Durchschnittswert in den Industrieländern 2012 bei lediglich 110g (Song, et al., 2014). Die DGE empfiehlt einen wöchentlichen Verzehr von Fleisch und verarbeiteten Fleischprodukten von 300-600g nicht zu überschreiten und dabei fettarme Sorten zu bevorzugen (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., DGE-Ernährungskreis, 2017). Dagegen verzehren die deutschen Männer wöchentlich jedoch durchschnittlich bis zu einem Kilogramm Fleisch, die Frauen 590g (Robert Koch-Institut, Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, 2016). Es ist somit ratsam den Verzehr besonders von gepökelten, gesalzenen und geräucherten Fleisch- und Wurstwaren einzuschränken und auf eine schonende Zubereitungsweise zu achten, um die Aufnahme von zugesetztem Salz, Nitrosaminen, HA und PAK möglichst gering zu halten und den Fleischkonsum allgemein zu reduzieren.

4.7 Capsaicin aus Chilischoten

Bewertung des WCRF

Der WCRF berichtet in seinem Report von 2007 eine limitierte, jedoch nachvollziehbare Evidenz für den Zusammenhang zwischen dem Verzehr von Chili und einem erhöhten Risiko für Magenkrebs. Die Studiendesigns wiesen dabei Mängel auf oder die Ergebnisse waren zu heterogen. Als Gründe für den möglichen Zusammenhang wurde angeführt, dass Chili bzw. starke Würzung den Verderb von Speisen überdecken könnten oder das Capsaicin bereits bestehende Entzündungen der Magenschleimhaut verschlimmern könnte (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 268).

Ergebnisse aus aktuellen Untersuchungen

Die Literaturrecherche ergab nur wenige Treffer zum Thema Chili und Magenkrebs seit dem Jahr 2012. Auch die in den Arbeiten zitierten Studien stammen in überwiegender Zahl aus den Jahren vor 2007. In der Arbeit von Hernández-Ramírez von 2014 stammen mit 2009 zwei der elf Studien aus einem neueren Zeitraum. Bei allen Studien handelt es sich um Fall-Kontroll-Studien mit einem Food-Frequency-Questionnaire. Im Vergleich von höchster zu niedrigster Aufnahmemenge von

Chili, ergab die mexikanische Studie ein relatives Risiko von 1,96 (95%CI: 1,26-3,05). Die zweite Studie von 2009 aus Kolumbien zeigte ein relatives Risiko von 2,10 (95%CI: 0,85-5,29). Alle elf Studien zeigten einen positiven Zusammenhang zwischen dem Konsum von Chili und einem erhöhten Risiko für Magenkrebs. Das relative Risiko schwankte dabei jedoch stark von 1,09 bis zu 9,15. Das durchschnittliche relative Risiko beträgt dabei 3,13. Nach Exklusion drei auffällig hoher Werte durch die Autoren [4,20; 7,40; 9,15] bleibt ein durchschnittliches relatives Risiko von 1,71 (Hernández-Ramírez & Lopez-Carrillo, 2014). Verschiedene asiatische Studien zeigten eine nicht-signifikante Risikoerhöhung im Zusammenhang mit der Präferenz von scharf-gewürzten Speisen (Hernández-Ramírez & Lopez-Carrillo, 2014). Die Autoren berichten zudem, dass allein in Studien aus Mexiko die Menge des konsumierten Capsaicins evaluiert wurde, wobei ein täglicher Konsum von 30mg Capsaicin das Magenkrebsrisiko um mehr als 60% erhöhte. Diese Menge Capsaicin entspricht dabei etwa drei Jalapeño-Chilis (Hernández-Ramírez & Lopez-Carrillo, 2014).

Bonequi et al. untersuchten die Risikofaktoren für Magenkrebs in Lateinamerika und verglichen diese mit den weltweit bekannten Risikofaktoren. Als einziger regionaler Risikofaktor wurde der Verzehr von Chilischoten in 6 von 29 Studien identifiziert. Die Odds Ratio (OR) der einzelnen Studien reichten dabei von 0,50 bis 2,30, also von einem risikosenkenden bis risikoerhöhenden Potenzial. Das gepoolte relative Risiko nach Exklusion des höchsten und niedrigsten Wertes betrug schließlich 1,94 (95%CI: 1,40-2,68; $p > 0,10$). Obwohl eine hohe Heterogenität erkennbar war, konnten die Autoren in der Meta-Regressionsanalyse keine erklärenden Einflüsse finden. Die Qualität der untersuchten Studien wurde als unzureichend eingestuft, da die Störbarkeit der eingesetzten Food-Frequency-Questionnaires hoch sei (Bonequi, Meneses-González, Correa, Rabkin, & Camargo, 2013). Pabalan et al. berichteten ebenfalls, dass ein gewohnheitsmäßig hoher Verzehr von Chili besonders in der koreanischen und mexikanischen Bevölkerung eine signifikante Risikoerhöhung für Magenkarzinome mit sich bringe. Im Vergleich betrug das relative Risiko in der koreanischen Bevölkerung zwischen Personen mit niedrigem und hohem Chilikonsum 0,37 zu 2,96. Für die mexikanische Population ergaben sich OR von 0,63 bei niedrigem und 1,57 bei hohem Chilikonsum (Pabalan, Jarjanazi, & Ozcelik, 2014).

Mechanismen

Auffällig ist, dass besonders in Regionen mit überdurchschnittlich hohem Chilikonsum, wie Lateinamerika und Ostasien, ein Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Magenkrebs festgestellt wurde. Als mögliche Erklärung liefern die verschiedenen Autoren die gleichen Gründe die bereits im WCRF Report vorgestellt wurden. So besteht zum einen die Möglichkeit, dass der scharfe Geschmack Merkmale des Verderbs verdeckt und somit kontaminierte Lebensmittel verzehrt werden könnten, die zu Infektionen führen (Lee & Derakshan, 2013). Experimentelle Studien weisen zudem darauf hin, dass Capsaicin möglicherweise genotoxische und kanzerogene Eigenschaften haben

könnte, sowie die Zahl der Lymphozyten erhöhe und die Ablösung von Epithelzellen fördere (Hernández-Ramírez & Lopez-Carrillo, 2014).

Diskussion

Trotzdem gab es auch vereinzelt Studien, die eine protektive Wirkung des Chilikonsums auf das Magenkrebsrisiko andeuteten. Die Forschung zum Zusammenhang zwischen Chilikonsum und Magenkarzinomen weist weiterhin einige starke Limitationen auf. Zunächst beruhen die Daten ausschließlich auf Fallkontrollstudien, die ihre quantitative Analyse auf Food-Frequency-Questionnaires begründen. Diese Methode ist retrospektiv und äußerst anfällig für Verzerrungen durch Erinnerungslücken oder fehlerhafte Beantwortung. Außerdem bleibt durch die Heterogenität der Studien unklar, inwiefern weitere Störfaktoren, wie beispielsweise eine Helicobacter-Infektion, einbezogen wurden. Zusätzlich ist zu bedenken, dass der Capsaicin Gehalt verschiedener Chiliarten sehr stark variieren kann und sich die bevorzugten Sorten weltweit unterscheiden. Dies könnte zu globalen Unterschieden in den Ergebnissen beitragen. Nichtsdestotrotz deuten fast alle Fallkontrollstudien auf ein erhöhtes Magenkrebsrisiko durch den Verzehr von Chili bzw. Capsaicin hin. Die neuesten Studien bestätigen dies mit einem relativen Risiko von 1,96 und 2,10 (Hernández-Ramírez & Lopez-Carrillo, 2014). Die Überlegung, dass Capsaicin die Magenschleimhaut reizt und wohlmöglich bereits bestehende Entzündungsreaktionen verschlimmern kann, erscheint nachvollziehbar. Die Förderung einer chronischen Entzündung des Magens trägt nachweislich zum Abbau von Drüsengewebe und der Entstehung von Magenkarzinomen bei. Ein hoher Konsum von Chili könnte somit besonders in Regionen mit einer hohen Inzidenz von Helicobacter pylori-Infektionen, wie Lateinamerika und Südostasien, die Entwicklung einer chronischen Gastritis fördern. In Ländern wie Deutschland, in denen der regelmäßige Konsum sehr scharfer Speisen nicht so weit verbreitet ist, stellt dieser Faktor wahrscheinlich keinen signifikanten Risikofaktor für die Entstehung von Magenkarzinomen dar, da der Faktor der H. pylori-Infektion in Europa und Nordamerika ebenfalls eine eher untergeordnete Rolle spielt. Ein moderater Konsum von Chilischoten scheint demnach unbedenklich, auch wenn bei einer akuten Gastritis von dem Verzehr abgesehen werden sollte.

4.8 Vitamin- oder Mineralstoffmangel

4.8.1 Eisenmangel

Bewertung des WCRF

Der WCRF machte aufgrund limitierter Daten keine Aussage zu dem Zusammenhang von Nahrungseisen und dem Magenkrebsrisiko (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 265).

Ergebnisse aus aktuellen Untersuchungen

In einer Untersuchung an Ratten unter Exposition von Kanzerogenen beschleunigte ein Eisenmangel die Entstehung von Magenkrebs und der Metastasenbildung gegenüber Vergleichstieren mit normalen Eisenspiegel (Cover & Peek, 2013).

Weitere Versuche an Mongolischen Wüstenrennmäusen zeigten, dass Tiere auf einer eisenarmen Diät niedrigere Level hepatischen Eisens sowie signifikant weniger Eisenspeicherproteine hatte. Die eisenarme Diät führte insgesamt zu einer Erschöpfung der Eisenspeicher im gesamten Körper (Haley & Gaddy, 2016).

Fallkontrollstudien haben eine inverse Beziehung zwischen der Aufnahme von Nahrungseisen und dem Risiko für Magenkarzinome gezeigt (Haley & Gaddy, 2016).

Eine Studie untersuchte die Entwicklung von Magenkrebs in mit *H. pylori* infizierten Wüstenrennmäusen auf einer eisenarmen Ernährung. Im Vergleich zu Tieren ohne Eisenmangel führte die Infektion zu schwereren Gastritis-Fällen. Zudem kam es schneller zur Karzinombildung. Mit zunehmender Schwere der Entzündungen nahm auch die Häufigkeit von Dysplasien und Adenokarzinomen in den eisenarmen Tieren signifikant zu. Trotz Eisenmangel traten diese Effekte in diesem Ausmaß nicht in Tieren auf, die mit einem CagA-negativen Stamm infiziert waren (Cover & Peek, 2013). In-vitro und in-vivo-Studien zeigten, dass in einer eisenarmen Umgebung mehr CagA in den Wirtszellen nachgewiesen werden konnte, als in einer Umgebung mit regulärem Eisengehalt (Haley & Gaddy, 2016).

Zwei klinische Observationsstudien zeigen eine Beziehung zwischen der Eisenaufnahme und einer *H. pylori* Infektion. Es erwächst eine zunehmende Evidenz, dass eine Infektion mit einer Eisenmangelanämie assoziiert sei. Demnach könnte die Infektion die Eisenversorgung senken und somit die Infektion zusätzlich verschlimmern (Amieva & Peek, 2016).

In einer Humanstudie litten infizierte Studienteilnehmer mit niedrigen Level an Ferritin, Lactoferrin und Transferrin an schweren Krankheitsverläufen als Vergleichspersonen mit normalen Eisenleveln (Haley & Gaddy, 2016).

Mechanismen

Helicobacter pylori verfügt über Rezeptoren, um freies Eisen aufzunehmen. Dies ist im sauren Medium des Magens vorhanden, jedoch kann das Bakterium nur an der Oberfläche der Epithelzellen überleben (Amieva & Peek, 2016). Zwar steigt bei einer Langzeitinfektion der pH-Wert des Magens, jedoch kommt es durch die gastrale Atrophie zu einer Hypochlorhydrie und sinkenden Ascorbinsäureleveln. Zuvor frei verfügbares Eisen wird vermehrt an Speicherproteine wie Lactoferrin gebunden und es kommt zur verminderten Absorptionsfähigkeit von Nahrungseisen (Cover & Peek, 2013) (Amieva & Peek, 2016) (Haley & Gaddy, 2016).

Die Restriktion der Eisenversorgung ist eine Maßnahme des Körpers, um Fremderreger auszuhungern. So werden beispielsweise bei Entzündungen die Proteine Transferrin und Lactoferrin freigesetzt, welche freies Eisen binden und somit für die Erreger unzugänglich machen sollen. Zusätzlich wird vermehrt Hepcidin produziert, welches verhindert, dass Eisen über die Verdauung absorbiert wird (Haley & Gaddy, 2016).

Studien zeigen nun, dass es *H. pylori* gelingt Eisen von vollständig gesättigten Lactoferrin, Transferrin- und Hämoglobinmolekülen zu extrahieren und somit nicht ausschließlich auf freies Eisen angewiesen zu sein. Dies gelingt möglicherweise dadurch, dass durch die Infektion verursachte Läsionen Blutzellen mit Hämoglobin und Serum mit Transferrin in die unmittelbare Nähe locken und *H. pylori* eine starke Bindung an die Eisenspeicherproteine bildet (Amieva & Peek, 2016) (Haley & Gaddy, 2016).

Durch den Transkriptionsfaktor Fur wird die Genexpression je nach Verfügbarkeit von Eisen angepasst. Auf einen bestehenden Eisenmangel reagieren CagA-positive Stämme mit einer gesteigerten Sekretion der Virulenzfaktoren, sodass ein Eisenmangel indirekt das Krebsrisiko erhöht (Mégraud, Bessède, & Varon, 2015) (Haley & Gaddy, 2016). Durch die vermehrte Produktion der Zytotoxine werden Gastritis, Atrophien, Metaplasien und schließlich das Krebswachstum weiter beschleunigt. Wenn es durch Läsionen weiter Blut verloren wird und der Eisenspiegel somit weiter sinkt, beginnt eine Art Teufelskreis.

Diskussion

Vermutlich beschreibt die Eisenversorgung und das Krebsrisiko für Intestinaltumore eine U-Kurve. Bei einer ungenügenden Versorgung kann es zu Störungen der DNS-Synthese durch Hemmung der Ribonukleotidreduktase kommen. Weiterhin beeinflusst Eisen die Reparaturmechanismen bei Synthesefehlern, reduziert die Katalyseaktivität in den Zellen und somit die Apoptose und es kann zur Verschlechterung der Immunfunktion durch die Hemmung von Myeloperoxidase kommen. Eine übermäßige Aufnahme von Eisen kann dagegen zu einer erhöhten Bildung von genotoxischen Nitrosaminen im Magen beitragen, da Eisen diesen Vorgang katalysiert. Die D-A-CH-Referenzwerte empfehlen eine tägliche Aufnahmemenge von 10mg für Männer und 15mg für Frauen bis zum Erreichen der Menopause. Durchschnittlich nehmen in Deutschland Männer 13-14mg Nahrungseisen am Tag zu sich, Frauen hingegen nur 11-12mg (Knasmüller, Misík, Parzefall, & Wagner, 2014, S. 211-217).

4.8.2 Folsäure und Vitamin B12

Bewertung des WCRF

Für Vitamin B₁₂ und Folsäure wurde für das Magenkrebsrisiko keine Einschätzung abgegeben (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 265).

Ergebnisse aus aktuellen Untersuchungen

In Studien werden 15-20ng/mL Folsäure mit einer optimalen Stabilität der DNS assoziiert. Spezielle Studien im Zusammenhang mit Magenkrebs gibt es bislang nicht (Knasmüller, Misík, Parzefall, & Wagner, 2014, S. 195-206).

Das Leitlinienprogramm zur Diagnostik und Therapie von Magenkarzinomen sah einen starken Konsens in der Annahme, dass eine perniziöse Anämie prädisponierend für die Entwicklung von Adenokarzinomen des Magen sei (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, & AWMF, 2012).

Hingegen berichteten den Hoed et al., dass in einer großen Kohortenstudie kein Zusammenhang zwischen einem geringen Verzehr von Folat, Methionin, Vitamin B6 und B12 und einem steigenden Magenkrebsrisiko festgestellt werden konnte (den Hoed & Kulpers, 2016).

Mechanismen

Folsäure wird für die Bildung der DNS-Base Pyrimidin benötigt. Bei einem Mangel werden weniger Pyrimidin und Thymidin gebildet. Stattdessen wird die falsche Base Uracil in das Erbmaterial eingebaut. Ein Mangel an Thymidin behindert zusätzlich die DNS-Reparaturmechanismen. Vitamin B12 besitzt wie Folsäure einen positiven Einfluss auf den Immunstatus (Knasmüller, Misík, Parzefall, & Wagner, 2014, S. 195-206).

Diskussion

Sowohl Vitamin B12 als auch Folsäure sind wichtig für die Funktion der Reparaturmechanismen bei Schäden der DNS, sowie der Einleitung der Apoptose (Robert Koch-Institut, Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, 2016).

Besonders für Vegetarier sind Eisen und Vitamin B12 potenziell kritische Nährstoffe. Verschiedene Fallkontrollstudien berichten von einer inversen Beziehung von Nahrungseisen und Adenokarzinomen. In einer Studie mit australischen Probanden konnte im Vergleich von Vegetariern mit Personen, die Fleisch verzehrten, festgestellt werden, dass eine höhere Zufuhr von Vitamin B2, B6 und Folsäure die DNS-Stabilität verbesserte. Daher sollte die ausreichende Aufnahme durch eine abwechslungsreiche und achtsame Ernährung oder gegebenenfalls durch Supplementation gesichert werden (Cover & Peek, 2013) (Knasmüller, Misík, Parzefall, & Wagner, 2014, S. 195-206).

5 Protektive Faktoren

5.1 Obst und Gemüse sowie ausgewählte sekundäre Pflanzenstoffe

Bewertung des WCRF

Im Bericht des WCRF wurde 2007 das Fazit gezogen, dass der Verzehr von stärkearmen Gemüsesorten und Obst das Risiko für Magenkarzinome vermutlich senken könne. Begründet wurde diese Entscheidung durch eine Analyse von Metaanalyse und einzelnen Fall-Kontroll-Studien. Dabei ergab eine Metaanalyse eine Risikosenkung um 19% bei einem Mehrverzehr von 50g gelb-grünem Gemüse am Tag. Weitere Fall-Kontroll-Studien zeigten für einen Verzehr von 50g verschiedener Gemüse eine Risikosenkung zwischen 15% und 50%.

Für Obst zeigte eine Metaanalyse ein um 17% gesenktes Risiko pro 50g Obst am Tag.

Die möglichen protektiven Effekte wurden dabei der Vielfalt an Vitaminen, Mineralstoffen und sekundären Pflanzenstoffen zugeschrieben, die in Obst und Gemüse enthalten sind. Diese könnten neben einer antioxidativen Wirkung weitere krebspräventive Eigenschaften haben (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 267-268).

Ergebnisse aus aktuellen Untersuchungen

In dem systematischen Übersichtsartikel schlussfolgern Bertuccio et al. aus einer Metaanalyse von Studien, dass eine Ernährung reich an Obst und Gemüse das Risiko für Magenkarzinome um bis zu 25% senken könnte (Bertuccio, et al., 2013).

Olefson et al. berichten in ihrer Arbeit von einer Metaanalyse, in der der Personen mit dem höchsten Verzehr von Obst bzw. Gemüse im Vergleich zu Teilnehmern mit dem niedrigsten Konsum ein relatives Risiko von 0,53 bzw. 0,63 (95%CI: 0,35-0,80 / 95%CI: 0,50-0,70) hatten. Ein hoher Verzehr von Obst und Gemüse zeigte somit protektive Effekte auf die Inzidenz von Magenkrebs (Olefson & Moss, 2015).

In einer weiteren Metaanalyse von Fall-Kontroll-Studien zeigte der Konsum von Obst und stärkearmen Gemüse einen inversen Zusammenhang mit der Entstehung von Magenkrebs (OR= 0,62; 95%CI=0,46). Der schützende Effekt war dabei in der asiatischen Population stärker als in Europa und den USA (Raei, Behrouz, Zahri, & Latifi-Navid, 2016).

Eine Metaanalyse aus Lateinamerika mit 29 Fallkontrollstudien fand im Vergleich der Gruppen mit dem höchsten und niedrigsten Obst- und Gemüseverzehr eine Reduktion des Magenkrebsrisikos um 39% (95%CI: 0,28-0,47) für Obst und 53% (95%CI: 0,43-0,62). Nach Ausschluss von Ausreißern wurden jeweils neun Fall-Kontroll-Studien eingerechnet (Bonequi, Meneses-González, Correa, Rabkin, & Camargo, 2013).

Aus den Daten der EPIC-Kohortenstudie mit fast 500.000 Teilnehmern und 11 Jahren Follow-up aus zehn EU-Staaten wurden die Beziehung von Obst- und Gemüseverzehr und dem Magenkrebsrisiko analysiert. Dabei wurde das Ernährungsverhalten per 24h-Recall erhoben. Im Vergleich zu den Gruppen mit der höchsten und niedrigsten Verzehrmenge, betrug das relative Risiko beim Konsum von Obst und Gemüse 0,77 (95%CI: 0,57-1,04; p=0,02) und 0,59 (95%CI: 0,36-0,97; p= 0,003) für den Verzehr von frischem Obst in Assoziation zu diffusen Magenkarzinomen. Damit bestand trotz starker Assoziation keine statistische Signifikanz (Gonzalez, et al., 2012).

In einer Metaanalyse von 24 Kohortenstudien mit 6.632 Fällen von Magenkrebs und einem Median von 10 Jahren Follow-up fanden Wang et al. zwar einen schwach protektiven Einfluss des Obstverzehrs auf das Magenkrebsrisiko (RR= 0,90; 95%CI: 0,83-0,98; p= 0,450), aber keinen Zusammenhang mit den Verzehr von Gemüse (RR=0,96; 95%CI: 0,88-1,06; P=0,150). Eine Metaregressionsanalyse ließ dabei vermuten, dass unterschiedliche Ergebnis-Variablen (Inzidenz vs. Sterblichkeit) und unterschiedliche Qualität der Studiendesigns die Heterogenität verursachten. Bei nicht-linearen Modellen konnte für Obst eine signifikant inverse Beziehung festgestellt werden (p=0,04) (Wang, et al., 2014).

Fang et al. führten eine Metaanalyse von prospektiven Kohortenstudien durch. Dabei wurden 67 Studien mit über sechs Millionen Teilnehmern zum Einfluss verschiedener Ernährungsfaktoren auf das Magenkrebsrisiko. Dabei war der Verzehr von Obst und weißem Gemüse invers mit dem Magenkrebsrisiko assoziiert. Für Obst konnte eine Dosis-Wirkungs-Beziehung mit einer Risikosenkung von 5% pro 100g Mehrverzehr am Tag gefunden werden (Fang, et al., 2015).

Im Gegensatz dazu berichten den Hoed et al. von einer Analyse in der in Ländern mit niedrigen Inzidenzraten kein Einfluss einer Ernährung reich an Obst und Gemüse auf das Magenkrebsrisiko festgestellt werden konnte (den Hoed & Kulpers, 2016).

Mechanismen

Antioxidativ wirkende Vitamine aus Obst und weißem Gemüse könnten das Ausmaß von DNS- und Gewebeschäden durch oxidativen Stress und freie Radikale mindern (Fang, et al., 2015).

Besonders ein hoher Verzehr von Obst und Gemüse wird mit einem niedrigeren Magenkrebsrisiko assoziiert, was auf die Wirkung natürlich vorkommender bioaktiver Inhaltsstoffe auf die Krebszellen zurückzuführen sein könnte. Ein regelmäßiger Verzehr solcher bioaktiver Anteile könnte somit einen suppressiven Effekt auf die Entstehung von Magenkarzinomen haben. Diese Effekte basieren dabei möglicherweise auf eine antioxidative oder anti-karzerogene Wirkung. Dabei werden besonders Antioxidantien in der Forschung Apoptose fördernde Wirkung, sowie Auswirkungen auf die Zelldifferenzierung, DNS-Synthese und die Modulation von Phase I und Phase II Enzymen zugesprochen (Chung, Lim, & Lee, 2013) (Praud, et al., 2015). Praud et al. stellten in einer Untersuchung 2015 fest, dass die Aufnahme nicht-enzymatischer Antioxidantien invers mit dem Magenkrebsrisiko

assoziiert ist. Bis zu 50% der NEAC stammen aus Obst und Gemüse, andere Quellen können zum Beispiel alkoholische Getränke, Öle und Zerealien sein (Praud, et al., 2015).

Folgend soll nochmals auf spezielle Gruppen von Obst, Gemüse und den enthaltenen sekundären Pflanzenstoffen eingegangen werden, die im Zusammenhang mit Magenkrebs in der Forschung besondere Aufmerksamkeit auf sich gezogen haben. Da Vitamine und sekundäre Pflanzenstoffe oftmals in einem weiten Spektrum von Obst und Gemüse enthalten sind und sich daher einzelne Mechanismen zur Krebsprävention in den folgenden Unterkapiteln überschneiden können, werden zwar die Ergebnisse der folgenden Unterkapitel im selben Kapitel diskutiert, jedoch soll das gesamte Spektrum der Auswirkungen von Obst und Gemüse, aber auch einzelner pflanzlicher Inhaltsstoffe am Ende des Kapitel 5.2 nochmals zusammenfassend betrachtet werden.

5.1.1 Aliinhaltiges Gemüse

Alliin ist eine Aminosäure, die schwefelhaltig sowie nicht proteinbildend ist. Sie kommt besonders in Lauchgemüsen wie Knoblauch vor (Turati, Pelucchi, Guercio, La Vecchia, & Galeone, 2015).

Bewertung des WCRF

Schon im World Cancer Report von 2007 wurde alliinhaltiges Gemüse als vermutlich risikosenkend gegenüber dem Magenkrebsrisiko eingestuft. Angeführt wurde dabei eine Metaanalyse, in der ein Verzehr von 50g alliinhaltigem Gemüse am Tag das Risiko um 20-23% senkte. Eine Portion Knoblauch am Tag konnte das Risiko sogar um 59% senken. Allgemein wurde eine inverse Beziehung zwischen der Verzehrmenge und dem Magenkrebsrisiko festgestellt. Die zu Grunde liegenden protektiven Eigenschaften beruhen mutmaßlich auf einer antibiotischen Wirkung gegenüber *Helicobacter pylori* bzw. möglicherweise weiteren Bakterien, die die Magenschleimhaut im Zuge einer Sekundärinfektion schädigen könnten (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 268).

Ergebnisse aus aktuellen Untersuchungen

Unter den neueren Arbeiten führten Turati et al. 2015 eine Metaanalyse zum Zusammenhang von alliinhaltigem Gemüse und dem Risiko für Magenkrebs durch. Sie analysierten dabei 22 Fall-Kontroll-Studien und 4 prospektive Kohortenstudien. Das Gesamtergebnis für alle Arten alliinhaltiger Gemüsesorten ergab ein relatives Risiko von 0,78 (95%CI: 0,67-0,91). In einer Subgruppenanalyse wurden nochmal die Werte für Knoblauch (RR=0,60; 95%CI: 0,47-0,76) und Zwiebel (RR= 0,55; 95%CI: 0,41-0,73) separat betrachtet. Die Ergebnisse der vier Kohorten zeigten mit einem gepoolten relativen Risiko von 1,02 (95%CI: 0,88-1,18) im Gegensatz zu den Fall-Kontroll-Studien keine inverse Beziehung zwischen dem Verzehr alliinhaltigen Gemüses und dem Magenkrebsrisiko (Turati, Pelucchi, Guercio, La Vecchia, & Galeone, 2015).

Auch den Hoed berichtet von einer Metaanalyse, in der der Verzehr von Knoblauch mit einem reduzierten Risiko für Magenkrebs assoziiert ist. Die Odds Ratio betrug hier 0,77 (95%CI: 0,6-1,0). Dabei konnte durch eine höhere Dosierung das Risiko weiter gesenkt werden (OR= 0,49; 95%CI: 0,38-0,62) (den Hoed & Kulpers, 2016).

Es liegen vereinzelt in-vitro-Untersuchungen vor, in denen Knoblauchöl antibiotische Effekte gegen *Helicobacter pylori* zeigte (Fahey, Stephenson, & Wallace, 2015).

Mechanismen

Schon Hübner führte in ihrem Werk zur komplementären Onkologie verschiedene mögliche Mechanismen an, durch die Knoblauch auf die Entstehung und den Fortschritt von Magenkarzinomen Einfluss nehmen könnte. Laborexperimentelle Daten begründeten die Annahme, dass die Schwefelmoleküle die Toxizität von Kanzerogenen herabsetzen könnten. Diese Daten zeigten, wie auch neuere Humanstudien, dass Knoblauch eine antibiotische Wirkung gegen *H. pylori* besitzen könnte. Die enthaltenen Metabolite der Aminosäure Alliin zeigten im Labor zusätzlich antiproliferative, apoptotische und zytotoxische Eigenschaften. Die zu Grunde liegenden molekularen Mechanismen beruhten zum einen auf der Steigerung des Tumornekrosefaktors TNF- α und verschiedenen Interleukinen, sowie der Aktivität von T-Killerzellen. Im Gegensatz dazu hemmt Alliin und seine Metabolite das Enzym Telomerase, welches eine Voraussetzung für die unbegrenzte Zellteilung von Tumorzellen ist (Hübner, Komplementäre Onkologie. Supportive Maßnahmen und evidenzbasierte Empfehlungen., 2008, S. 163-166).

Diskussion

Sowohl die Datenlage zum Zeitpunkt des Krebsreports als auch neuere Arbeiten unterstützen einen möglichen protektiven Effekt von alliinhaltigen Gemüsesorten, wie Knoblauch und Zwiebel auf das Magenkrebsrisiko. Dabei zeigten die Metaanalysen eine Risikosenkung um bis zu 45%. Anzumerken ist dabei jedoch, dass besonders die separate Analyse von vier Kohortenstudien, im Gegensatz zu den Fall-Kontroll-Studien keinen protektiven Effekt zeigen konnte. Problematisch ist besonders bei der Analyse von Verzehrsmustern in Kohortenstudien, dass Messinstrumente wie ein FFQ zu ungenau sind und Verzerrungen durch Over- oder Underreporting auftreten können. Untersuchungen an Krebszellen im Labor und an Mäusen zeigen vielversprechende Ergebnisse besonders in Bezug auf eine *Helicobacter pylori*-Infektion. Dieser Faktor wurde in den Arbeiten als möglicher Störfaktor jedoch nicht beachtet. Der Einfluss von alliinhaltigen Gemüse auf das Magenkrebsrisiko muss also weiterhin in prospektiven Kohortenstudien analysiert werden. Dabei sollte ein besonderes Augenmerk auf die Qualität der Messinstrumente und die Beachtung einer möglichen *Helicobacter pylori*-

Infektion als Störfaktor betrachtet werden. Daraus könnte nachvollzogen werden, ob die protektiven Effekte bei Infizierten möglicherweise deutlicher sind und der protektive Effekt daher besonders mit einer Wirkung auf das Bakterium assoziiert werden kann.

5.1.2 Zitrusfrüchte und Vitamin C

Bewertung des WCRF

Im Report des WCRF von 2007 wurden keine Angaben über einen möglichen Zusammenhang zwischen Zitrusfrüchten oder Vitamin C und dem Risiko für Magenkarzinome gemacht (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 265). Trotzdem gibt es Ergebnisse aus Studien, die diesen Zusammenhang erforscht haben.

Ergebnisse aus aktuellen Untersuchungen

Aus neuen Analysen der EPIC-Kohorte ging hervor, dass zwischen dem Verzehr von Zitrusfrüchten und dem Risiko für Kardiakarzinome eine starke inverse Assoziation besteht (RR= 0,61; 95%CI: 0,38-1,00; p=0,01), es jedoch trotzdem nicht signifikant sei (Gonzalez, et al., 2012).

In ihrem ersten Übersichtsartikel von 2008 zu dem Einfluss von Zitrusfrüchten auf das Magenkrebsrisiko bezifferten Bae et al. die Risikosenkung mit 28%. Da zu dem Zeitpunkt jedoch nur ein Pool von 14 Studien vorlag und die Fehlernatur von Fall-Kontroll-Studien gegebenenfalls hoch ist, wurde der Zusammenhang 2016 erneut analysiert. Zu diesem Zeitpunkt konnten fünf prospektive Kohortenstudien aus den USA, Europa, Niederlanden, China und Japan einbezogen werden. Das Follow-up variierte dabei zwischen 4,5-11 Jahren. Eine mögliche Infektion mit *H. pylori* als Störfaktor wurde jedoch in keiner der Studien beachtet. Insgesamt konnte für Zitrusfrüchte ein statistisch signifikante Risikosenkung um 13% ermittelt werden (RR=0,87; 95%CI: 0,76-0,99). Eine Subgruppenanalyse der verschiedenen Karzinomtypen aus drei der Kohorten ergab, dass keine statistisch signifikante Assoziation zu distalen Karzinomen vorlag. Dagegen zeigte der Konsum von Zitrusfrüchten eine inverse Beziehung zu der Häufigkeit von Kardiakarzinomen (RR=0,67; 95%CI: 0,55-0,81; p=0,002). Nur eine der fünf Studien ließ eine Dosis-Wirkungs-Analyse zu, bei der ein Konsum von 100g am Tag das Risiko für Karzinome der Kardialia um 40% senkte (RR=0,603; 95%CI: 0,439-0,827) (Bae & Kim, 2016). In einer weiteren niederländischen Metaanalyse zeigte der Verzehr von Obst, dabei besonders von Zitrusfrüchten, außer bei der niedrigsten Quartile eine signifikant inverse Beziehung zum Risiko für Magenkarzinome (Olefson & Moss, 2015).

Knasmüller et al. berichten in ihrem Werk über verschiedene Interventionsstudien zum Zusammenhang von Vitamin C und Magenkrebsrisiko. In einer chinesischen Interventionsstudie führte die Gabe von 120mg Vitamin C am Tag über fünf Jahre nicht zu einer sinkenden Inzidenz von Magenkrebs. Auch mit 180mg täglich über einen Zeitraum von drei Jahren konnte keine Schutzwirkung

gezeigt werden. Dagegen gelang es in einer Interventionsstudie in Kolumbien mit einer Gabe von 2g Vitamin C am Tag über sechs Jahre eine signifikante Reduktion im Auftreten von Magendysplasien zu erreichen. Dysplasien bilden eine Vorstufe für Magenkarzinome. Auch in einer Studie aus Japan konnte bei einer Gabe von 500mg Vitamin C am Tag eine Verringerung von Atrophien der Magenschleimhaut beobachtet werden (Knasmüller, Misík, Parzefall, & Wagner, 2014, S. 237-240). In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass auch relativ niedrige Dosen an Vitamin C das Magenkrebsrisiko signifikant senken konnten. Bei einer Gabe von 100mg Vitamin C am Tag betrug das relative Risiko 0,74 (95%CI: 0,69-0,79) (Fang, et al., 2015).

In der Metaanalyse von Fang et al. mit 67 prospektiven Kohortenstudien war Vitamin C der einzige Mikronährstoff, der eine signifikante Relevanz im Zusammenhang mit dem Magenkrebsrisiko zeigte. Das relative Risiko betrug dabei 0,89 (95%CI: 0,85-0,93) (Fang, et al., 2015).

Mechanismen

Zitrusfrüchte zeichnen sich insbesondere durch ihren Vitamin-C-Gehalt aus. Vitamin C könnte neben seiner Rolle als Antioxidans zugleich das Wachstum und die Kolonisation von *Helicobacter pylori* einschränken, indem es die von dem Bakterium geschaffene Lebensumwelt stört. Dabei erleichtert es zum einen die Diffusion von Antibiotika in die Mukosaschicht und zum anderen fängt es kanzerogene Nitrosaminverbindungen bzw. deren Ausgangsstoffe ab (Ahn & Lee, 2015) (Fang, et al., 2015).

Diskussion

Die Datenlage für den Zusammenhang von Zitrusfrüchten und Magenkarzinomen bleibt weiter dünn. Trotzdem konnte aus einer kleinen Zahl von Kohorten eine protektive Wirkung von Zitrusfrüchten nachvollzogen werden. Interessant ist, dass in der Subgruppenanalyse eine signifikante Assoziation zu Karzinomen der Kardia, jedoch nicht zum distalen Typ bestand. Nichtsdestotrotz sollte aus dieser kleinen Menge von Studien kein abschließendes Urteil gefällt werden und in der Zukunft weitere Werte aus Kohorten einbezogen werden. Der positive Einfluss von Zitrusfrüchten könnte auf ihren hohen Vitamin-C-Gehalt zurückzuführen sein.

Die D-A-CH-Referenzwerte empfehlen für Nichtraucher eine Vitamin-C-Aufnahme von 100mg am Tag. Dies entspricht einem Plasmaspiegeln von $\geq 50\mu\text{g}$ bzw. 9mg/L. In Lebenssituationen, die den Plasmaspiegel absenken, wie Rauchen, Schwangerschaft, Diabetes oder Infektionskrankheiten wird eine Steigerung auf 150mg täglich empfohlen. Dabei kann der Bedarf durch regelmäßigen Verzehr von Obst und Gemüse gedeckt werden. Zu bedenken ist dabei, dass Lagerung und Hitze zur Abnahme des Vitamin-C-Gehalts führen (Knasmüller, Misík, Parzefall, & Wagner, 2014, S. 240).

Neben Zitrusfrüchten sind auch verschiedene Gemüse, wie rote Paprika, eine ergiebige Quelle für Vitamin C. Eine Portion von 100g Paprika deckt den Tagesbedarf mit 140mg problemlos. Orangen

dagegen liefern etwa 50mg Vitamin C pro 100g (Soutschek, 2013). Der Vitamin-C-Bedarf ist also eine protektive Einflussgröße, die über eine Vielzahl von Obst und Gemüse einfach und abwechslungsreich durch die tägliche Ernährung bedient werden kann.

5.1.3 Isothiocyanate aus Kreuzblütlergemüse

Isothiocyanate (ITC) sind eine Gruppe von sekundären Pflanzenstoffen, die besonders in Kreuzblütlergemüse, wie Brokkoli, Rosenkohl, Rettich und Steckrüben, vorkommen. Dabei liegen sie im Gemüse zunächst in ihrer inaktiven Form als Sulforaphanglucosinolate vor. Erst durch Beschädigung der Pflanzen, z.B. durch das Kauen und Verdauen, werden die im Gemüse enthaltenen Glucosinolate zu ITC bzw. Sulforaphan hydrolysiert. In dieser Form können sie dann von der Magenschleimhaut aufgenommen werden (Chung, Lim, & Lee, 2013) (Øverby, Zhao, & Chen, 2014) (Fahey, Stephenson, & Wallace, 2015).

Bewertung des WCRF

In der Analyse von 2007 wurde bei der Differenzierung verschiedener Gemüsefamilien, die Gruppe der Kreuzblütlergemüse nicht eigenständig behandelt. Es lag zum dem Zeitpunkt somit keine differenzierte Einschätzung für Kreuzblütlergemüse vor (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 265).

Ergebnisse aus aktuellen Untersuchungen

In-vitro-Studien konnte eine starke und selektiv-antibiotische Wirkung von Sulforaphanen aus Brokkolisprossen auf *Helicobacter pylori* zeigen. Dabei wurde außerdem ein hemmender Effekt auf das Enzym Urease festgestellt (Fahey, Stephenson, & Wallace, 2015).

Tierstudien zeigen eine signifikante Reduktion von Magentumoren bei Mäusen, die mit Sulforaphanen gefüttert wurden (Øverby, Zhao, & Chen, 2014).

Mäuse, die mit *H. pylori* infiziert und auf eine salzreiche Diät gesetzt wurden, zeigten durch Fütterung mit Brokkoli eine verminderte Kolonisation sowie eine reduzierte Expression von TNF- α und IL-1 β in der Magenschleimhaut. Dadurch konnte die Schwere der Entzündungen und durch das Salz bzw. die Bakterien induzierte Atrophien gemindert werden. Auffällig war hierbei, dass die Sulforaphandosis bei Mäusen, denen das Nrf-Gen fehlte, diesen Effekt nicht erzielen konnten. Die Glutathionin-S-Transferase ist beispielsweise ein Nrf-2-abhängiges Enzym (Chung, Lim, & Lee, 2013) (Fahey, Stephenson, & Wallace, 2015).

Epidemiologische Studien zeigen eine inverse Beziehung zwischen dem Verzehr von Kreuzblütlergemüse und dem Krebsrisiko verschiedener Verdauungsorgane (Øverby, Zhao, & Chen, 2014).

Wu et al. führten eine Metaanalyse von 22 Fall-Kontroll- sowie Kohortenstudien zum Zusammenhang des Verzehr von Kreuzblütlergemüse und dem Magenkrebsrisiko durch. Dabei resultierte ein hoher Verzehr von Kreuzblütlergemüse in einer Risikosenkung von 11-22%. Signifikant waren diese Ergebnisse aus qualitativ hochwertigen Studien für Nordamerika, Europa und Asien, sowie für männliche Teilnehmern und bei distalen Adenokarzinomen. Der Zusammenhang zwischen den Verzehrsmengen und dem Magenkrebsrisiko war in den Fall-Kontroll-Studien signifikant stärker als in den Kohortenstudien (Wu, Wang, Han, & Xiang, 2013).

In einer niederländischen Metaanalyse wurde für den Verzehr von Kreuzblütlergemüse ein um 28% gesenktes Risiko für Magenkarzinome ermittelt (95%CI: 0,54-0,95) (Olefson & Moss, 2015).

In einer klinischen placebo-kontrollierten Studie mit 48 mit *H. pylori* infizierten Patienten zeigte die Gabe von Sulforaphanen chemopräventive Effekte. Eine Gruppe aß über acht Wochen täglich 70g Brokkoli, was etwa 420µmol/L Sulforaphanen entspricht. Im Vergleich zur Vergleichsgruppe sanken die Urease-Level und *H. pylori* spezifischen Antigene im Stuhl. Diese wurde als Zeichen für eine abnehmende Kolonisation der Bakterien interpretiert (Chung, Lim, & Lee, 2013).

Fahey et al. berichten in ihrer Arbeit über den Einfluss von verschiedenen Lebensmitteln auf eine *H. pylori*-Infektion von einigen weiteren verschiedene Humanstudien. In einer Pilotstudie mit 9 Teilnehmern konnte durch die Behandlung mit Brokkolisprossen eine Ausrottung von *Helicobacter pylori* in 4 der 9 Patienten erreicht werden. Eine iranische Forschergruppe führte über vier Wochen eine Intervention mit 6g Brokkolisprossen täglich durch. Dies entsprach einer Sulforaphanmenge von 135µmol. Die Autoren berichteten dabei von in ihren Worten substanziellen Effekten. Eine Studie aus Japan zeigte hingegen keine Effekte durch die Gabe von Brokkolisprossen, möglicherweise durch ein mangelhaftes Studiendesign. Ebenso zeigte eine Studie mit fünf Teilnehmern, die eine geringe Menge Brokkoli in Tibetanischem Joghurt verarbeitet bekamen, keine Effekte. Möglicherweise führte die Zubereitung oder die geringe Menge zu einem Wirkungsverlust (Fahey, Stephenson, & Wallace, 2015).

Mechanismen

Isothiocyanate könnten auf verschiedenen, biologisch nachvollziehbaren Wegen auf Krebsfaktoren einwirken. So modulieren sie über die Glutathion-S-Transferase und die NADPH-Cytochrom-Reductase P450 die Phase II Enzyme, während Phase I Enzyme gehemmt werden. Dadurch werden nicht nur mögliche chemische Kanzerogene unschädlich gemacht, sondern die Entstehung von freien Radikalen wird gleichzeitig gemindert. In Folge dessen werden Entzündungsreaktionen, DNS-Schäden und Mutationen gehemmt (Chung, Lim, & Lee, 2013) (Wu, Wang, Han, & Xiang, 2013) (Ørverby, Zhao, & Chen, 2014).

KBG enthält neben den Glucosinolaten weitere bioaktive Komponenten, wie Folate, Vitamin C, Tocopherole und Carotenoide. Außerdem verlangsamen enthaltene wasserlösliche Ballaststoffe

die Stärkeabsorption und haben somit Auswirkungen auf den Insulinspiegel (Wu, Wang, Han, & Xiang, 2013).

Zusätzlich werden ITCs eine antibakterielle Wirkung zugeschrieben, wodurch der krebserregende Einfluss von *H. pylori* und andere Bakterien verringert werden könnte. Interessant ist hierbei besonders die Beobachtung, dass die Urease-Aktivität bei einer *H. pylori*-Infektion gesenkt wird und somit die überlebenswichtige Erhöhung des pH-Werts beeinträchtigt (Chung, Lim, & Lee, 2013). Diese Mechanismen konnten jedoch bislang nur in vitro an Magenkrebszellen nachgewiesen werden (Øverby, Zhao, & Chen, 2014).

Problematisch ist zudem, dass Sulforaphane eine niedrige Bioverfügbarkeit haben und zum Teil erst im Dün- und Dickdarm biologisch aktiv werden (Chung, Lim, & Lee, 2013).

Diskussion

Isothiocyanate und besonders das daraus gewonnene Sulforaphan zeigt in den Studien vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich der Prävention von Magenkarzinomen. Vielerlei Rückschlüsse auf die Mechanismen stammen dabei aus in-vitro-Studien und Tierversuchen. Zwar wird kritisiert, dass Sulforaphane eine zu geringe Bioverfügbarkeit haben, um außerhalb von Laborstudien ihre Wirkung zu entfalten, jedoch lassen die Verzehrsmengen aus ersten erfolgreichen Tier- und Humanstudien auf das Gegenteil hoffen. Obwohl die Metaanalysen von Øverby et al. und Wu et al. einen protektiven Effekt von KBG zeigen, ist an den hier im einzelnen vorgestellten Studien zu erkennen, dass diese oftmals nur eine sehr kleine Teilnehmerzahl und zum Teil undurchdachte Studiendesigns haben. Ziel sollte es daher sein, größere Studien mit vergleichbaren Studiendesigns zu entwickeln bzw. größere Kohorten bezüglich des Zusammenhangs des Verzehrs von Kreuzblütlergemüse und der Magenkrebsinzidenz zu untersuchen.

5.1.4 Lycopine aus Tomaten

Lycopin gehört zu der Gruppe der Carotenoide und ist als bioaktiver Bestandteil der in hohem Maße in Tomaten zu finden ist. Seit den 1970er Jahren werden in verschiedenen epidemiologischen Studien Tomatenprodukte und Lycopin mit einer protektiven Wirkung auf das Magenkrebsrisiko assoziiert, jedoch mit inkonsistenten Ergebnissen (Yang, Yang, Wang, Wang, & Song, 2013).

Bewertung des WCRF

Für die Gesamtheit der Carotenoide wurde in dem Bericht aufgrund limitierter Evidenz keine Stellungnahme zum Zusammenhang mit Magenkarzinomen abgegeben (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 265).

Ergebnisse aus aktuellen Untersuchungen

Yang et al. führten eine Metaanalyse von 21 Studien durch, die den Zusammenhang von Magenkrebs und dem Verzehr von Tomatenprodukten untersuchte. Im Vergleich der Gruppen mit den höchsten und niedrigsten Verzehr ergab sich ein relatives Risiko von 0,73 (95%CI: 0,60-0,90) für die Gruppe mit den höchsten Konsum. Daraus ergab sich eine gepoolte Odds Ratio von 0,88 (95%CI:0,67-1,16) für die Aufnahme von Lycopinen und eine OR von 0,79 (95%CI: 0,59-1,07) für die Serum-Lycopinspiegel. Die beiden letzten Werte waren jedoch nicht signifikant. Zusammenfassend wurde ein um 36% reduzierte Risiko für Magenkarzinome bei einem hohen Verzehr von Tomatenprodukten ermittelt. Jedoch zeigte sich neben weiteren Limitationen eine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den einzelnen Studien. Die risikosenkende Wirkung der Tomatenprodukte könnte ebenso auf den hohen Vitamin C-Gehalt zurückgeführt werden (Yang, Yang, Wang, Wang, & Song, 2013).

In einer weiteren Metaanalyse von Zhou et al. konnten fünf Fall-Kontroll-Studien identifiziert werden, die den Zusammenhang zwischen Lycopin und dem Magenkrebsrisiko untersuchten. Im Vergleich von höchster zu niedrigster Aufnahmemenge konnten Lycopine aus der Ernährung das Risiko für Magenkarzinome nicht signifikant reduzieren (RR=0,88; 95%CI: 0,55-1,41. Dabei war zunächst eine starke Heterogenität zwischen den Studien zu verzeichnen. Nach Exklusion von Ausreißern betrug das relative Risiko 1,08 (95%CI: 0,76-1,54). Insgesamt konnte zwar in den Fall-Kontroll-Studien für α -Carotin und β -Carotin eine signifikante inverse Beziehung zum Magenkrebsrisiko festgestellt werden, dieses Ergebnis konnte jedoch bislang in Kohortenstudien nicht bestätigt werden (Zhou, Wang, Meng, & Zhai, 2016).

Mechanismen

Lycopine könnten durch ihre anti-oxidative Wirkung die Schädigung freier Radikale reduzieren. Epidemiologische Studien konnten diese Hypothese bislang nicht belegen (Yang, Yang, Wang, Wang, & Song, 2013).

Diskussion

Die Studienlage bezüglich der Wirkung von Carotenoiden und in diesem Fall speziell von Lycopin aus Tomaten auf das Magenkrebsrisiko bleibt rar. Besonders aus Kohortenstudien fehlen Daten, die einen Zusammenhang bestätigen können. Wie im Report des WCRF reicht auch zum jetzigen Zeitpunkt die Datenlage nicht aus, um eine Stellungnahme abzugeben. Es sind zukünftig weitere vornehmlich auf Kohortenstudien basierende Untersuchungen notwendig, um eine Aussage treffen zu können.

5.1.5 Flavonoide

Flavonoide sind polyphenolische Verbindungen, die ubiquitär in pflanzlichen Nahrungsmitteln vorkommen und für die Farbgebung sorgen. Es gibt mehrere 1000 verschiedene Flavonoide. Zu den übergeordneten Klassen gehören zum Beispiel die Anthocyanidine, Isoflavonoide und Flavone. Zu der Subklasse der Flavonole gehören unter anderem Quercetin, Luteolin und Kaempferol, welche in der westlichen Ernährung vornehmlich in schwarzem Tee, Nüssen, Zwiebeln, Brokkoli, Bier und Wein, sowie Äpfeln und Salat vorkommen. Art und Menge der enthaltenen Flavonoide ist je nach Lebensmittel sehr unterschiedlich. Je nach Region und Ernährungsgewohnheiten schwankt die tägliche Aufnahmemenge zwischen 20mg und 1g, wobei die durchschnittliche Aufnahmemenge in den westlichen Industrieländern bei etwa 23mg am Tag liegt. Besonders Luteolin und Kaempferol kristallisieren sich dabei als möglicherweise besonders wirksam gegenüber Magentumoren heraus. Die Forschungen der letzten Jahrzehnte deuten darauf hin, dass Flavonole in vitro anti-proliferative sowie pro-apoptotische Effekte auf Krebszellen zeigen. (Sak, 2014) (Xie, Huang, & Su, 2016).

Bewertung des WCRF

Flavonoide wurden in der Bewertung des WCRF von 2007 noch nicht in die Analyse mit einbezogen.

Ergebnisse aus aktuellen Untersuchungen

In einer Metaanalyse von 12 Studien, die sowohl das Risiko für Magen- als auch Speiseröhrenkrebs betrachtete, hatte die Gruppe mit dem höchsten Verzehr von Flavonolen im Vergleich zu der Gruppe mit den niedrigsten Verzehr ein 20% geringeres Risiko für Magenkrebs (95%CI: 0,70-0,91). Eine Subgruppenanalyse ergab dabei eine signifikante Assoziation zu der distalen, jedoch nicht der proximalen Karzinomform. Zudem ergaben sich signifikante Assoziationen zu Magenkrebs bei Frauen, Rauchern und Europäern. Es konnte keine Dosis-Wirkungs-Beziehung nachgewiesen werden (Wu, Wang, Han, & Xiang, 2013).

Die systematische Übersichtsarbeit mit 23 Studien von Woo & Kim konnte keine Assoziation zwischen dem Verzehr von Flavonoiden und einem reduzierten Magenkrebsrisiko zeigen (OR=1,07; 95%CI: 0,70-1,61) (Woo & Kim, Dietary flavonoid intake and risk of stomach and colorectal cancer, 2013).

Obwohl Zell- und Tierversuche die chemopräventive Wirkung von Flavonoiden zeigen, konnte dieser Effekt in epidemiologische Studien bislang nicht konsequent nachgewiesen werden. Mögliche Limitationen bestehen dabei in der geringen Anzahl der Studien, weshalb auch die Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit Vorsicht betrachtet werden sollten. Auch bleibt die Bioverfügbarkeit und der Effekt einzelner Flavonoidgruppen unklar und daher nicht messbar (Wu, Wang, Han, & Xiang, 2013).

Mechanismen

Obwohl die genauen Mechanismen zur Krebsbekämpfung noch nicht abschließend geklärt werden konnten, zeigen Observationsstudien eine Vielzahl von Wirkungsweisen von Flavonoiden über verschiedene Signalwege. Dazu zählen die Minderung von oxidativem Stress, die Verhinderung der Angiogenese, die Inaktivierung von Karzinogenen über Phase II-Enzyme, die Inhibition der Proliferation, die Induktion der Apoptose und schließlich die Unterdrückung der Metastasenbildung (Romano, et al., 2013) (Sak, 2014). Aufgrund der polyphenolischen Struktur können Flavonoide sowohl anti- als auch pro-oxidativ wirken. Die Richtung der Wirkungsweise wird dabei bestimmt von der Dosis, dem Zelltyp, sowie kulturellen Unterschieden. Der Plasmagehalt an Flavonoiden ist jedoch abhängig von der täglichen Aufnahmemenge sowie weiteren Faktoren, sodass eine zytotoxische Aufnahmemenge oral vermutlich nicht zu erreichen ist. Außerdem werden Glykoside als Vorstufe der Flavonoide erst in Dünn- und Dickdarm verdaut und haben dort lokal die höchste Bioverfügbarkeit. Sie gelangen dann über die Leber ins Blut, wobei der Flavonoid-Metabolismus vermutlich von Mensch zu Mensch unterschiedlich ist (Sak, 2014).

Diskussion

Der Einfluss ernährungsphysiologischer Komponenten wie Flavonoiden auf die Gesundheit ist zusammenfassend sehr komplex und die Signalwege sind bis heute nicht vollständig verstanden. Sowohl additive, synergistische als auch antagonistische Vorgänge zwischen verschiedenen in Obst und Gemüse enthaltenen Flavonoiden beeinflussen deren Gesundheitswirkung. Daher muss die genauere Erforschung und das Verstehen der vielzähligen Einflusswege der Flavonoide als Grundlage für einen gezielten Einsatz zur Krebsprävention angestrebt werden (Sak, 2014).

Die Ergebnisse der wenigen Metaanalysen sind uneinheitlich. Aufgrund der geringen und inkonsistenten Datenlage kann keine Aussage über den Zusammenhang von Flavonoiden und dem Risiko für Magenkarzinome getroffen werden.

5.1.6 Resveratrol aus Trauben und Rotwein

Resveratrol ist ein Polyphenol, welches nur in einer begrenzten Anzahl von Pflanzen vorkommt. In größeren Mengen ist es in roten Trauben und Rotwein, aber auch in Erdnüssen, Blaubeeren, Cranberries und Rhabarber zu finden. Resveratrol gehört zu den Phytoalexinen, eine Art von Abwehrmolekülen, die von Pflanzen als Antwort auf Stress produziert werden. Seit 1997 werden die antioxidativen, entzündungshemmenden, sowie antiproliferativen und anti-angiogenetischen Eigenschaften im Zusammenhang mit der Krebsentstehung erforscht (Chung, Lim, & Lee, 2013) (Zulueta, Caretti, Signorelli, & Ghidoni, 2015).

Bewertung des WCRF

Auch zu Resveratrol wurde 2007 keine Analyse durchgeführt.

Ergebnisse aus aktuellen Untersuchungen

In Laborversuchen konnte Resveratrol in verschiedenen Adenokarzinomlinien zum Stillstand des Zellzyklus in der G₀/G₁-Phase führen, indem es Kinase-vermittelte Mechanismen hemmte und die Apoptose einleitete (Chung, Lim, & Lee, 2013).

In Zellen, die mit *H. pylori* infiziert waren, konnte eine Behandlung mit 75µmol/L und 100µmol/L Resveratrol über 4 Stunden die Sekretion von IL-8 signifikant senken. Durch eine Behandlung mit 10-100µmol/L Resveratrol vor der Infektion konnte zudem die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies unterdrückt werden. Durch eine Vorbehandlung mit 100µmol/L über zwei Stunden konnten morphologische Veränderungen der Zelle durch CagA-positive *H. pylori*-Stämme verhindert werden (Zulueta, Caretti, Signorelli, & Ghidoni, 2015).

In jüngeren Studien konnte Resveratrol in Dosen von 25-50µmol/L den Stillstand des Zellzyklus in der G₁-Phase auslösen (Zulueta, Caretti, Signorelli, & Ghidoni, 2015).

Resveratrol konnte bei menschlichen Krebszellen, die in Mäuse eingepflanzt wurden, die Apoptose induzieren. Dies gelang bei unterschiedlichen Dosierungen von 500-1500mg/kg Körpergewicht. Eine signifikante Hemmung des Karzinomwachstums konnte erzielt werden, wenn das Resveratrol in der Nähe des Tumors injiziert wurde. Vermutet wird, dass dabei das anti-apoptotische Gen bcl-2 herunter- und gleichzeitig das Apoptose Gen BAX hochreguliert wird (Chung, Lim, & Lee, 2013) (Zulueta, Caretti, Signorelli, & Ghidoni, 2015).

In einer weiteren Studie an Mäusen zeigten Dosen von 40mg/kg Resveratrol täglich signifikante Hemmungseffekte auf die Krebsentwicklung (Zulueta, Caretti, Signorelli, & Ghidoni, 2015).

Erste Studien mit Menschen zeigten, dass nach einer oralen Gabe von 25 mg Resveratrol, was etwa einem Glas Rotwein entspricht, im Serum und Urin nach 30 Minuten bis zu 10-40nmol/L Glucuronide- und Sulfatverbindungen nachgewiesen werden konnten (Zulueta, Caretti, Signorelli, & Ghidoni, 2015).

Mechanismen

Eine der Hypothesen ist, dass Resveratrol die ATPasen beeinflusst, die normalerweise die Bakterien durch Aufrechterhaltung des Protonengradienten über die Membran vor einem zu sauren pH-Wert schützen sollen (Zulueta, Caretti, Signorelli, & Ghidoni, 2015).

Zusätzlich zu seinen antibakteriellen Eigenschaften zeigen Studien, dass Resveratrol die Zellproliferation in menschlichen Adenokarzinomen hemmen kann. Die zugrundeliegenden Mechanismen bleiben bislang ungeklärt. Da Resveratrol jedoch bereits apoptotische Fähigkeiten zeigen konnte, liegt die Vermutung nahe, dass dies auch eine der Mechanismen gegen Magenkarzinome darstellt.

Dabei identifizierten Studien das Protein p53 als den intrazellulären Regulator, der auf Resveratrol reagiert (Zulueta, Caretti, Signorelli, & Ghidoni, 2015).

Es bestehen Bedenken, dass die in Tierstudien wirksamen Mengen bei Menschen nicht erreicht werden können. Zu der Bioverfügbarkeit von Resveratrol gibt es nur wenig Daten, die zwar von einer Absorptionsrate von bis zu 70% ausgehen, aber die Bioverfügbarkeit mit <1% als sehr schlecht bewerten. Versuche die Bioverfügbarkeit zu erhöhen, basieren in der Regel auf der Erhöhung der oralen Dosis und dem Versuch die Metabolisierung im Gastrointestinaltrakt zu verlangsamen. Praktischerweise scheint die Kombination mit den im Rotwein enthaltenen Polyphenolen die Bioverfügbarkeit zu verbessern. Auch Piperin aus schwarzem Pfeffer und Quercetin aus Obst, Gemüse und Getreide scheint die Metabolisierung zu verlangsamen. Im Gegensatz zu Tierstudien konnten diese Effekte bei Menschen bislang nicht erreicht werden. Ein Ansatz einer Mikro-Resveratrol-Formula zur besseren Absorption wird bereits erforscht. (Zulueta, Caretti, Signorelli, & Ghidoni, 2015).

Sollte es also gelingen, Resveratrol besser verfügbar zu machen, könnte es einen vielversprechenden Ansatz in der Tumorprävention darstellen.

Diskussion

Zwar zeigen Untersuchungen an menschlichen Krebszellen und in Tierversuchen, dass Resveratrol potenziell eine präventive Wirkung auf die Entwicklung von Magenkarzinomen besitzt, jedoch sind die in den Studien verabreichten Dosen durch die Ernährung nicht erreichbar. Wenn ein Glas Rotwein einem Resveratrolgehalt von 25mg entspricht, wären bei einem 70kg schweren Menschen 112 Gläser nötig, um die Wirkung aus der Studie an Mäusen nachzuempfinden bzw. einige Flaschen mehr, um die Dosierungen aus der Untersuchung mit menschlichen Krebszellen (500-1500mg/kg) zu erreichen. Resveratrol scheint daher allein aus Nahrungsquellen keine Rolle in der Primärprävention von Magenkarzinomen zu spielen.

5.1.7 Catechine aus grünem Tee

Bewertung des WCRF

Für Tee wurde aufgrund limitierte Evidenz keine abschließende Aussage getroffen. Grüner Tee oder Catechine wurden dabei nicht von anderen Teesorten differenziert (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 265).

Ergebnisse aus aktuellen Untersuchungen

Eine Studie an Rhesusaffen zeigte eine verminderte Adhäsionsfähigkeit von *H. pylori* durch die Gabe von Grünteeextrakt (Fahey, Stephenson, & Wallace, 2015).

Den Hoed et al. berichten von zwei Untersuchungen zu dem Thema. In der ersten Übersichtsarbeit mit sechs Kohortenstudien konnte lediglich ein limitiert protektiver Effekt auf die Inzidenz bei

Frauen beobachtet werden, die mehr als fünf Tassen grünen Tee täglich tranken. Aus einer zweiten Metaanalyse von Cochrane Studien ergab sich eine moderate bis starke Evidenz, dass der Konsum von grünem Tee keinerlei Einfluss auf die Mortalität bei Magenkrebs habe (den Hoed & Kulpers, 2016).

Auch in einer großen Metaanalyse von Fang et al. konnte keine signifikante Assoziation zwischen dem Verzehr von grünem Tee und des Magenkrebsrisiko gefunden werden (Fang, et al., 2015).

Mechanismen

Grünem Tee werden verschiedene Eigenschaften des Krebschutzes zugeschrieben. Neben den antioxidativen Eigenschaften sollen grüner Tee ebenso pro-oxidative Effekte haben, die als Inhibitor die Signalwege stören und so die Apoptose einleiten können (Knasmüller, Misík, Parzefall, & Wagner, 2014, S. 305-307).

Diskussion

Ältere Fallstudien aus Japan und China zeigten ein um 27% gesenktes Risiko für Magenkarzinome bei einem Konsum von mehr als fünf Tassen grünem Tee täglich. Eine weitere Fallstudie aus Nordostchina beobachtete, dass ein Konsum von mehr als einem halben Kilogramm Grüntee jährlich bei moderater Trinktemperatur die Magenkrebsinzidenz um 39% senkte. Prospektive Kohortenstudien kamen jedoch bislang zu keinen positiven Ergebnissen im Zusammenhang von grünem Tee und dem Magenkrebsrisiko (Knasmüller, Misík, Parzefall, & Wagner, 2014, S. 304-310). Die Daten aus den Untersuchungen von 2012 bis 2017 zeigen ebenfalls inkonsistente Ergebnisse und wenn nur bei einem hohen Verzehr. Erwähnt werden muss hier, dass obwohl die Metaanalysen später als 2011 publiziert wurden, die darin analysierten Studien mitunter älter sind und somit die risikosenkenden Ergebnisse der oben erwähnte Fall-Kontroll-Studien in der Gesamtheit wieder relativieren. Demnach kann keine Aussage über einen Effekt von grünem Tee bzw. Catechinen auf das Magenkrebsrisiko getroffen werden.

5.1.8 Curcumin aus Kurkuma

Bewertung des WCRF

Der WCRF traf aufgrund einer unzureichenden Datenlage weder eine Aussage zu Kurkuma und Curcumin noch zu anderen Gewürzen (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 265).

Ergebnisse aus aktuellen Untersuchungen

In-in-vitro Versuchen mit Magenkrebszellen schützte Curcumin vor der Chemoresistenz der Krebszellen, indem es den Nekrosefaktor NF- κ B und andere anti-apoptotische Gene herunterregulierte. Außerdem reduzierte es die Expression von Rezeptoren für Wachstumsfaktoren in der Epidermis. Zuletzt war eine abnehmende Zellproliferation durch die abnehmende Expression von Cyclinen und der vermehrten Expression p21-aktivierter-Kinasen zu beobachten (Chung, Lim, & Lee, 2013).

In Versuchen an Mäusen konnte die Gabe von Curcumin das Wachstum von Helicobacter pylori reduzieren (Chung, Lim, & Lee, 2013).

Curcumin zeigt in diesen ersten Untersuchungen somit eine potenziell hemmende Wirkung auf die Entwicklung von Krebszellen durch eine Infektion mit H. pylori oder andere promovierende Faktoren (Chung, Lim, & Lee, 2013).

Knasmüller et al. berichten von Interventionsstudien mit einer weniger als zehn Patienten, die bereits Metaplasien im Magen aufwiesen, dass eine Gabe von 1000-12.000mg/d den Zustand vereinzelt verbessern konnte. Ein Esslöffel Kurkuma entspricht etwa 180mg Curcumin (Knasmüller, Misík, Parzefall, & Wagner, 2014, S. 325-328).

Mechanismen

Curcumin soll neben seiner anti-oxidativen Wirkung weitere Wirkungen auf das Tumorwachstum haben. So soll es die Transkription von Genen zu Synthese entzündungsfördernder Proteine haben. Außerdem soll es die Aktivierung von Kanzerogenen durch Phase-I-Enzyme verhindern und die Aktivität von Phase II-Enzymen steigern können. Zuletzt soll es das Karzinomwachstum hemmen können, indem es die Zellteilung stoppt, die Synthese des Protein p53 und somit die Apoptose fördert (Knasmüller, Misík, Parzefall, & Wagner, 2014, S. 326)

Diskussion

Wie bei Resveratrol, zeigt auch Curcumin in in vitro Versuchen positive Ergebnisse und die molekularen Wirkmechanismen erscheinen logisch und vielversprechend. Jedoch ist auch hier das entscheidende Problem, dass die in Studien wirksamen Dosierungen allein durch die Ernährung keinesfalls zu erreichen sind.

5.1.9 Abschließende Diskussion zu Obst, Gemüse und pflanzlichen Inhaltsstoffen

Der Einzug des Kühlschranks in die Haushalte ermöglichte den ganzjährigen Verzehr von frischem Obst und Gemüse und reduzierte den Konsum von eingelegtem Obst und Gemüse, sowie vermutlich den Verzehr bereits verschimmelter Lebensmittel (Cover & Peek, 2013) (Robert Koch-Institut, Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, 2016).

Ein möglicher schützender Effekt eines hohen Verzehrs von Obst und Gemüse geht von den chemopräventiven Eigenschaften enthaltener Vitamine und sekundärer Pflanzenstoffe aus. Die Ergebnisse aus diesem Kapitel lassen vermuten, dass besonders alliinhaltige Gemüse und Kreuzblütlergemüse, also Lauchgemüse, Brokkoli etc., einen kleinen Beitrag zum Schutz vor *Helicobacter pylori* assoziierten Krebsfaktoren und anderen kanzerogenen Einflüssen leisten könnten. Die Wirkung konnte in vielen Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien gezeigt werden und verschiedene Tier- und Experimentalstudien zeigen eine Wirkung auch bei täglich verzehrbaren Mengen. Nichtsdestotrotz müssen weitere Untersuchungen über die nächsten Jahre diesen Einfluss weiterhin bestätigen. Welchen Einfluss Zitrusfrüchte insbesondere bei der Prävention von Kardiakarzinomen haben, muss ebenfalls weiterhin genau untersucht werden. Erste Ergebnisse lassen jedoch vermuten, dass der hohe Vitamin-C-Gehalt Zitrusfrüchte zu einer guten Quelle für Antioxidantien macht, die die kanzerogene Wirkung von freien Radikalen senken können. Im Gegensatz dazu zeigte die Studienlagen, dass Resveratrol und Cucurmin trotz ihrer protektiven Wirkmechanismen *in vitro* nicht geeignet sind, nur über die Ernährung einen Schutz gegenüber Magenkarzinomen zu bieten, da die in Versuchen wirksamen Dosierungen ohne spezielle Präparate nicht zu erreichen sind.

Für Flavonoide, Lycopene und Catechine aus grünem Tee kann aufgrund limitierter Evidenz keine abschließende Aussage getroffen werden. Nichtsdestotrotz erscheinen die molekularen Wirkmechanismen von Flavonoiden auf die Krebszellen logisch. Die Komplexität dieser Gruppe von sekundären Pflanzenstoffe macht jedoch zunächst eine weitere intensive Forschung notwendig.

Die DGE empfiehlt nach dem Prinzip „5 am Tag“ den Verzehr von zwei Portionen Obst und drei Portionen Gemüse täglich. Dabei sollten nach Möglichkeit 400g Gemüse, sowie 250g Obst und 30g Ballaststoffe gegessen werden. Diese Mengen erreichen jedoch nur ca. 15,1 % der Frauen und lediglich 7,0% der Männer in Deutschland (Robert Koch-Institut, Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, 2016). Der Pro-Kopf-Verzehr von Obst lag in den Jahren 2013/14 bei 63,9 kg im Jahr. Damit ist der Verzehr in den letzten zehn Jahren von 78,6kg stetig gesunken (BMEL, Pro-Kopf-Konsum von Obst in Deutschland in den Wirtschaftsjahren 2004/2005 bis 2014/2015 (in Kilogramm), 2017). Äpfel und Bananen sind dabei die Lieblingsobstsorten der Deutschen (BMEL, Pro-Kopf-Konsum von Obst in Deutschland nach Art in den Jahren 2012/13 bis 2014/15 (in

Kilogramm) , 2017). Im gleichen Zeitraum betrug der jährliche Verzehr von Gemüse 93,6 kg pro Kopf und blieb damit über die letzten zehn Jahre nahezu unverändert (BMEL, Pro-Kopf-Konsum von Gemüse in Deutschland in den Jahren 1950/51 bis 2014/15 (in Kilogramm), 2017). Dabei aßen die Deutschen pro Kopf knapp 25kg Tomaten und jeweils etwa 8 kg Wurzelgemüse und Zwiebelgemüse (BMEL, Pro-Kopf-Konsum von Gemüse in Deutschland nach Art im Jahr 2013/14 und 2014/15 (in Kilogramm), 2017).

Entgegen früheren Schätzungen, dass ein hoher Verzehr von Obst und Gemüse das Magenkrebsrisiko um bis zu 20% senken könnte, berichten aktuelle Ergebnisse der europäischen EPIC-Kohorte, dass ein Mehrverzehr von 150g täglich das Krebsrisiko nur um 2-3% senken könne (Robert Koch-Institut, Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, 2016). Dennoch scheint ein hoher Verzehr an Obst und Gemüse durch seinen Gehalt an vielerlei Vitaminen und Mineralstoffen sowie Ballaststoffen einen wichtigen Beitrag zum allgemeinen Erhalt der Magengesundheit und somit auch der Prävention von Magenkarzinomen zu haben. Daher ist weiterhin zu einem Verzehr von mindestens fünf Portionen Obst und Gemüse am Tag zu raten. Die Grenze nach oben bleibt dabei offen, wobei es hinsichtlich der Primärprävention von Magenkrebs es sogar vorteilhaft sein könnte, Obst und Gemüse (Kartoffeln inbegriffen) anstelle von Getreide und stärkehaltigen Beilagen als Fundament der täglichen Ernährung zu implementieren. In Bezug auf die Studienergebnisse ist es außerdem sehr erfreulich, dass die Deutschen eine Vorliebe für Tomaten und Zwiebelgemüse haben, die ausgezeichnete Quellen für unter anderem Lycopin bzw. Alliin sind.

5.2 Soja und Hülsenfrüchte

Bewertung durch den WCRF

Im Bericht des WCRF zeigten alle einbezogenen Kohortenstudien und eine Mehrzahl der Fall-Kontroll-Studien ein sinkendes Magenkrebsrisiko mit steigendem Verzehr von Leguminosen. Eine Metaanalyse der Kohortenstudien produzierte dabei eine nicht-signifikante inverse Relation, während die Metaanalyse der Fall-Kontroll-Studien eine signifikante Evidenz hervorbrachte (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 268).

Ergebnisse aus aktuellen Untersuchungen

Die Suche neuer Studienergebnisse seit 2012 für Leguminosen bzw. speziell Soja stellte sich als wenig ergiebig heraus. Allein eine Metaanalyse von Woo et al. berichtete von einer inversen Beziehung zwischen dem Verzehr von Sojaprodukten und dem Magenkrebsrisiko in der koreanischen Bevölkerung. Dabei wurden verschiedene Sojaprodukte unterschieden. Für die Sojabohne wurde eine

OR von 0,32 (95%CI: 0,25-0,40) ermittelt, während die Sojaquark und Sojamilch eine OR von 0,56 bzw. 0,67 aufwiesen (95% CI: 0,45-0,71 bzw. 0,46-0,98) (Woo, et al., 2014).

Mechanismen

Besonders Soja enthält aus der Familie der Leguminosen einen hohen Gehalt von Isoflavonen, die im Laborexperimenten krebshemmende Eigenschaften zeigen konnten (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 268).

Diskussion

Auch für die Leguminosen liegen kaum neue Studien zur Bewertung des Zusammenhangs mit Magenkarzinomen vor. Zwar berichtet eine Studie ebenso wie der WCRF über eine inverse Beziehung von besonders Sojaprodukten und Magenkrebs, jedoch beruhen diese Daten ausschließlich auf der koreanischen Population. Demnach sollten keine globalen Rückschlüsse gezogen werden bis weitere Daten aus prospektiven Kohortenstudien verschiedener Kontinente und Metaanalysen einer größeren Anzahl von Fall-Kontroll- und Kohortenstudien vorliegen. Die im Report des WCRF berichtete limitierte Evidenz konnte nicht erweitert bzw. verbessert werden. Die Annahme, dass der Verzehr von Leguminosen einen präventiven Effekt auf das Magenkrebsrisiko haben könnte, besteht weiterhin nur unter Vorbehalt auf Basis laborexperimenteller Daten.

5.3 Ballaststoffe

Bewertung des WCRF

In dem Report von 2007 konnte der WCRF keinen ausreichenden Zusammenhang zwischen der Aufnahmemenge von Ballaststoffen und dem Risiko für Magenkarzinome feststellen (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 265).

Ergebnisse aus aktuellen Untersuchungen

Inzwischen sind jedoch eine kleine Zahl von Studien veröffentlicht worden, die dieser Aussage widersprechen würden. So kam eine Untersuchung mit Daten aus der prospektiven EPIC-Kohorte zu dem Ergebnis, dass es keinen signifikanten Zusammenhang für die Gesamtaufnahme von Ballaststoffen und dem Magenkrebsrisiko gebe ($n=312$; $p=0,82$). Die Subgruppenanalyse hat jedoch ergeben, dass Ballaststoffe aus Zerealien eine signifikant inverse Assoziation zum Magenkrebsrisiko aufweisen konnten. Das relative Risiko im Vergleich der Gruppen mit der höchsten und der niedrigsten Aufnahmemenge betrug 0,69 (95%CI: 0,48-0,99; $p=0,01$) (Bradbury, Appleby, & Key, 2014).

Eine Metaanalyse von Zhang et al. von 2013 untersuchte die Ergebnisse von 21 Studien mit insgesamt 580.064 Teilnehmern. Das relative Risiko der Gruppe mit dem höchsten Verzehr von Ballaststoffen im Vergleich zur Gruppe mit der niedrigsten Verzehrmenge betrug 0,58 (95%CI: 0,49-0,67;

$p < 0,001$) Dabei ergab eine zusätzliche Analyse der Dosis-Wirkungs-Beziehung, dass mit einem Mehrverzehr von 10g Ballaststoffen täglich das Risiko um bis zu 44% reduziert werden kann. Sowohl Empfindlichkeitsanalysen als auch die Analyse auf Störfaktoren produzierten vergleichbare Ergebnisse. Nichtsdestotrotz weisen die Autoren trotz konsistenter Ergebnisse auf eine Heterogenität der Ausgangsstudien hin (Zhang, Xu, Ma, Yang, & Liu, 2013).

Mechanismen

Der mögliche Einfluss von Ballaststoffen auf das Risiko für Magenkarzinomen beruht dabei auf verschiedenen Mechanismen.

Zunächst ist der positive Einfluss von Ballaststoffen auf die Vermeidung von Übergewicht und Diabetes Typ II zu nennen, die beide potenzielle Risikofaktoren für Magenkrebs darstellen (Vergleich 4.2). Der hohe Sättigungseffekt von Ballaststoffen kann dabei eine insgesamt niedrigere Nahrungsaufnahme unterstützen, sowie besonders die Aufnahme von Glukose senken. Beide Faktoren münden in einer geringeren Insulinausschüttung und somit in der Reduktion von Adipositas, Diabetes Typ II und der Entstehung einer Insulinresistenz, die wie bereits angesprochen zu Proliferation von Krebszellen beitragen kann (Knasmüller, Misik, Parzefall, & Wagner, 2014, S. 267).

Es wird gemutmaßt, dass Ballaststoffe potenziell kanzerogene Nitrite neutralisieren können und somit die endogene Synthese von Nitrosaminverbindungen reduzieren kann (den Hoed & Kulpers, 2016).

Diskussion

Die Ergebnisse aus der prospektiven Kohortenstudie und der Metaanalyse klingen im ersten Moment sehr vielversprechend, postulieren sie doch beide einen signifikanten Effekt von Ballaststoffen auf das Magenkrebsrisiko. Hervorzuheben ist dabei, dass in der EPIC-Studie dieser Effekt nur bei Ballaststoffen aus Zerealien gezeigt werden konnte.

Zerealien haben je nach Sorte und Herstellungsprozess einen allgemein höheren Ballaststoffgehalt als frisches Obst und Gemüse, mit einem hohen Anteil an wasserunlöslichen Ballaststoffen. Diese wasserunlöslichen Ballaststoffe quellen im Magen auf und sorgen somit für ein höheres Nahrungsvolumen, ein stärkeres Sättigungsgefühl und eine längere Magenverweildauer. Alle diese Faktoren können die Erreichung eines BMI im Normalbereich unterstützen und somit dem Risikofaktor Übergewicht und Insulinresistenz vorbeugen. Die DGE empfiehlt dabei eine tägliche Verzehrmenge von 30g Ballaststoffen, wobei laut der Nationalen Verzehrstudie II 68% der Männer und 75% der Frauen dieses Ziel nicht erreichen (Schulze-Lohmann, 2012). Die Ergebnisse der EPIC-Studie haben also physiologisch einen logischen Hintergrund. Die Hintergründe für die Annahme, dass Ballaststoffe Nitrite neutralisieren könnten, bleiben jedoch auch vom Autor ungeklärt. Aufgrund der Heterogenität bisheriger Studienergebnisse schätzte der WCRF die Evidenz für Ballaststoffe als protektiven

Faktor als unzureichend ein. Zu der Einschätzung, dass die Datenlage widersprüchlich sein, es jedoch vielversprechende Einzelstudien gebe und der potenzielle Einfluss von Ballaststoffen auf das Magenkrebsrisiko auf nachvollziehbaren Mechanismen beruhe, kamen auch Knasmüller et al. sowie die Deutsche Krebsgesellschaft in ihrem Leitlinienprogramm von 2012. Letztere betonte dabei die protektive Wirkung insbesondere für Karzinome der Kardia (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, & AWMF, 2012) (Knasmüller, Misík, Parzefall, & Wagner, 2014, S. 262-273). Neuere Ergebnisse besonders aus der prospektiven EPIC-Kohorte mit über 500.000 Studienobjekten, liefern vermehrt vielversprechende Evidenz für den inversen Zusammenhang von Ballaststoffen und Magenkarzinomen. Weitere Ergebnisse aus Metaanalyse und prospektiven Kohortenstudien, sowie die genauere Erforschung der Auswirkungen von Ballaststoffen auf die Absorption potenzieller Kanzerogene im Magen sind jedoch erforderlich, um diese Aussage zu bestätigen.

5.4 Sauermilchprodukte und Mikrobiota

In der Forschung gehen die Überlegungen immer mehr in die Richtung, dass die Aufrechterhaltung der bakteriellen Homöostase essentiell für die Magengesundheit sei (Nardone & Compare, 2015). Diese Homöostase der Mikrobiota erwächst dabei aus dem ökologischen Zusammenleben von kommensalen, symbiotischen und pathogenen Mikroorganismen im menschlichen Körper (Nair, Chouhan, Gupta, & Chattopadhyay, 2016). Neben der Art und Anzahl der Bakterien selbst, haben ebenso der pH-Wert, die Peristaltik sowie die Mukosaschicht Einfluss darauf, welche Bakterien sich im Magen ansiedeln können. Dabei ist die Definition einer gesunden Magenflora bis heute nicht abgeschlossen. Interessanterweise falsifizierte die Entdeckung von *Helicobacter pylori* das bis dahin bestehende Dogma, dass der Magen eine sterile Umgebung sei. Analysen gesunder Personen zeigten bisher eine Varianz von 5 bis 7 dominanten Bakterienstämmen und 133 bis 300 Phylotypen, wobei Menschen aus verschiedenen Populationen vergleichsweise ähnliche Mikrofloren besaßen (Nardone & Compare, 2015). Die Diversität der Bakterienstämme verändert sich ungehindert dessen zeitlebens, je nach Alter, Gesundheitszustand, abhängig von geografischen sowie Umweltfaktoren und nicht zuletzt durch die Ernährung. Es gibt Schätzungen, dass lediglich 12% des individuellen Mikrobioms von den Genen abhängig sind, dagegen bis zu 57% von der Ernährung. Die Bakterien agieren untereinander und mit dem menschlichen Wirt durch die Produktion verschiedenster Metabolite und der Substratfermentation, was auch den großen Einfluss der Ernährung erklärt (Vergleich Abb. 9) (Tan & O'Toole, 2015).

Bislang ist bekannt, dass eine Langzeiteinnahme von Protonenpumpenhemmern und H₂-Antagonisten sowie eine atrophische Gastritis die Zusammensetzung der Magenflora beeinflussen. So reduziert eine Einnahme von Protonenpumpenhemmern über zwei Wochen die Magensäuresekretion um bis zu 75% und ermöglicht damit einem größeren Spektrum von Bakterien das Überleben in diesem sonst lebensfeindlichen Raum. Dieser Effekt wird auch durch eine Langzeitinfektion mit *H. pylori* ausgelöst, die durch die Produktion von Ammoniak den pH-Wert ihrer Umgebung erhöht. Außerdem verlangsamt *H. pylori* die Motilität des Magens, um sich so eine Nische zum Überleben zu schaffen. Ein bakterielles Überwachstum ist ab einem pH-Wert über 3,8 zu verzeichnen. Der Einsatz von Antibiotika reduziert vor allen Dingen die Zahl der Lactobazillen und fördert im Gegenzug das Wachstum von Hefen (Nardone & Compare, 2015).

Die Beziehung zwischen *H. pylori* und der Magenflora bleibt trotzdem kontrovers, da eine Zahl von Studien keine Veränderungen der Mikrobiota durch eine Infektion mit *H. pylori* finden konnten (Nardone & Compare, 2015). So hatte in einer Untersuchung an Mäusen eine Infektion keinen Einfluss auf die Gesamtzusammensetzung der Mikrobiota des Magens (Haley & Gaddy, 2016).

Sauermilchprodukte sind natürlich reich an Bakterien, die im menschlichen Wirt probiotisch wirken können (Nair, Chouhan, Gupta, & Chattopadhyay, 2016).

Probiotika könnten Überlegungen nach als Konkurrenzflora zu pathogenen Keimen dienen, sowie die Muzinsekretion steigern und somit die Epithelzellen und die Magengesundheit stärken. Laut Definition der WHO handelt es sich bei Probiotika um lebende Mikroorganismen, die, wenn in adäquaten Mengen vorhanden, eine positive Wirkung auf die Gesundheit des Wirts haben. Viele Probiotika bestehen aus einer Mischung verschiedener milchsäureproduzierender Bakterien, die im sauren Medium des Magens florieren können (Fahey, Stephenson, & Wallace, 2015).

Bewertung des WCRF

In seinem Bericht von 2007 traf der WCRF aufgrund limitierter Daten keine Aussage über den Einfluss von Milch und Milchprodukten auf das Magenkrebsrisiko. Sauermilchprodukte wurden nicht differenziert betrachtet (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 265).

Ergebnisse aus aktuellen Untersuchungen

Das Forscherteam um Haley fassen in ihrer Arbeit verschiedene Studien über den Einfluss von *H. pylori* auf die individuelle Zusammensetzung der Magenflora zusammen. Ein Studie von Mong et al. zeigte, dass eine Infektion sowohl die Zahl als auch das lokale Vorkommen der indigenen Magenflora veränderte, was zu einer starken Gastritis führte. Dabei waren eine besonders starke Abnahme von Milchsäurebakterien und eine Zunahme von Bacteroiden nach 12 Wochen zu verzeichnen. In anderen Humanstudien führte eine Infektion zur einer höheren Zahl von Proteobakterien,

Spirochäten und Acidobakterien. In einer Studie von Aebischer et al. an infizierten Tieren war zu beobachten, dass sich Bakterien des Darms im Magen ansiedelten. Es wird jedoch auch von Studienergebnissen berichtet, die vermuten, dass einzelne im Magen residierende Stämme, wie die Milchsäurebakterien, das Wachstum von *Helicobacter pylori* eindämmen können (Haley & Gaddy, 2016).

Guo et al. kamen bei einer Metaanalyse von Kohortenstudien zu dem Ergebnis, dass der Konsum von Milchprodukten im Vergleich vom höchsten zum niedrigsten Konsum das Risiko für Magenkrebs um 24% senkte (95%CI: 0,64-0,91). Ergebnisse aus Fall-Kontroll-Studien konnten diesen Zusammenhang jedoch nicht zeigen. Auch war diese inverse Beziehung zwar in den Populationen aus Europa und den USA (RR= 0,73 bzw. 0,78), jedoch nicht in Asien nachzuvollziehen. Dabei konnte der reine Konsum von Milch nicht mit dem Magenkrebsrisiko assoziiert werden (Guo, Shan, & Chen, 2015).

In vitro konnten verschiedene Stämme von Milchsäurebakterien das Wachstum von *H. pylori* hemmen, indem die produzierte Milchsäure die Aktivität des Enzyms Urease senkte (Nair, Chouhan, Gupta, & Chattopadhyay, 2016).

Auch in Mäusen konnte die Ausbreitung vom *H. pylori*-Stamm SS₁ signifikant gesenkt werden, indem sie mit einer kommerziellen Mischung von Lebendprobiotika behandelt wurden (Nair, Chouhan, Gupta, & Chattopadhyay, 2016).

Speziell für das fermentierte Milchprodukt Kefir zeigte eine Studie anti-proliferatorische und apoptotische Effekte von Tibetanischem Kefir auf Magenkrebszellen. Die Ergebnisse wiesen dabei eine Dosisabhängigkeit für die anti-proliferatorische Wirkung ab einer Dosis von 8mg/mL auf (Rafie, Golpour Hamedani, Ghiasvand, & Miraghajani, 2015).

Fahey et al. berichten in ihrer Übersichtsarbeit von einer Vielzahl von Untersuchungen, die den Einfluss von fermentierten Milchprodukten speziell auf die Behandlung einer *Helicobacter pylori*-Infektion untersuchten. Kuhmilch und fermentierte Milchprodukte konnten hier in vitro eine Wirkung gegen *Helicobacter pylori* zeigen. Dabei enthalten Kuh- und Muttermilch Lactoferrin, welches Eisen bindet und somit den Zugang für das Bakterium zu freiem Eisen erschweren könnte (Fahey, Stephenson, & Wallace, 2015). In einer Studie an Mäusen konnte durch die orale Gabe von Lactoferrin eine signifikante Milderung von *H. pylori* induzierter Gastritis erzielt werden. Zudem zeigten verschiedene Stämme von Lactobazillen in Untersuchungen sowohl mit Tieren als auch Menschen eine Wirkung gegen *Helicobacter pylori*. Zusätzlich wurden hierbei entzündungshemmende und immunstimulierende Eigenschaften beobachtet. Eine Metaanalyse schlussfolgerte, dass die Supplementation mit Lactobazillen den Ausrottungserfolg einer *H. pylori* Infektion bei einer Ersttherapie erhöhen könnte. Beispielsweise zeigte Metaanalyse von 33 Studien einen stärkeren Ausrottungseffekt von *Helicobacter pylori* bei gleichzeitiger Gabe von Probiotika im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Eine weitere Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass die Bekämpfung einer Infektion mit *Helicobacter pylori* durch den Verzehr von fermentierten Milchprodukten um 5-15% effektiver sei (Fahey, Stephenson, & Wallace, 2015).

Auch Nair et al. führen in ihrer Übersichtsarbeit eine Vielzahl von Studien an, in denen der Verzehr von Sauermilchprodukten Einfluss auf die Kolonisation von *Helicobacter pylori* nehmen konnte. Demnach hatte der Verzehr von einer Portion Joghurt pro Woche in einer mexikanischen Population einen protektiven Effekt gegenüber einer Infektion mit *H. pylori*. Eine Metaanalyse von RCTs ergab eine Verbesserung der Ausrottungsrate von *H. pylori* um etwa 10%, wenn zusätzlich zur Therapie Probiotika aus fermentierten Milchprodukten gegeben wurden. Auch in einer Untersuchung aus 2012 führte eine vierwöchige Behandlung mit Joghurt zu einer höheren Effizienz der Dreifachtherapie. Eine weitere Studie aus 2012 stellte fest, dass infizierte Kinder eine geringere Anzahl von Bifidobakterien hatten als ihre gesunden Altersgenossen. Der Verzehr von Joghurt mit Probiotika konnte die Anzahl wieder erhöhen und gleichzeitig die Ausbreitung der Infektion und die IL-6-Werte senken. In einer chinesischen Studie zeigten besonders die aus fermentierten Lebensmitteln isolierten Stämme *L. plantarum* und *L. gasseri* Effekte gegen *Helicobacter pylori* (Nair, Chouhan, Gupta, & Chattopadhyay, 2016).

Mechanismen

Obwohl bislang nicht vollständig nachgewiesen, besteht die Vermutung, dass der durch *H. pylori* verursachte höhere pH-Wert im Magen, die Ansiedlung fremder Bakterien fördere. Diese Bakterien könnten dann durch die Steigerung der N-Nitrosaminsynthese oder der Produktion von Stickoxiden das Risiko für Entzündungen der Magenschleimhaut und Magenkarzinome erhöhen (Haley & Gaddy, 2016).

Obwohl die Hintergründe der Wirkungsweise auf Magenkrebszellen bislang nicht ausreichend erklärt werden konnten, werden verschiedene Hypothesen diskutiert. Zunächst könnten die speziell in Kefir enthaltenen biologisch-aktiven Peptide die Apoptose von Krebszellen fördern, indem intrazelluläre reaktive Sauerstoffspezies produziert werden. Die kationische Natur dieser Peptide ermöglicht, dass die negativ-geladenen Krebszellen, nicht jedoch die gesunden Zellen, zur Apoptose verleitet werden. Zweitens könnte die Polysaccharide im Kefir eine Vielzahl von Makrophagen hervorbringen, die dann die Krebszellen phagozytieren. Zusätzlich könnte Kefir die Cytokinproduktion hemmen und somit die Proliferation senken. Weiterhin enthält Kefir einzigartige Sphingomyeline, eine Gruppe der Phospholipide, die die Sekretion des anti-proliferatorisch wirkenden Cytokins Interferon-beta steigert. Abschließend kann der Verzehr von Kefir möglicherweise DNS-Schäden und anderen kanzerogenen Prozessen vorbeugen, indem es detoxifizierende Enzyme wie Superoxid-Dismutase oder Katalase stimuliert (Rafie, Golpour Hamedani, Ghiasvand, & Miraghajani, 2015).

Auf den positiven Einfluss von Sauermilchprodukten im Gegensatz zu anderen fermentierten Lebensmitteln deuten erneut die bereits genannten globalen Unterschiede in der Inzidenz von *H. pylori* bzw. der Prävalenz von Magenkarzinomen hin. So basiert die afrikanische Ernährung traditionell auf Milch, Bohnen, Getreide und Wurzeln, ist also reich an Milchsäurebakterien. Dagegen basiert die Ernährung im Hochrisikoland Japan auf Reis, Soja und Fisch, bei deren Fermentation eine Vielzahl von Bakterien und Pilzen entsteht. Die Zusammensetzung und die Wirkung traditionell konsumierter fermentierter Lebensmittel ist jedoch nicht ausreichend untersucht, um eine klare Aussage zu treffen, ob sie an den Unterschieden in der der Prävalenz von Magenkrebs beteiligt sind (Nair, Chouhan, Gupta, & Chattopadhyay, 2016).

Diskussion

Die Aufrechterhaltung der Homöostase der Mikroflora als Ausgangspunkt der Magengesundheit ist ein interessantes Konzept. Wird dieses Gleichgewicht durch Medikamente, Ernährungseinflüsse oder die Infektion mit externen Mikroorganismen gestört, kommt es zu Veränderungen in der Lebensumwelt und möglicherweise zu Schädigungen der Magenschleimhaut. Nur bestimmte Bakterien, wie Milchsäurebakterien, sind auf die natürlichen Lebensbedingungen im Magen angepasst. Eindringende Bakterien, wie *Helicobacter pylori*, müssen zunächst die Lebensumwelt verändern und das Gleichgewicht stören, um wachsen zu können. Aus dieser Sicht macht es Sinn, wenn Milchsäurebakterien und *Helicobacter pylori* im Magen konkurrieren. Das Überleben des Einen bedeutet das Aussterben des Anderen. Diese Beziehung konnte in verschiedenen Studien bereits nachvollzogen werden. Eine fortschreitende Infektion mit *H. pylori* führte zur Reduzierung der Milchsäurebakterienzahl und vice versa. Auch die Fehlbesiedlung durch andere Mikroorganismen konnte so eingedämmt werden. Fermentierte Milchprodukte sind eine ausgezeichnete und einfach verfügbare Quelle für Milchsäurebakterien. Diese könnten im Magen die Kolonisation von *H. pylori* als einer der größten Risikofaktoren für die Entwicklung einer chronischen Gastritis und schließlich Magenkrebs hemmen oder die Ausrottung mithilfe von Antibiotika unterstützen. Des Weiteren könnten fermentierte Milchprodukte, hier am Beispiel Kefir, direkte Wirkung auf Krebszellen zeigen. Diese Hypothesen müssen jedoch zukünftig auch in Humanstudien nachvollzogen werden. Der Einfluss der natürlichen Magenflora auf die Magengesundheit und dessen Präventionspotenzial für Magenkarzinome sollte weiterhin intensiv erforscht werden. Interessant wären in diesem Zusammenhang auch weitere Ergebnisse auf prospektiven Kohortenstudien, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Verzehr fermentierter Lebensmittel und der Magenkrebsinzidenz gibt.

5.5 Omega-3-Fettsäuren

Essentielle Omega-3-Fettsäuren wie Eicosapentaensäure (EPA), Docohexaensäure (DHA) werden im menschlichen Körper aus anderen omega-3-Vorstufen synthetisiert. Verschiedene Studien sprechen omega-3-Fettsäuren anti-oxidative und entzündungshemmende Eigenschaften zu, die bislang vor allen Dingen im Zusammenhang mit chronischen und kardiovaskulären Erkrankungen als protektiv eingestuft wurden (Park, et al., 2015).

Bewertung des WCRF

Der WCRF trifft in seinem Bericht aufgrund einer limitierten Studienlage keine Aussage über den Einfluss von omega-3-reichen Lebensmitteln oder der Fettkomposition auf das Magenkrebsrisiko (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 265).

Ergebnisse aus aktuellen Untersuchungen

Park et al. präsentieren in ihrer Arbeit ein weites Spektrum von Studien. Eine der Studien untersuchte die Wirkung von omega-3-Fettsäuren sowohl in vitro als auch an Mäusen. In beiden Untersuchungen konnte DHA das Wachstum von *Helicobacter pylori* hemmen. Es wird dabei vermutet, dass die Zellmembran durch die omega-3-Fettsäuren so verändert werden, dass es zur Lyse der Bakterien kommt. In vitro konnten omega-3-Fettsäuren die Migration von Magenkrebszellen hemmen (Park, et al., 2015).

In einer weiteren Studie an Ratten konnte die Gabe von mehrfach-ungesättigten Fettsäuren die Schwere der Gastritis mildern, indem unter anderem Gastrin und Stickoxide vermindert und der Glutathion-Gehalt in der Mukosa normalisiert wurde. Weiterhin konnten omega-3-Fettsäuren das Tumorwachstum im Magen von Mäusen verlangsamen (Park, et al., 2015).

Sowohl Tier- als auch Humanstudien liefern überzeugende Evidenz, dass omega-3-Fettsäuren eine entzündungshemmende Wirkung haben, indem sie die Level von Arachidonsäure und entzündungsfördernder Cytokine wie IL-6 und IL-8 sowie TNF- α senken (Park, et al., 2015).

Epidemiologische Studien werfen die Hypothese auf, dass eine hohe omega-3:omega-6-Ratio eine vielversprechende Strategie zur Senkung des Krebsrisikos sei. Jedoch konnten Kohortenstudien bislang keine ausreichende Evidenz dafür liefern, dass eine signifikante Beziehung zwischen der Aufnahme von omega-3-Fettsäuren und der Inzidenz von Magenkarzinomen besteht (Park, et al., 2015).

Mechanismen

DHA und EPA konkurrieren mit Arachidonsäure als Substrat und hemmen damit den AA-Metabolismus, indem sie die Phospholipid-Zusammensetzung der Zellmembran verändern. Omega-3-Fettsäuren reduzieren somit indirekt die Produktion entzündungsfördernder Cytokine, reaktiver Sauerstoffspezies und die Expression entzündungsfördernder Gene (Park, et al., 2015).

Zudem können omega-3-Fettsäuren zum einen die Expression apoptotischer Gene hemmen und somit die Apoptose von Epithelzellen durch oxidativen Stress und den Fortschritt einer Atrophie verhindern bzw. zum anderen die Regeneration der Mukosa durch die entzündungshemmenden Eigenschaften begünstigen. Nicht zuletzt wird berichtet, dass omega-3-Fettsäuren Nrf2 sowie die Nrf2-induzierte Genexpression aktivieren und dadurch die durch Lipopolysaccharide induzierte Entzündung unterdrückt wird (Park, et al., 2015).

Eine Infektion mit *Helicobacter pylori* hingegen kann die Metabolisierung von ω -6-Fettsäuren fördern und dadurch die Entzündung der Magenschleimhaut verstärken. Omega-3-Fettsäuren könnten den gegenteiligen Effekt haben und in Kombination mit einer Dreifachtherapie die Reinfektionsrate mit *H. pylori* senken. Die Wirkung auf *H. pylori* basiert mutmaßlich darauf, dass omega-3-Fettsäuren die Morphologie des Bakteriums und damit die Adhäsionsfähigkeit verändern können (Park, et al., 2015).

Stephenson et al. stellten in ihrem Review fest, dass omega-3-Fettsäuren die Wachstumssignale hemmen und die Expression von Wachstumsfaktoren, wie IGF, senken. Dies geschieht auf verschiedenen Wegen. Zum einen wird die Apoptose von Krebszellen durch die Modulation von Peroxisomproliferator-aktivierten-Rezeptoren (PPARs) induziert und zum anderen Wachstumsfaktoren unterdrückt. Dies kann zur Hemmung der Angiogenese führen (Stephenson, et al., 2013).

Diskussion

Zusammenfassend gibt es wachsende Beweise, dass omega-3-Fettsäuren das Risiko für Magenkrebs senken könnte. Dabei könnte die endogenen omega-3-Fettsäuren die Entstehung von Magenkarzinomen verzögern und somit ein hoher Verzehr für Risikopersonen förderlich sein. Die krebshemmenden Mechanismen beruhen dabei grundlegend auf den entzündungshemmenden Eigenschaften und der Wirkung gegen *Helicobacter pylori* (Park, et al., 2015).

Es muss jedoch darauf aufmerksam gemacht werden, dass die Überzahl der Ergebnisse bislang auf in vitro Versuchen und Tierstudien beruhen und der Effekt omega-3-Fettsäuren in Humanstudien verifiziert werden muss. Dazu wären RCT-Studien beispielsweise mit Fischöl und Placebo sowie Daten aus prospektiven Kohortenstudien notwendig. Bis dato konnten Auswertungen von Kohortenstudien keinen signifikante Zusammenhang zeigen. Zu diesem Zeitpunkt kann omega-3-Fettsäuren deshalb trotz erster vielversprechender Laboruntersuchungen kein protektiver Effekt gegenüber Magenkarzinomen zugesprochen werden.

Unabhängig davon ist jedoch auf ein gesundes Verhältnis von omega-6-Fettsäuren und omega-3-Fettsäuren in der Ernährung zu achten. Die DGE empfiehlt ein Verhältnis von 5:1, wobei Linolsäure 2,5% des täglichen Energiebedarfs und α -Linolensäure 0,5% des Tagesenergiebedarfs ausmachen sollte (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., Fett, 2017). Aus den Daten der DGE-Leitlinie zu Fett von 2015 geht für die deutsche Bevölkerung ein Verhältnis der mehrfach-ungesättigten Fettsäuren von 7:1 bis 8:1 hervor. Dabei werden mehr als 0,5 E% aus α -Linolensäure bezogen, der Anteil von Linolensäure ist im Verhältnis jedoch noch höher (Wolfram, et al., 2015).

5.6 Essentielle Spurenelemente

Einzelne ausgewählte essentielle Spurenelemente werden von WCRF und in der Wissenschaft im Zusammenhang mit Magenkarzinomen diskutiert. Diese Mikronährstoffe können dabei möglicherweise gezielt auf die Entstehung bzw. Prävention von Magenkarzinomen Einfluss nehmen.

5.6.1 Zink

Zink ist ein Spurenelement, welches im Körper zu 70% in Haut, Haar und Knochen eingelagert ist. Der Rest befindet sich hauptsächlich in der Muskulatur, den Nieren und der Leber. Zink wird in allen zellulären Prozessen benötigt. Als Bestandteil oder Co-Faktor von etwa 300 Proteinen und Enzymen ist es an den Reparaturmechanismen der DNS, der Metallothionein-Synthese oder der Funktion von Transkriptionsfaktoren beteiligt. Somit könnte Zink auf unterschiedliche Weise in die Krebsentstehung eingreifen (Khayatzadeh, Maghsoudi, Foroughi, Askari, & Ghiasvand, 2015). Vergleichbar mit Eisen wird die Verfügbarkeit von Zink im Körper streng reguliert, um Prokaryonten auf diese Weise auszuhungern (Li, et al., 2014). Das Leitlinienprogramm der Deutschen Krebsgesellschaft weist passend dazu darauf hin, dass präklinische Daten vermuten lassen, dass Zink das Tumorstadium fördern könnte (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, & AWMF, 2012).

Bewertung des WCRF

Der Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Zink über die Nahrung und dem Magenkrebsrisiko wurde nicht mit in die Analyse einbezogen.

Ergebnisse aus aktuellen Untersuchungen

Li et al. führten eine Metaanalyse zur Assoziation zwischen der Zinkaufnahme und dem Risiko für Krebsarten des Verdauungstrakts durch. Dazu analysierten sie 19 Studien mit etwa 400.000 Teilnehmern. Für Magenkrebs errechneten sie ein gepooltes relatives Risiko von 0,91 (95%CI: 0,64-1,29; $p=0,581$). Das Ergebnis war nicht signifikant. Auch für die Subgruppenanalyse von distalen und proximalen Karzinomen konnte kein signifikantes Ergebnis erreicht werden. Dagegen zeigte eine Subgruppenanalyse einen statistisch signifikanten Zusammenhang der Zinkaufnahme und dem

Magenkrebsrisiko in Asien, jedoch nicht in Europa oder Amerika. Weitere Metaanalysen, die in dieser systematischen Übersichtsarbeit erwähnt wurden, deuten auf einen schwach protektiven Effekt von Zink hin (Li, et al., 2014).

In der Übersichtsarbeit von Khayyatzadeh et al. wird von verschiedenen Studien zum Thema Zink und Magenkrebsrisiko berichtet. Demnach zeigte eine ökologische Studie von Grant et al. eine inverse Beziehung zwischen Nahrungszink und der Sterblichkeitsrate bei Magenkrebs (Khayyatzadeh, Maghsoudi, Foroughi, Askari, & Ghiasvand, 2015).

Die Iowa Women's Health Study, die einen Beobachtungszeitraum von 25 Jahren aufweist, zeigte, dass eine höhere Zinkaufnahme mit einem sinkenden Risiko für Krebsformen des oberen Verdauungstrakts korrelierte (RR= 0,13; 95%CI: 0,03-0,63; p< 0,01). Problematisch war hier die fehlende Differenzierung der einzelnen Krebsformen und die geringe Fallzahl (Khayyatzadeh, Maghsoudi, Foroughi, Askari, & Ghiasvand, 2015).

In einer italienischen Fall-Kontroll-Studie konnte keine signifikante Beziehung zwischen Zink und dem Magenkrebsrisiko gefunden werden (OR=1,92; 95%CI:0,95-3,88; p=0,10) (Khayyatzadeh, Maghsoudi, Foroughi, Askari, & Ghiasvand, 2015).

Eine bevölkerungsbasierte Fall-Kontroll-Studie aus dem Iran fand eine inverse Assoziation zwischen der Zinkaufnahme und dem Magenkrebsrisiko. Insgesamt lag dabei ein Odds Ratio von 0,47 (95%CI: 0,32-0,70) vor. Subgruppenanalysen ergaben zusätzlich für Karzinome der Kardia ein Odds Ratio von 0,64 (95%CI: 0,33-1,24) und für die distale Form ein OR von 0,46 (95%CI: 0,30-0,70). Diese Studie zeigte jedoch starke Limitationen im Studiendesign (Khayyatzadeh, Maghsoudi, Foroughi, Askari, & Ghiasvand, 2015).

Eine weitere Fall-Kontroll-Studie zeigte weder eine signifikante Assoziation der Zinkaufnahme zu Kardiakarzinomen, noch zu Adenokarzinomen im Korpus (Khayyatzadeh, Maghsoudi, Foroughi, Askari, & Ghiasvand, 2015).

In Kolumbien wurde in einer Krankenhausumgebung die Zinkkonzentration aus den Zehennägeln bestimmt. Das Ergebnis ergab eine inverse Beziehung der Zinkkonzentration in den Zehennägeln und dem Magenkrebsrisiko. Allein bei Rauchern konnte die Assoziation nicht bestätigt werden (Khayyatzadeh, Maghsoudi, Foroughi, Askari, & Ghiasvand, 2015).

In einer weiteren Fall-Kontroll-Studie waren die Serum-Zinklevel in Patienten mit Magenkrebs und H. pylori- Infektion signifikant niedriger im Vergleich zu infizierten Vergleichspersonen ohne Krebsgeschehen. Daraus wurde das Fazit gezogen, dass ein adäquater Zinklevel die schädigende Einwirkung der Infektion auf die Magenschleimhaut einschränken könnte (Khayyatzadeh, Maghsoudi, Foroughi, Askari, & Ghiasvand, 2015).

Insgesamt ziehen die Autoren das Fazit, dass die protektiven Effekte von Zink plausibel seien und die Limitationen in einigen der Studiendesigns, zum Beispiel die Nichtbeachtung einer Helicobacter

pylori-Infektion als Störfaktor, zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt haben könnten (Khayatzadeh, Maghsoudi, Foroughi, Askari, & Ghiasvand, 2015).

Haley und Gaddy berichten in ihrer Arbeit von Untersuchungen zum Zusammenhang von Zinkleveln und der Wirkung auf eine Helicobacter pylori-Infektion. Die Ergebnisse der einbezogenen Studien waren dabei sehr konträr. In einer der Studien war die Schwere der Gastritis als Folge einer Infektion invers proportional zu dem Zinkgehalt der Mukosa. Im Gegensatz dazu zeigten epidemiologische Studien eine Assoziation zwischen einer hohen Zinkaufnahme und dem steigenden Risiko für distale Adenokarzinome. Als Hintergrund der Ergebnisse aus den epidemiologischen Studien wurde vermutet, dass H. pylori unter Zinkarmut die Aktivität des Onkogens CagA vermindert oder andererseits hohe Serumlevel von Zink die inflammatorische Wirkung von H. pylori fördern. Neben der Wirkung auf die Cytotoxinsekretion wird diskutiert, ob Zink ein wichtiger Co-Faktor für die Funktion von Urease sei und somit den Anstieg des Magen-pH-Werts unterstütze.

Trotzdem berichtet das Autorenteam, dass eine Vielzahl von epidemiologischen Studien und eine Metaanalyse keine stichhaltigen Ergebnisse zum Einfluss der Zinkaufnahme auf das Magenkrebsrisiko hervorbringe (Haley & Gaddy, 2016).

Mechanismen

Zink ist Bestandteil zahlreicher Proteine und Transkriptionsfaktoren, die unter anderem die DNS-Replikation und Reparaturmechanismen, den Zellzyklus und die Apoptose regulieren. So wird zum Beispiel das Protein p53, welches bei DNS-Schäden den Zellzyklus stoppt, von Zink stabilisiert. Weiterhin ist Zink in die Metallthionein-Synthese involviert und könnte somit die Produktion freier Radikale und das Vorkommen von Genmutationen hemmen. Demnach könnte eine Unterversorgung mit Zink die Krebsentstehung durch eine höhere Belastung durch oxidative Schäden und DNS-Transkriptionsfehlern begünstigen (Li, et al., 2014) (Khayatzadeh, Maghsoudi, Foroughi, Askari, & Ghiasvand, 2015).

Auf der anderen Seite bestehen gleichzeitig Hypothesen, dass Zink ein wichtiger Faktor für die Urease-Produktion von H. pylori sein könnte und somit das Fortschreiten einer atrophischen Gastritis unterstütze. Weiterhin gibt es die Annahme, dass ähnlich wie bei einem Eisenmangel, das Bakterium unter Zinkmangel mit einer verstärkten Sekretion entzündungsfördernder Cytokine reagiere (Haley & Gaddy, 2016).

Diskussion

Die beschriebenen Studienergebnisse zum Zusammenhang von Zinkaufnahme und dem Magenkrebsrisiko sind sehr gemischt. Einige berichten von einer protektiven Wirkung, andere verweisen auf eine mögliche Risikoerhöhung und wieder andere sehen keinerlei Zusammenhang. Während fast ausschließlich einzelne Fall-Kontroll-Studien von einem Trend in die eine oder andere Richtung

berichten, fassen die wenigen Kohortenstudien und Metaanalysen des Zusammenhang in der Regel als nicht signifikant zusammen.

Die geografischen Unterschiede, die in der Studie von Li et al. festgestellt wurden, könnten auf den unterschiedlichen Nahrungsquellen für Zink beruhen. Während sowohl in Asien als auch in westlichen Ländern rotes Fleisch, Milchprodukte und Getreide als Zinkquellen dienen, zählen in Asien zusätzlich Fisch und Linsen zu den Lieferanten. In der westlichen Ernährung sind es hingegen Zerealien und Geflügel. In Asien ist dabei der Anteil der pflanzlichen Quellen größer als in der westlichen Ernährung. Die Bioverfügbarkeit von Zink aus tierischen Nahrungsmitteln ist höher als auch pflanzlichen. Pflanzliche Quellen enthalten zudem Phytate, die die Absorption weiter senken. Die Zinkzufuhr über die Nahrung ist in Asien demnach niedriger als in Europa und Amerika (Li, et al., 2014).

Die Ergebnisse einzelner Fall-Kontroll-Studien sind aufgrund der Fehleranfälligkeit im Studiendesign allein unzureichend um ein abschließendes Fazit zu ziehen. Es ist also zukünftig notwendig größere Metaanalysen von Kohortenstudien mit einer großen Anzahl an Teilnehmern und einem konsistenten Studiendesign durchzuführen.

5.6.2 Selen

Bewertung durch den WCRF

In seinem Bericht von 2007 stuft der WCRF selenhaltige Lebensmittel als möglicherweise protektiv gegenüber Magenkarzinomen ein, jedoch mit einer limitierten Evidenz. Für die Supplementation von Selen konnte wiederum keine Schlussfolgerung getroffen werden. Als Grundlage werden Ergebnisse aus Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien sowie Metaanalysen angeführt. Die Metaanalyse der Kohortenstudien zeigte dabei eine nicht-signifikante Senkung des Magenkrebsrisikos durch Selen. Eine Metaanalyse der Fall-Kontroll-Studien lieferte eine signifikante Evidenz für die Risikosenkung (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 268).

Ergebnisse aus neueren Arbeiten

Bei der Recherche neuerer Daten konnte nur eine sehr geringe Anzahl von Studien gefunden werden. Eine davon beschäftigte sich mit der Supplementation bei Krebspatienten. In dieser Studie konnte die Supplementation von Selen zwar das Auftreten von Magenkarzinomen reduzieren (RR= 0,59; 95%CI: 0,46-0,75), jedoch zeigte parallel die Metaanalyse von RCTs keine Verbesserung der Mortalitätsraten durch Selen (RR= 0,97; 95%CI: 0,91-1,03) (Harvie, 2014).

In ihrer Übersichtsarbeit schlussfolgern Lee et al. aus einer niederländischen Kohortenstudie, sowie einer iranischen Studie, dass zwischen dem Selenspiegel des Körpers und dem Magenkrebsrisiko eine inverse Beziehung bestehe (Lee & Derakshan, 2013).

Mechanismen

Ein Mangel an Nahrungsselen führt zu einer unzureichenden Expression von Selenproteinen. Diese Selenproteine besitzen teilweise wichtige entzündungshemmende und antioxidative Eigenschaften, die beispielsweise die durch *H. pylori* verursachten Entzündungsreaktionen abmildern könnten (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 268) (Lee & Derakshan, 2013).

Außerdem kann Selen die DNS-Methylierung hemmen und somit vor Veränderungen bei der Transkription schützen (Knasmüller, Misík, Parzefall, & Wagner, 2014, S. 206-211).

Diskussion

Die Datenlage bezüglich des Zusammenhangs von Selen und selenhaltigen Lebensmitteln und Magenkrebs ist für den Zeitraum von 2012-2017 kaum existent. Nur einige wenige Arbeiten berichten von einem präventiven Potential durch Selensupplementation. Dabei mangelt es der Arbeit von Lee und Derakshan in der Betrachtung der Mikronährstoffe an wissenschaftlicher Qualität. Die angeführten Studien wurden nicht vollständig dokumentiert und die Ergebnisse zeigten nicht wie berichtet eine inverse Beziehung, sondern inkonsistente Ergebnisse. Die Assoziation zwischen selenhaltigen Lebensmitteln und Magenkrebs in Abgrenzung zu anderen Krebsformen muss daher in Zukunft zunächst aus Verzehrdaten prospektiver Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien analysiert werden, bevor weitere Schlussfolgerungen gezogen werden können.

Die D-A-CH-Referenzwerte geben als Empfehlung, 30-70µg Selen täglich bzw. 1µg pro Kilogramm Körpergewicht am Tag aufzunehmen. Eine Supplementation sei dabei bei bekannter geografischer Unterversorgung sinnvoll. In Deutschland enthält das Trinkwasser maximal 0,01mg/L. Den größten Anteil an der Aufnahme von Selen aus der Nahrung haben mit jeweils 26% Fleisch und Getreide. Dahinter folgen Milchprodukte mit 21%. Eines der selenreichsten Lebensmittel ist die Paranuss mit bis zu 500mg/kg Frischgewicht. Der Verzehr einer Paranuss täglich kann somit den Selenbedarf ausreichend decken (Knasmüller, Misík, Parzefall, & Wagner, 2014, S. 206-211).

6 Ernährungsempfehlungen und Entwicklung einer Präventionspyramide

Aus den Ergebnisse und Diskussionen der Kapitel 4 und 5 wurde folgende Darstellung entwickelt. Der Evidenzgrad ist farblich, der Ursprung der Bewertung durch die Schriftart hervorgehoben.

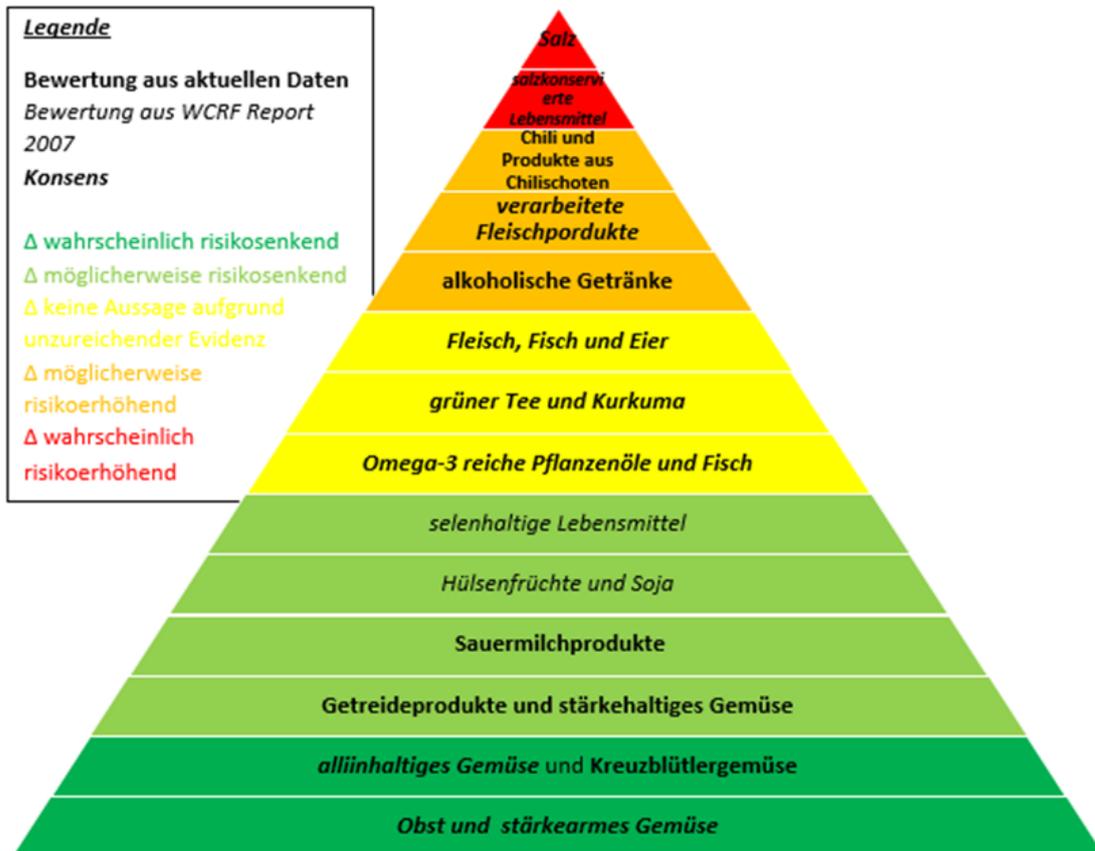


Abbildung 7: Präventionspyramide für Magenkrebs

Konsens zwischen den Ergebnissen des WCRF und den aktuellen Untersuchungen besteht in der Schlussfolgerung, dass der Verzehr von Obst und stärkearmen Gemüse sowie alliinhaltigem Gemüse das Magenkrebsrisiko wahrscheinlich senken kann. Aus der Untersuchung neuerer Daten kommt die Familie der Kreuzblütlergemüse hinzu, die im Report von 2007 noch nicht betrachtet wurde. Inzwischen liegen jedoch zahlreiche Studien vor, die risikosenkende Eigenschaften insbesondere im Zusammenhang mit dem Risikofaktor *Helicobacter pylori* zeigen.

Getreideprodukte und stärkehaltiges Gemüse zeigten in der Analyse des WCRF keine ausreichende Evidenz, um einen Zusammenhang mit dem Magenkrebsrisiko festzustellen. In dieser Darstellung sollen die Lebensmittelgruppen dennoch als möglicherweise risikosenkend eingestuft werden. Die Analyse zeigt, dass Ballaststoffe einen wichtigen Beitrag zur Prävention von Kardiakarzinomen leisten könnten. Ob dies darauf beruht, dass Ballaststoffe das Magenvolumen erhöhen und das höhere Sättigungsgefühl bei der Gewichtsregulation hilft oder die Ballaststoffe wichtige Probiotika nähren

bleibt weiter zu erforschen. Unabhängig davon sind Vollkorngetreide und Kartoffeln neben Obst und Gemüse wichtige Quellen für besagte Ballaststoffe. Daher sollen sie in der Gesamtbetrachtung einer Ernährung, die sich positiv auf das Risiko für Magenkarzinome auswirkt, einbezogen werden. Auch Sauermilchprodukte sind im Vergleich zu der Bewertung des WCRF eine neue Lebensmittelgruppe, die in Betracht gezogen werden sollte. Die Analyse der Studien suggeriert einen positiven Einfluss von Lebensmitteln, die dem Körper Probiotika besonders in Form von Milchsäurebakterien zuführen. Die Milchsäurebakterien helfen durch die Aufrechterhaltung der natürlichen Bedingungen des Magens die Verbreitung schädlicher Erreger, wie *H. pylori*, zu hemmen.

Im Gegensatz dazu konnte für die möglicherweise risikosenkende Wirkung von sowohl selenhaltigen Lebensmitteln als auch Soja und Hülsenfrüchten keine ausreichende Zahl neuer Daten gefunden werden, um eine Neubewertung durchzuführen. Da die vorliegenden Daten der Einschätzung des WCRF jedoch nicht widersprechen, werden diese Lebensmittelgruppen als weiterhin möglicherweise risikosenkend eingestuft.

Für die Gruppen der omega-3-reichen Lebensmittel, den Inhaltsstoffen aus grünem Tee und Kurkuma sowie der Lebensmittelgruppe Fleisch, Fisch und Eier, konnte weder in dieser Untersuchung noch im Bericht des WCRF ausreichende Beweise gefunden werden, dass sie das Magenkrebsrisiko beeinflussen. Für alle diese Gruppen, insbesondere Omega-3-Fettsäuren und rotes Fleisch, sollten jedoch regelmäßig neue Analysen stattfinden, um Ergebnisse besonders aus bislang fehlenden Kohortenstudien neu zu evaluieren.

Für Chili und verarbeitete Fleischprodukte besteht Konsens zwischen beiden Analysen, dass der Verzehr möglicherweise risikoerhöhend ist. Entscheidend ist dabei, wie oft und in welchen Mengen diese verzehrt werden. Gleiches gilt für den Alkoholkonsum, der aufgrund der Betrachtung aktueller Metaanalyse in diese Risikogruppe mit aufgenommen wurde. Die risikoerhöhenden Eigenschaften

zeigen sich bei allen diesen Lebensmittelgruppen vor allen Dingen bei Populationen mit hohem Verzehr der jeweiligen Lebensmittel und einer gleichzeitig hohen Prävalenz von *Helicobacter pylori*. Ein maßvoller Verzehr hat demnach vermutlich keine schwerwiegenden Auswirkungen auf das Magenkrebsrisiko.

Zuletzt konnte auch die Analyse aktueller Untersuchungen das Ergebnis des WCRF bestätigen, dass Salz und

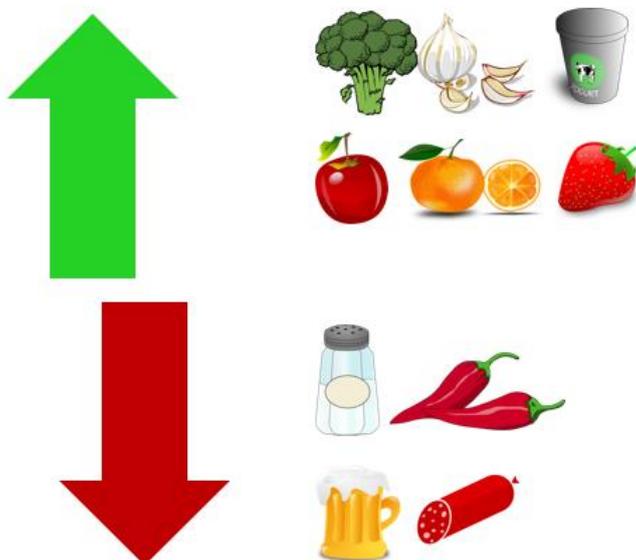


Abbildung 8: Lebensmittelbeispiele; eigene Darstellung

salzkonservierte Lebensmittel in der Ernährung der vermutlich größte Risikofaktor für Magenkarzinome darstellen. Ein hoher Verzehr von Salz irritiert dabei nicht nur die Magenschleimhaut direkt und macht sie so anfälliger für Schäden, sondern scheint gleichzeitig die Virulenz des größten nicht-nutritiven Risikofaktors *Helicobacter pylori* zusätzlich zu verstärken.

Die Aufrechterhaltung einer gesunden Magenschleimhaut bzw. die Vermeidung von Mukosaschäden bildet den Grundstein der Magenkrebsprävention. Dazu gehört auch die Aufrechterhaltung der natürlichen Bakterienhomöostase im Magen (Vergleich. Abb. 9). Als vorteilhaft erweist sich eine pflanzenbetonte Ernährung mit einer großen Auswahl an verschiedenen Obst- und Gemüsesorten. Obwohl besonders Kreuzblütlergemüse, wie Brokkoli

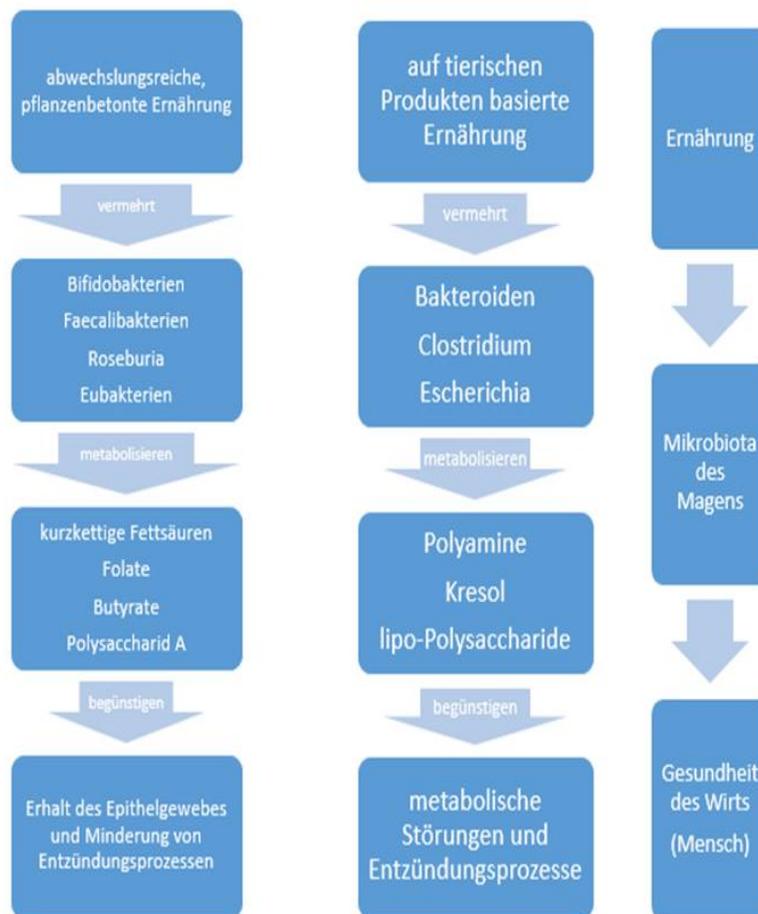


Abbildung 9: Einfluss der Ernährung auf Mikrobiota des Magens; modifiziert nach Tan & O'Toole (2015)

den bildet den Grundstein der Magenkrebsprävention. Dazu gehört auch die Aufrechterhaltung der natürlichen Bakterienhomöostase im Magen (Vergleich. Abb. 9). Als vorteilhaft erweist sich eine pflanzenbetonte Ernährung mit einer großen Auswahl an verschiedenen Obst- und Gemüsesorten. Obwohl besonders Kreuzblütlergemüse, wie Brokkoli

und alliinreiches Lauchgemüse, einen protektiven Effekt auf *Helicobacter pylori*-assoziierte Magenkarzinome haben, sorgt ein abwechslungsreicher Verzehr von Obst und Gemüse für die Zufuhr verschiedenster Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente und sekundärer Pflanzenstoffe, die einen positiven Einfluss auf die Magengesundheit haben könnten. Im Gegensatz dazu neigt eine Ernährung reich an Salz, verarbeiteten oder sehr fetthaltigen Fleischprodukten oder einem regelmäßig hohen Alkoholkonsum dazu, den Magen zu reizen. Zwar regeneriert sich die Magenschleimhaut nach einer akuten Gastritis in der Regel problemlos, jedoch kann ein dauerhaft ungesunder Lebens- und Ernährungsstil langfristig zu einer chronischen Gastritis führen, die sich bis zum Magenkarzinom weiterentwickeln kann. Zu empfehlen ist daher eine Ernährung, die der Vorlage der Präventi-

onspyramide entspricht: reich an Obst, Gemüse und Getreide, der Verzehr von Sauermilchprodukten, Leguminose und selenhaltigen Lebensmitteln, sowie ein maßvoller Verzehr von verarbeiteten tierischen Produkten, Salz und salzhaltigen Nahrungsmitteln, Chili und Alkohol. Zudem sollte darauf geachtet werden, dass ein BMI im Normalbereich beibehalten wird.

7 Abschließende Diskussion und Sinn der Mittelmeerdiät

Immer wieder gibt es Untersuchungen, die behaupten, dass die sogenannte Mittelmeerdiät eine Ernährungsform darstelle, die zur Prävention einer Vielzahl von chronischen Erkrankungen bis hin zu Krebs geeignet sei.

Die Ergebnisse aus den untersuchten Studien zu den protektiven Effekten durch den Verzehr von Obst und Gemüse, besonders auch Knoblauch, sowie die positiven Inhaltsstoffe von Rotwein und die ambivalente Rolle von Fleisch unterstützen die Vermutung, dass eine mediterrane Diät primärpräventives Potenzial hinsichtlich Magenkarzinomen besitzen könnte. Diese Ernährungsweise ist zwar nicht klar definiert, aber gewöhnlich reich an frischem Obst und Gemüse, sowie pflanzlichen Ölen, Fisch und Getreide und das obligatorische Glas Rotwein. Dafür wird relativ wenig Fleisch gegessen.

Der WCRF sah bislang keine ausreichende Evidenz für einen Zusammenhang „kulturell-definierter Ernährungsmuster“ und dem Magenkrebsrisiko (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007, S. 265).

Erste Ergebnisse aus Fall-Kontroll- und Kohortenstudien legen nahe, dass eine an der mediterranen Kost orientierte Ernährung einen protektiven Einfluss auf die Entstehung von Magenkrebs haben könnte. Die Risikosenkung wird dabei auf 5-40% geschätzt. Besonders die großangelegte EPIC-Studie zeigt zwar nur ein kleines, aber signifikantes risikosenkendes Potenzial auf. Definitionsprobleme der mediterranen Kost könnten jedoch zu der Heterogenität der Ergebnisse geführt haben. Der allgemeine Konsens besteht jedoch, dass die mediterrane Kost reich an Obst und Gemüse, pflanzlichen Ölen und dafür eher arm an Fleisch und Fleischprodukten ist (Massarrat & Stolte, 2014) (Wang, Hao, Guan, & Yuan, 2014) (Schwinghackl & Hoffman, 2015). Diese Ernährungsweise spiegelt daher potenziell eine aus den vorherigen Kapiteln herausgearbeitete Ernährung wieder, die das Risiko für die Entstehung von Magenkarzinomen senken könnte.

Einige der inkludierten Metaanalysen bezogen sowohl Ergebnisse vor als auch nach 2007 ein, lieferten also eine Neuevaluation der Ergebnisse des Reports des World Cancer Research Funds von 2007. Manche Bewertungen sind gleich geblieben und haben an Evidenz zugenommen, andere Aussagen mussten aufgrund neuer Daten Neubewertet werden. Die Forschung zum Einfluss der

Ernährung auf das Krebsgeschehen bleibt ein sich ständig weiterentwickelnder Prozess. Daher ist es wichtig, wie in Form des Berichts des WCRF aus dem aktuellen wissenschaftlichen Stand periodisch passende Ernährungsempfehlungen abzuleiten.

Zu Fragen bleibt weiterhin, wie stark der präventive Einfluss der Ernährung sein kann. Zu Beginn wurden Schätzungen abgegeben, dass die Ernährung an etwa 35% der Krebsgeschehen beteiligt sei (Knasmüller, Misík, Parzefall, & Wagner, 2014, S. 5). Ernährungsfaktoren, wie ein hoher Konsum an Salz, Chili oder ein Mangel an Nahrungseisen, führten besonders in Kombination mit einer bereits bestehenden *Helicobacter pylori*-Infektion zu einer signifikanten Erhöhung des Risikos für Magenkrebs. Ratsam ist es daher, in zukünftigen Metaanalysen zu evaluieren, ob die risikoe erhöhende bzw. risikosenkende Wirkung bestimmter Lebensmittel und Lebensmittelgruppen in Populationen mit einer sehr hohen Prävalenz von *H. pylori* einen stärkeren Effekt hat als in Regionen mit einer niedrigen Prävalenz. Oder anders betrachtet, ob ein hoher Konsum von Salz, Alkohol und Chili das Risiko in Japan und Korea stärker erhöht als in Deutschland, beziehungsweise ein vermehrter Verzehr von Obst und Gemüse stärkere präventive Effekte in diesen Hochrisikopopulationen hat.

In ihrer Untersuchung zum Obst- und Gemüseverzehr konnte Raei et al. bereits feststellen, dass in den asiatischen Populationen ein stärkere protektiver Effekt zu verzeichnen war als in Europa (Raei, Behrouz, Zahri, & Latifi-Navid, 2016).

8 Fazit

Die Ernährung spielt eine zentrale Rolle in der Gesundheit jedes Menschen. Während eine Fehlernährung zu vielerlei Erkrankungen führt, kann die richtige Ernährung der Entstehung von Krankheiten entgegenwirken. Krebskrankheiten sind multifaktoriell bedingt, wobei die Exposition von Kanzerogenen und genetische Prädisposition oftmals die größten Risikofaktoren darstellen. Im Fall von Magenkarzinomen haben die Erbanlagen jedoch nur einen untergeordneten Einfluss, wodurch der Einfluss modifizierbarer Risikofaktoren zunimmt. Kanzerogene, denen das Magene pithel ausgesetzt wird, stammen neben dem Tabakrauch und einer möglichen Infektion mit *Helicobacter pylori* vor allen Dingen aus der Ernährung. Die richtige Ernährung ist also vermutlich der stärkste Ansatzpunkt in der Primärprävention von Magenkarzinomen im globalen Kontext. Wie neben vielen weiteren Erkrankungen ist auch in diesem Fall eine gesunde, abwechslungsreiche Ernährung, reich an pflanzlichen Nahrungsmitteln, moderat in tierischen und hochkalorischen Lebensmitteln und mit einem maßvollen Verzehr von Salz und Alkohol der vielversprechendste primärpräventive Ansatz für die Verhinderung von Magenkrebs. Grundsätzlich kann demnach eine Orientierung an den 10 Regeln der DGE und der DGE-Ernährungspyramide weiterhin empfohlen werden.

Literaturverzeichnis

- Ahmad, S., Xia, B., Bailey, C., Abbott, D., Helmink, B., Daly, M., . . . Parikh, A. (Oktober 2016). An update on gastric cancer. *Current Problems in Surgery*, S. 449-490.
- Ahn, H., & Lee, D. (12. Dezember 2015). Helicobacter pylori in gastric carcinogenesis. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, S. 455-465.
- Amieva, M., & Peek, R. (Januar 2016). Pathobiology of Helicobacter pylori- Induced Gastric Cancer. *Gastroenterology*, S. 64-78.
- Bae, J.-M., & Kim, E. (25. Juli 2016). Dietary intakes of citrus fruit and risk of gastric cancer incidence: an adaptive meta-analysis of cohort studies. *Epidemiology and Health*.
- Bechthold, A. (29. November 2011). *Mit jedem Glas Alkohol steigt das Krebsrisiko*. Abgerufen am 17. April 2017 von Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.:
<https://www.dge.de/presse/pm/mit-jedem-glas-alkohol-steigt-das-krebsrisiko/>
- Bertuccio, P., Rosato, V., Andreano, A., Ferraroni, M., Decarli, A., Edefonti, V., & La Vecchia, C. (Juni 2013). Dietary patterns and gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*, S. 1450-1458.
- Bertz, H., & Zürcher, G. (2014). *Ernährung in der Onkologie. Grundlagen und klinische Praxis*. Stuttgart: Schattauer GmbH.
- BMEL, B. (2017). *Pro-Kopf-Konsum von Gemüse in Deutschland in den Jahren 1950/51 bis 2014/15 (in Kilogramm)*. Abgerufen am 25. April 2017 von statista.de:
<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/176731/umfrage/pro-kopf-verbrauch-von-gemuese-in-deutschland/>
- BMEL, B. (2017). *Pro-Kopf-Konsum von Gemüse in Deutschland nach Art im Jahr 2013/14 und 2014/15 (in Kilogramm)*. Abgerufen am 25. April 2017 von statista.de:
<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/318586/umfrage/pro-kopf-konsum-von-gemuese-in-deutschland-nach-art/>
- BMEL, B. (2017). *Pro-Kopf-Konsum von Obst in Deutschland in den Wirtschaftsjahren 2004/2005 bis 2014/2015 (in Kilogramm)*. Abgerufen am 25. April 2017 von statista.de:
<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/6300/umfrage/pro-kopf-verbrauch-von-obst-in-deutschland/>
- BMEL, B. (2017). *Pro-Kopf-Konsum von Obst in Deutschland nach Art in den Jahren 2012/13 bis 2014/15 (in Kilogramm)*. Abgerufen am 25. April 2017 von statista.de:
<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/247425/umfrage/die-beliebtesten-obstsorten-der-deutschen/>
- Boada, L., Henríquez-Hernández, L., & Luzardo, O. (Juni 2016). The impact of red and processed meat consumption on cancer and other health outcomes; Epidemiological evidences. *Food and Chemical Toxicology*, S. 236-244.
- Bonequi, F., Meneses-González, F., Correa, P., Rabkin, C., & Camargo, M. (Februar 2013). Risk factors for gastric cancer in Latin-America: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*, S. 217-231.

- Bradbury, K., Appleby, P., & Key, T. (Juli 2014). Fruit, vegetable, and fiber intake in relation to cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *The American Journal of Clinical Nutrition*, S. 394-398.
- Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft. (2017). *Salzkonsum in Deutschland: Ergebnisse der aktuellen Studie*. Abgerufen am 21. April 2017 von [bmel.de](http://www.bmel.de/DE/Ernaehrung/GesundeErnaehrung/_Texte/DEGS_Salzstudie.html): http://www.bmel.de/DE/Ernaehrung/GesundeErnaehrung/_Texte/DEGS_Salzstudie.html
- Cheng, X., Lin, J., & Tu, S. (12. Februar 2016). Etiology and Prevention of Gastric Cancer. *Gastro Intestinal Tumors*, S. 25-36.
- Chung, M., Lim, T., & Lee, J. (21. Februar 2013). Molecular mechanisms of chemopreventive phytochemicals against gastroenterological cancer development. *World Journal of Gastroenterology*, S. 984-993.
- Cover, T., & Peek, R. (November 2013). Diet, microbial virulence, and Helicobacter pylori-induced gastric cancer. *Gut Microbes*, S. 482-493.
- de Martel, C., Forman, D., & Plummer, M. (Juni 2013). Gastric Cancer. Epidemiology and Risk Factors. *Gastroenterology Clinics of North America Journal*, S. 219-240.
- D'Elia, L., Rossi, G., Ippolito, R., Cappuccio, F., & Strazzullo, P. (August 2012). Habitual salt intake and risk of gastric cancer: A meta-analysis of prospective studies. *Clinical Nutrition*, S. 489-498.
- den Hoed, C., & Kulpers, E. (16. Mai 2016). Gastric Cancer: How Can We Reduce the Incidence of this Disease? *Current Gastroenterology Reports*, S. 34: 1-8.
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (2017). *DGE-Ernährungskreis*. Abgerufen am 20. April 2017 von DGE. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.: <https://www.dge.de/ernaehrungspraxis/vollwertige-ernaehrung/ernaehrungskreis/>
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (2017). *Fett*. Abgerufen am 30. April 2017 von Deutsche Gesellschaft für Ernährung: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/fett/>
- Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, & AWMF. (2012). *Leitlinienprogramm Onkologie. Magenkarzinom. Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs*. Berlin: Deutsche Krebsgesellschaft.
- Fahey, J., Stephenson, K., & Wallace, A. (Juni 2015). Dietary Amelioration of Helicobacter Infection. *Nutrition Research*, S. 461-473.
- Fang, X., Wei, J., He, X., An, P., Wang, H., Jiang, L., . . . Min, J. (Dezember 2015). Landscape of dietary factors associated with risk of gastric cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *European Journal of Cancer*, S. 2820-2832.
- FET e.V. (2017). *Ernährungstherapie Refluxkrankheit*. Abgerufen am 8. Mai 2017 von Fachgesellschaft für Ernährungstherapie und Prävention (FET) e.V.: <https://www.fet-ev.eu/infothek/ernaehrungsmedizin/ernaehrungstherapie-refluxkrankheit>
- García Martín, R., & Matía Cubillo, Á. (Mai 2016). Influence of Diet in Primary Prevention of Gastric Cancer, in Patients Infected with Helicobacter pylori. *Revista De Enfermagem*, S. 33-38.

- Gonzalez, C., Lujan-Barroso, L., Bueno-De-Mesquita, H., Jenab, M., Duell, E., Agudo, A., . . . uvm. (15. Dezember 2012). Fruit and vegetable intake and the risk of gastric adenocarcinoma: A reanalysis of the european prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC-EURGAST) study after a longer follow-up. *International Journal of Cancer*, S. 2910-2919.
- Grabsch, H., & Tan, P. (18. Juli 2013). Gastric Cancer Pathology and Underlying Molecular Mechanisms. *Digestive Surgery*, S. 150-158.
- Guo, Y., Shan, Z. R., & Chen, W. (April 2015). Dairy consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Nutrition and Cancer*, S. 555-568.
- Haley, K., & Gaddy, J. (2016). Nutrition and Helicobacter pylori: Host Diet and Nutrition Immunity Influence Bacterial Virulence and Disease Outcome. *Gastroenterology Research and Practice*, S. 1-10.
- Hanahan, D., & Weinberg, A. (7. Januar 2000). Hallmarks of Cancer. *Cell*, S. 57-70.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. (März 2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, S. 646-674.
- Harvie, M. (2014). Nutritional Supplements and Cancer: Potential Benefits and Proven Harms. *ASCO Educational Book*, S. 478-486.
- Hernández-Ramírez, R., & Lopez-Carrillo, L. (2014). Dieta y cáncer gástrico en México y en el mundo. *Salud Pública de México*, S. 555-560.
- Herrero, R., Park, J., & Forman, D. (Dezember 2014). Helicobacter pylori eradication as a strategy for preventing gastric cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, S. 1107-1114.
- Hübner, J. (2008). *Komplementäre Onkologie. Supportive Maßnahmen und evidenzbasierte Empfehlungen*. Stuttgart: Schattauer GmbH.
- Hübner, J. (2014). *Onkologie interdisziplinär*. Stuttgart: Schattauer GmbH.
- Khayyat-zadeh, S., Maghsoudi, Z., Foroughi, M., Askari, G., & Ghiasvand, R. (29. Mai 2015). Dietary intake of Zinc, serum levels of Zinc and risk of gastric cancer: A review of studies. *Advanced Biomedical Research*.
- Klußmeier, A. (2016). *Transformation - eine Zelle wird zu Krebs*. . Hamburg: tredition GmbH.
- Knasmüller, S., Misík, M., Parzefall, W., & Wagner, K. (2014). *Krebs und Ernährung. Risiken und Prävention - wissenschaftliche Grundlagen und Ernährungsempfehlungen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Kopeina, G., Senichkin, V., & Zhivotovsky, B. (Januar 2017). Caloric restriction - A promising anti-cancer approach: From molecular mechanisms to clinical trials. *Biochimica et Biophysica Acta*, S. 29-41.
- Lee, Y., & Derakshan, M. (Juni 2013). Environmental and Lifestyle Factors of Gastric Cancer. *Archives of Iranian Medicine*, S. 358-365.
- Li, P., Xu, J., Shi, Y., Ye, Y., Chen, K., Yang, J., & Wu, Y. (April 2014). Association between zinc intake and risk of digestive tract cancers: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*, S. 415-420.

- Lopes, D., Nunes, C., Martins, M., Sarmiento, B., & Reis, S. (10. September 2014). Eradication of *Helicobacter pylori*: Past, present and future. *Journal of Controlled Release*, S. 169-186.
- Massarrat, S., & Stolte, M. (Juli 2014). Development of Gastric Cancer and Its Prevention. *Archives of Iranian Medicine*, S. 514-520.
- Mégraud, F., Bessède, E., & Varon, C. (November 2015). *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma. *Clinical Microbiology and Infection*, S. 984-990.
- Nair, M., Chouhan, D., Gupta, S., & Chattopadhyay, S. (Juli 2016). Fermented Foods: Are They Tasty Medicines for *Helicobacter pylori* Associated Peptic Ulcer and Gastric Cancer? *Frontiers in Microbiology*, S. 1-9.
- Nardone, G., & Compare, D. (Juni 2015). The human gastric microbiota: Is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases? *United European Gastroenterology Journal*, S. 255-260.
- Olefson, S., & Moss, S. (11. September 2015). Obesity and related risk factors in gastric cardia adenocarcinoma. *Gastric Cancer*, S. 23-32.
- Øverby, A., Zhao, C.-M., & Chen, D. (Dezember 2014). Plant phytochemicals: potential anticancer agents against gastric cancer. *Current Opinion in Pharmacology*, S. 6-10.
- Pabalan, N., Jarjanazi, H., & Ozcelik, H. (September 2014). The impact of capsaicin intake on risk of developing gastric cancers: a meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, S. 334-341.
- Park, M.-J., Jeong, M., Kim, E.-H., Han, Y.-M., Kwon, S., & Hahm, K.-B. (2015). Omega-3-Polyunsaturated Fatty Acids Intake to Regulate *Helicobacter pylori*-Associated Gastric Disease as Nonantimicrobial Dietary Approach. *BioMed Research International*, S. 1-11.
- Praud, D., Parpinel, M., Serafini, M., Bellocco, R., Tavani, A., Lagiou, P., . . . Rossi, M. (Juni 2015). Non-enzymatic antioxidant capacity and risk of gastric cancer. *Cancer Epidemiology*, S. 340-345.
- Raei, N., Behrouz, B., Zahri, S., & Latifi-Navid, S. (5. April 2016). *Helicobacter pylori* Infection and Dietary Factors Act Synergistically to Promote Gastric Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, S. 917-921.
- Rafie, N., Golpour Hamedani, S., Ghiasvand, R., & Miraghajani, M. (Dezember 2015). Kefir and Cancer: A Systematic Review of Literatures. *Archives of Iranian Medicine*, S. 852-857.
- Robert Koch-Institut. (2014). *Übergewicht und Adipositas*. Abgerufen am 16. April 2017 von Robert Koch Institut:
http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Uebergewicht_Adipositas/uebergewicht_adipositas_node.html
- Robert Koch-Institut. (2016). *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. Berlin: Robert Koch-Institut.
- Romano, B., Pagano, E., Montanaro, V., Fortunato, A., Milic, N., & Borrelli, F. (November 2013). Novel Insights into the Pharmacology of Flavonoids. *Phytotherapy Research*, S. 1588-1596.
- Sak, K. (Juli 2014). Cytotoxicity of dietary flavonoids on different human cancer types. *Pharmacognosy Review*, S. 122-146.

- Schulze-Lohmann, P. (Juli 2012). Ballaststoffe. Grundlagen-präventives Potenzial-Empfehlungen für die Lebensmittelauswahl. *Ernährungs Umschau*, S. 408-417.
- Schwinghackl, L., & Hoffman, G. (Dezember 2015). Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Medicine*, S. 1933-1947.
- Shu, L., Wang, X., Wang, S., Wang, S., Mu, M., Zhao, Y., . . . Tao, F. (Oktober 2013). Dietary patterns and stomach cancer: a meta-analysis. *Nutrition and Cancer*, S. 1105-1115.
- Song, P., Lu, M., Yin, Q., Wu, L., Zhang, D., Fu, B., . . . Zhao, Q. (März 2014). Red meat consumption and stomach cancer risk: a meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, S. 979-992.
- Song, P., Wu, L., & Guan, W. (1. Dezember 2015). Dietary Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *nutrients*, S. 9872-9895.
- Soutschek, S. (4. Januar 2013). *Die größten Vitamin-C-Bomben*. Abgerufen am 29. April 2017 von Apotheken Umschau: <http://www.apotheken-umschau.de/Ernaehrung/Die-groessten-Vitamin-C-Bomben-135635.html>
- Statistisches Bundesamt. (27. August 2013). *Fleischverbrauch in Deutschland 20-mal höher als in Indien*. Abgerufen am 20. April 2017 von DESTATIS. Statistisches Bundesamt: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/ImFokus/Internationales/Fleischverbrauch.html>
- Stephenson, J., Al-Taani, O., Arshad, A., Morgan, B., Metcalfe, M., & Dennison, A. (2013). The Multifaceted Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on the Hallmarks of Cancer. *Journal of Lipids*, S. 1-13.
- Tan, H., & O'Toole, P. (April 2015). Impact of diet on the human intestinal microbiota. *Current Opinion in Food Science*, S. 71-77.
- Turati, F., Pelucchi, C., Guercio, V., La Vecchia, C., & Galeone, C. (Januar 2015). Allium vegetable intake and gastric cancer: A case-control study and meta-analysis. *Molecular Nutrition & Food Research*, S. 171-179.
- Turati, F., Tramacere, I., La Vecchia, C., & Negri, E. (24. März 2013). A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Annals of oncology*, S. 609-617.
- van den Brandt, P., & Goldbohm, R. (Juni 2006). Nutrition in the prevention of gastrointestinal cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, S. 589-603.
- Wang, Q., Chen, Y., Wang, X., Gong, G., Li, G., & Li, C. (Mai 2014). Consumption of fruit, but not vegetables, may reduce risk of gastric cancer: Results from a meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Cancer*, S. 1498-1509.
- Wang, Q., Hao, J., Guan, Q., & Yuan, W. (Dezember 2014). The Mediterranean Diet and Gastrointestinal Cancer Risk. *Recent Patents on Food, Nutrition & Agriculture*.
- Wolfram, G., Bechthold, A., Boeing, H., Dinter, J., Ellinger, S., Hauner, H., . . . Stehle, P. (2015). *Fetzzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten. Evidenzbasierte Leitlinie*. Bonn: Deutsche Gesellschaft für Ernährung.

- Woo, H., & Kim, J. (Februar 2013). Dietary flavonoid intake and risk of stomach and colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*, S. 1011-1019.
- Woo, H., Park, S., Oh, K., Kim, H., Shin, H., Moon, H., & Kim, J. (Dezember 2014). Diet and Cancer Risk in the Korean Population: A Meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, S. 8509-8519.
- World Cancer Research Fund, & American Institute for Cancer Research. (2007). *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington DC: World Cancer Research Fund International.
- Wu, Q.-J. Y., Wang, J., Han, L.-H., & Xiang, Y.-B. (August 2013). Cruciferous vegetable consumption and gastric cancer risk: A meta-analysis of epidemiological studies. *The official journal of the Japanese Cancer Association*, S. 1067-1073.
- Xie, Y., Huang, S., & Su, Y. (16. Februar 2016). Dietary Flavonols Intake and Risk of Esophageal and Gastric Cancer: A Meta-Analysis of Epidemiological Studies. *Nutrients*.
- Yang, T., Yang, X., Wang, X., Wang, Y., & Song, Z. (März 2013). The role of tomato products and lycopene in the prevention of gastric cancer: A meta-analysis of epidemiologic studies. *Medical Hypotheses*, S. 333-338.
- Yu, X.-F., Wang, Y.-Q., Zou, J., & Dong, J. (28. Dezember 2012). A meta-analysis of the effects of energy intake on risk of digestive cancers. *World Journal of Gastroenterology*, S. 7362-7370.
- Zhang, Z., Xu, G., Ma, M., Yang, J., & Liu, X. (Juli 2013). Dietary fiber intake reduces risk for gastric cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology*, S. 113-120.
- Zhou, Y., Wang, T., Meng, Q., & Zhai, S. (Februar 2016). Association of carotenoids with risk of gastric cancer: A meta-analysis. *Clinical Nutrition*, S. 109-116.
- Zulueta, A., Caretti, A., Signorelli, P., & Ghidoni, R. (7. Oktober 2015). Resveratrol: A potential challenger against gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*, S. 10636-10643.

Eidesstattliche Erklärung

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Zuhilfenahme der ausgewiesenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Sämtliche Stellen der Arbeit, die im Wortlaut oder dem Sinn nach anderen gedruckten oder im Internet verfügbaren Werken entnommen sind, habe ich durch genaue Quellenangaben kenntlich gemacht.

Ort, Datum

Saskia Wendt

Anhang



Abbildung 10: Risikofaktoren; modifiziert nach Deutsche Krebsgesellschaft et al. (2012)

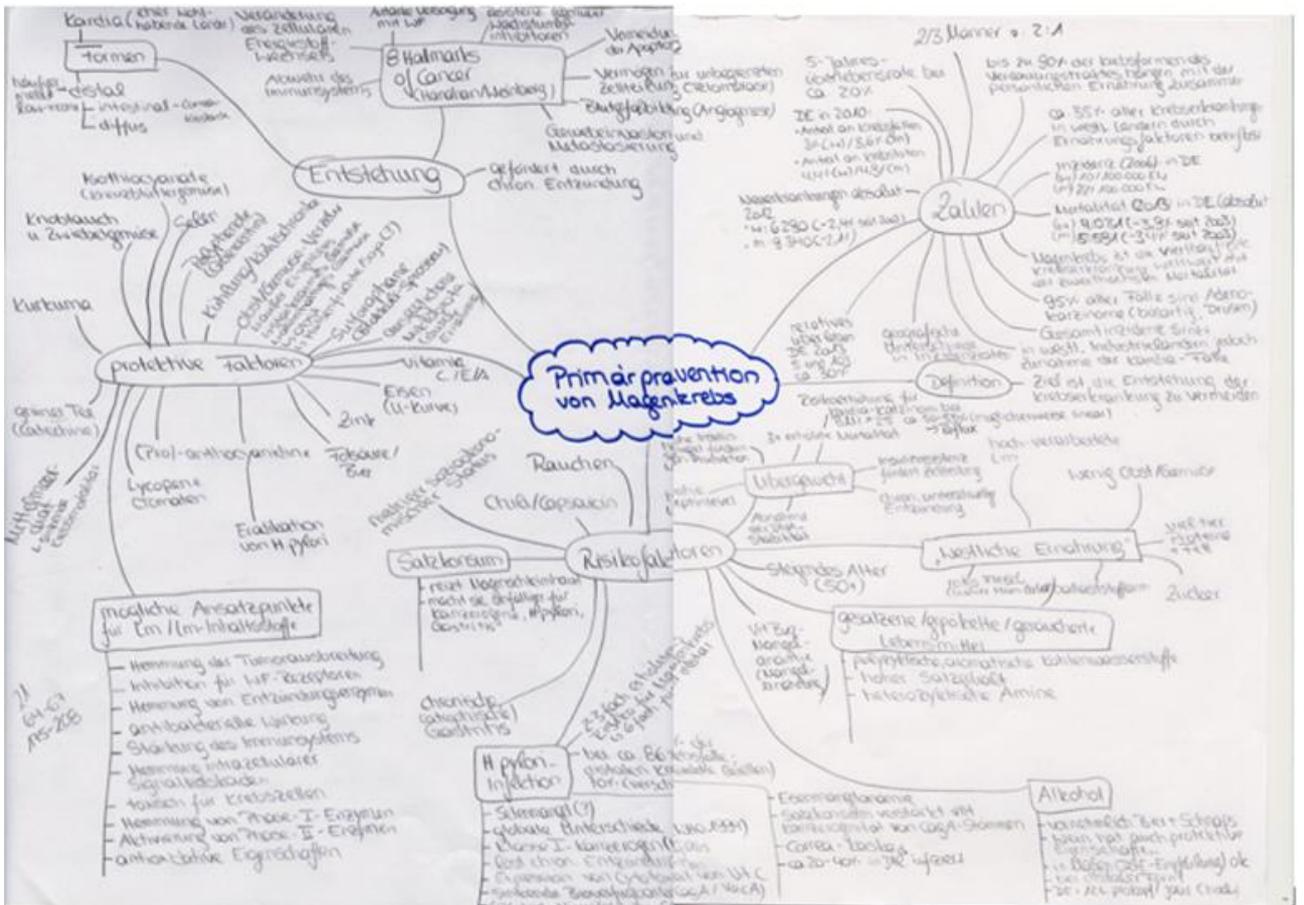


Abbildung 11: Mindmap zur Recherche