

Zeitschrift für Ernährungswissenschaft

Journal of Nutritional Sciences · Journal des Sciences de la Nutrition

Band 20

Heft 4

Dezember 1981

Z. Ernährungswiss. 20, 233–246 (1981)
© 1981 Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt
ISSN 0044-264 X

ORIGINALARBEITEN

*Abteilung für Experimentelle Zahnheilkunde der Universitätsklinik und Poliklinik
für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten Würzburg*

Ernährung und Krebs Ein Tagungsbericht

G. Siebert

(Eingegangen am 25. August 1981)

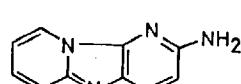
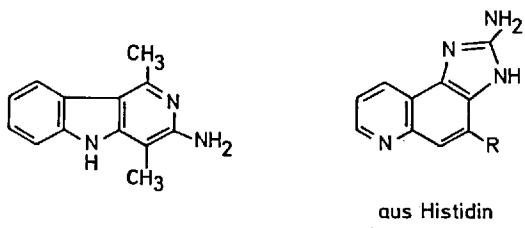
Im März 1981 veranstaltete das M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute, Houston (Texas), das 34. jährliche Symposium über Grundlagen der Krebsforschung zu dem Thema „Molekulare Wechselbeziehungen zwischen Ernährung und Krebs“. Hierüber wird nachstehend berichtet.

1 Entstehung krebsauslösender Stoffe bei Verarbeitung und Zubereitung von Lebensmitteln

Führender Redner auf der Tagung mit etwa 450 Teilnehmern und Preisträger des Bertner-Gedächtnispreises war T. Sugimura (Tokio). Ausgehend von der relativ hohen Befallsrate der japanischen Bevölkerung mit Magentumoren, die bei Übersiedelung nach Hawaii oder in die USA scharf zurückgeht, wird nach Produkten der Pyrolyse, der Bräunung, und der Nitrosylierung gefahndet. Erkennungsgröße sind vor allem Mutagenitätstests – insbesondere modifizierte Formen des Ames-Tests mit und ohne mikrosomale Aktivierung –, weiter „klassische“ Karzinogenität im Tierversuch, Zelltransformation, Promoter-Aktivität u. a.

Teils ausgehend von gebratenen Sardinen, Hamburgern, Steaks, teils aus „In-vitro“-Pyrolyseansätzen wird eine überwältigende Fülle von Verbindungen vorgeführt, die nach Isolierung aus solchen Ansätzen und Strukturaufklärung auf biologische Aktivität geprüft worden sind. Nicht in allen Fällen ist die Muttersubstanz bekannt, doch wird sicherlich mit

einer Indol-Struktur auf Tryptophan oder mit einer Imidazol-Struktur auf Histidin verwiesen. Beispiele für die isolierten Verbindungen sind u. a.

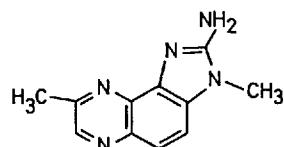


aus Glutaminsäure

Auch Derivate aus Lysin oder Phenylalanin sind bekannt. Sie bedürfen z. T. der metabolischen Aktivierung an Mikrosomen, z. B. über N-Hydroxylierung und N-Acetoxylierung bis zu einer Substanz, die dann in kovalente Bindung an Guanin aus DNS eintreten kann: geschlossene Beweiskette für Mutagenese.

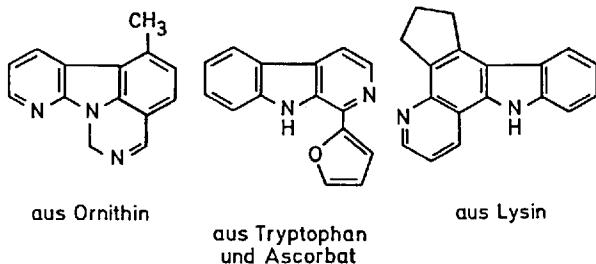
Der Autor findet bei seiner wirksamsten Substanz im Ames-Test bis zu 10⁵ Revertanten pro µg Substanz, Wirksamkeiten also, die bis zu 100fach über die von Aflatoxin B1 hinausgehen.

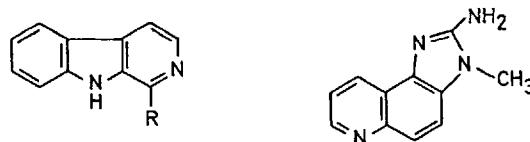
Beispiel einer aus gebratenem Rindersteak isolierten Substanz ist etwa



Direkte Karzinogenwirkung ist für einen Teil solcher Pyrolyseprodukte im Tierversuch erwiesen, z. B. 3-8 mg/kg und Tag für das sog. Tryptophan-Pyrolyseprodukt Nr. 2.

Weitere Beispiele für Derivate aus Aminosäuren bzw. auch aus unbekannten Quellen sind





R = H Norharman } wirksame
 R = CH₃ Harman } Co-Mutagene aus unbekannter
 Vorstufe

Wirksame Substanzen werden ferner auch beschrieben aus erhitztem Sojabohnen-Globulin, aus Glucose plus Ammoniak, Lysin oder Cysteamin bei 100°, aus Methylguanidin plus Ribose bei 160°, aus Kreatin plus Ribose bei 230° (optimal 10 min!).

Weitere Folgen der Erhitzung unter praxisnahen Bedingungen bestehen in Desaminierung durch Nitrit, wodurch aus einem Mutagen eine wirkungslose Substanz werden kann.

Wichtig sind Versuche mit Induktion höherer Mikrosomenaktivität durch Phenobarbital: Tryptophan-Pyrolysat wird an Rattenleber zum aktiven Promoter umgewandelt. Entsprechend deutlich fällt die Warnung vor dauerhaftem Hochstand der Oxygenierungssysteme in den Mikrosomen aus, eine Frage, die weit über die Wirkung von Lebensmittelinhaltstoffen und Arzneimitteln hinausreicht und die sog. Umweltchemikalien einschließt.

Als hochwirksame Promotoren der Kanzerogenese werden Teleocidin B und Phorbol-diester aus Crotonöl herausgestellt, wobei die Reaktionskette abläuft

Normale Zelle $\xrightarrow{\text{Initiation (Treffer)}}$ $\xrightarrow{\text{Promotion (Ko-Karzinogen)}}$ Maligne Zelle

Kanzerogenese

Als weiteres Beispiel eines starken Mutagens wird Quercetin angeführt.

Die drei Eigenschaften mutagen, promoting, karzinogen könnten ggf. in einem einzigen Molekül residieren, wozu eine dreidimensionale graphische Darstellung gezeigt wird. Stärkstes Karzinogen, nimmt man nur alles zusammen, ist Aflatoxin B1.

Tumor promoting agents (TPAs) sind organspezifisch (organotrop) und würden sich wie folgt auflisten lassen:

TPA (Ko-Karzinogen)	befallenes (empfindlichstes) Organ
Phorbol-diester	Haut
NaCl	Magen (a)
Saccharin	Harnblase
Gallensäuren	Dickdarm
Östrogene	Brustdrüse
Phenobarbital	Leber

a) Chronisch atrophische Gastritis nach NaCl als Grundlage der Empfänglichkeit der (japanischen) Magenschleimhaut für die Karzinogenität von Pyrolyse-Produkten.

Sugimura gibt abschließend als Vorschlag eine Reihe von Regeln für praktisches Verhalten:

1. Täglich gemischte Kost
2. Seltene Wiederholung der Tages-Kostpläne
3. Wenig Alkohol
4. Nicht rauchen
5. Reichlich Vitamine A, C, E (b)
6. Genügend Nahrungsfaser
7. Wenig Salz
8. Nicht zu heiße Getränke
9. Nichts verkohlen lassen auf dem Herd

b) Siehe Abschnitt 2 dieses Berichtes.

Der Vortrag von Matsushima (aus dem von Sugimura geleiteten Institut) baut manche der oben genannten Themen noch aus und schließt Bräunungsprodukte, Mykotoxine und Nitroso-Derivate ein.

Kommentar

Die Arbeit von Sugimura ist schon aufregend. Konzeptionell neu sind eigentlich nur wenige Dinge – wenn man etwa an die Studien von Heyns denkt – aus chemischer Sicht.

Viel wichtiger ist

- a) die Tatsache, daß Ko-Karzinogen-Effekte als selbstverständlicher Teilschritt der Karzinogenese akzeptiert scheinen: in der Debatte rührte sich hierzu keine Frage;
- b) daß ein konsequentes Prüfschema aufgezeigt wird, das irgendwelche (eher traditionell anmutende) Tierversuche in großem Maßstab („Mega-Mäuse-Versuch“) offenbar obsolet macht und statt dessen in relativ später Experimentierphase – nach einer Reihe von In-vitro-Tests – straff gezielte Tierversuche einsetzt. Das wird möglich, weil
- c) konsequente Isolierung und Strukturaufklärung potentiell aktiver Verbindungen am Beginn der Arbeit steht (der Berichterstatter erinnert sich an Ephraim Rackers „First purify – then talk“), gefolgt von
- d) ebenso konsequenter Prüfung aller isolierten Substanzen auf „Aktivierbarkeit“, im wesentlichen also mikrosomale Überführung in eigentlich reaktive Molekülspezies.

Hier soll nur eine sehr begrenzte Zahl von Folgerungen vorgeschlagen werden:

1. Die Food & Drug Administration der USA verlangt gegenwärtig keine Prüfung auf Ko-Karzinogenese (tumor promoting activity), wenn eine Substanz als „food additive“ angemeldet wird.

2. Ohne auf quantitative Fragen pyrolytischer Reaktionen einzugehen, muß empfohlen werden, trockene Hitze wo irgend möglich bei Verarbeitungsprozessen zu vermeiden – wofür es auch eine Reihe anderer Gründe

gibt – und gerade bei weitgehend vorgefertigter Nahrung Erhitzungsverfahren vorzusehen, die Brenz-Reaktionen auf einem Minimum halten. Ggf. werden Gewürze stärker eingesetzt werden müssen.

3. Jegliche Situation, die zu erhöhter Aktivität von Lebermikrosomen führt, ist als bedenklich anzusehen: Arzneimittel, Lebensmittel-Zusatzstoffe, Umweltchemikalien, Schadstoffe in Lebensmitteln wie z. B. chlorierte Kohlenwasserstoffe, überwiegend also Umstände, die außerhalb des Einflußbereiches der Lebensmittelverarbeitung liegen, können zur Gefahrenerhöhung führen, auch wenn es Gegenbeispiele (Gefahrenerniedrigung!) und relevanzfreie Beobachtungen gibt. Zu empfehlen ist also die Vermeidung von Reizen, die die mikrosomale Aktivität erhöhen, und von Stoffen, die unter diesen Umständen erhöhte biologische Aktivität als Karzinogen, Ko-Karzinogen und/oder Mutagen gewinnen können. Die Fälle, in denen höhere mikrosomale Aktivitäten nicht eine Substanz zu biologischer Wirksamkeit aktivieren (aufgiften), sondern sie unwirksam machen (entgiften) oder unwirksam lassen, sind in der Minderzahl und als solche nicht vorhersehbar.

Addendum

Wichtig hierzu ist auch der Vortrag von Wattenberg, der eher systematisch die Reaktion mikrosomaler Systeme auf Nahrungsbestandteile geprüft hat. Er empfiehlt Glutathion-S-Transferase als Indikatorsystem auf eventuelle Inhibitoren der Karzinogenese (siehe Abschnitt 2 dieses Berichtes); auch UDP-Glucuronyl-Transferase und Epoxyd-Hydratase haben Indikatorcharakter – Beispiele: a) Cumarine, welche Glutathion-S-Transferase stimulieren, können im experimentellen Karzinogenese-Versuch den Tumorbefall verringern, b) Kaffeebohnen enthalten (grün, geröstet, entcoffeiniert, entfettet) stark wirksame Induktoren der Glutathion-S-Transferase, aber außer Coffein noch ein kräftiges Mutagen: endgültige Kaffeebeurteilung sei gegenwärtig noch nicht möglich. Auch Indole mit Induktionseffekt auf Typ-B-Hydroxylierung sind Inhibitoren der Tumorentstehung im gezielten Karzinogenese-Versuch. Siehe hierzu auch Vortrag Campbell.

2 Hemmung der Wirkung krebsauslösender Substanzen durch essentielle Nährstoffe

Hier ist das zweite anregende Thema der Tagung: Im Prinzip kann man mit den Vitaminen A, C, E und mit Selen offenbar den Tumorbefall im Tierexperiment senken!

Vorbemerkung

Ascorbat und Tokopherol (je 100 mg/Tag) haben Einfluß auf den Mutagengehalt von Fäzesextrakten (Bruce).

Carotinoide

Nach Wald (Lancet 1980) hätten Tumorpatienten geringeren Carotinoidpegel im Serum.

Retinolmangel könne sowohl auf ungenügender Aufnahme als auch auf unzureichender Abgabe („Sekretion“) aus den Leberspeichern beruhen (Bertram).

Retinol, Retinylacetat, Retinal sind etwa gleich wirksam, Vitamin-A-Säure ist unwirksam.

Da in der Zellkultur die Funktion von Vitamin A wohlbekannt ist (Sättigungsdichte in Monolayer, Zelladhäsion, Mikrofilamente, Membranganglioside), wird überlegt, ob Retinol als Teil der Saccharid-Übertragung auf die Glykocalix der Zelloberfläche wirkt (mit Retinylphosphat, Mannosyl-Derivat, Dolichol-Derivat als Intermediaten) und so die Zellkommunikation (also auch Kontaktinhibition) aufrechterhält; fehlende Glykosyl-Ausstattung der Zelloberfläche gleich transformierter Zustand der Zelle gleich Vorbedingung für malignes Wachstum?

Jedenfalls ist Retinylacetat ein direkter Antagonist von Phorbol-diesteren.

Unter Retinylacetat treten Änderungen des Gangliosidmusters der Zellmembran auf, die Synthese von Glykoproteiden und Gangliosiden wird stimuliert.

In vitro hat Retinylacetat eine ED₅₀ von 20 ng/ml Serum. Durch Röntgenstrahlen bedingte Zelltransformation (300–400 rad) wird in Gegenwart von Carotinoiden (auch N-Äthylretinamid) verhindert, in Gegenwart von Phorbol-diesteren gefördert (Borek).

Intrazelluläre, Vitamin A bindende Proteine hat Chytil untersucht, diskutiert Beziehungen zum Differenzierungsgrad einer Zelle. Den Zellen eines humanen Lungentumors fehle das Protein, aber eine durchgängige einheitliche Funktion habe sich für dieses Bindeprotein noch nicht herausgestellt – übrigens auch nicht für das Vitamin-A-Säure bindende Protein.

Hicks führt näher aus, daß beim Menschen Krebsbefall mit unternormaler Retinolversorgung verknüpft sei – Verbindung zur Zelldifferenzierung sei naheliegend.

Wenn Ratten ein zum Blasenkarzinom führendes Nitrosamin erhalten, verzögert N-Äthylretinamid den Beginn der manifesten Tumorerkrankung, hat aber dann auf den Ablauf der Erkrankung keinen größeren Einfluß, so daß Mortalitätsdaten im wesentlichen von Carotinoiden unbeeinflußt zu sein scheinen. Es wird also eine Art Anti-Progression als Wirkungsbild angegeben.

Der voranstehende Versuch ist kein Therapieexperiment; die Aufgabe bestünde im Auffinden stärker wirksamer und/oder weniger toxischer Derivate, denn die bisherige Anwendung von Carotinoiden bewege sich nahe der Toxizitätsgrenze, und daher sei die Verzögerungswirkung auf die Karzinogene nicht leicht zu demonstrieren.

Ascorbinsäure

Laut Benedict kann Ascorbat an der Zellkultur mit 1 µg/ml die maligne Transformation hemmen, auch wenn es erst nach der Initiation angewendet wird. Dieser Befund habe mit der Kollagensynthese nichts zu tun, sei bezüglich Mechanismus ungeklärt und nicht ohne weiteres auf Verhältnisse in vitro oder Tumortherapie zu übertragen.

In der Diskussion wird an Radikalfänger-Eigenschaft gedacht, aber der Befund bleibt im wesentlichen noch rein deskriptiver Natur.

Tokopherol

Nach Wang läßt sich mit α -Tokopherol eine Reihe von Wirkungen erzielen, die in Verhinderung durch Anthracycline (Daunomycin; Adriamycin) bedingter Karzinogenese besteht, ohne daß die krebstherapeutische Wirkung dieser Antibiotika verändert werde. Radikalintermediate seien die reaktive Spezies bei Karzinogenese, Radikalabfang mittels Tokopheroxyd und Tokopherylchinon sei erwiesen (neben Glutathionperoxydase und Katalase).

Daher bestehe die Tokopherol-Funktion im Organismus aus

- a) Antioxydans-Effekt;
- b) Verringerung der Karzinogen-Bindung an DNS;
- c) Corepressor-Effekt (Olsen, 1974).

Man brauche hohe Dosen.

Selen

In einer Übersicht über ca. 20 Publikationen wird berichtet, unter welchen Bedingungen mit Selen, Selenit oder organisch gebundenem Selen chemische Karzinogenese unterbunden werden kann. Selen hat nichts mit Krebs-Chemotherapie zu tun.

Drei Arbeiten bringen nach Griffin Angaben, die mit 2 ppm SeO_2 im Trinkwasser eine Senkung der Befallsrate mit „Spontan“-Tumoren im Rattenversuch zu erweisen scheinen. 10 ppm Se im Futter verringern sehr stark den Stoffwechsel von Benzpyren. Griffin ist vorsichtig bezüglich der Nähe der hier beschriebenen Se-Dosen zu toxischen Wirkungen; gegebenenfalls könnte man den Versorgungszustand auf Grund des Ergänzungseffekts auf Glutathionperoxydase messen und so die Sicherheitsspanne näherungsweise erfassen.

Hinweis auf selenreiche Böden in Wyoming und Se-Mangelböden, die mit Düngung ausgeglichen werden können.

Zum Wirkungsmechanismus können bisher nur Vorschläge gemacht werden, wobei Redoxsysteme (Entgiftung? Radikalfang? Antioxydans?) eine gewisse Wahrscheinlichkeit besitzen.

In vitro hemmt 0,1 μg $\text{Na}_2\text{SeO}_3/\text{ml}$ die maligne Zelltransformation durch Benzpyren (Borek). Die Versuche an den Zellkulturen werden fortgesetzt.

Kommentar

Keiner der Redner zitiert ältere Literatur, die ein gutes Jahrzehnt lang zu Fragen der (alimentären; peroxydativen) Lebernekrose über Selen und Tokopherol entstanden ist. Letzte Klärung haben die damaligen Bemühungen nicht gebracht, aber:

Es ist auffallend, daß alle Agenzien,
Retinoide (Carotinoide)
Tokopherol(e)
Ascorbat
Selen

mehr oder weniger energisch Redoxsysteme der Zelle zur Seite der Reduktion zu verschieben vermögen.

Die – soweit überhaupt genannt – benötigten hohen Dosen legen es eher nahe, daß die hier angegebenen Antitumorwirkungen nichts mit der klassischen Nährstofffunktion als Vitamin oder Spurenelement zu tun haben.

Wenn Redoxsysteme der Angriffspunkt für diese Stoffe in der Zelle sind, so wird man nach einem gemeinsamen (!) Träger mit stöchiometrisch relevanter (!) Konzentration zu suchen haben. Es sei die Spekulation erlaubt, daß dies Glutathion sein könnte, welches in vielen Zellen etwa äquimolar zu ATP, nämlich 3-5millimolar, vorkommt und dabei in der „gesunden“ Zelle zu über 99 % reduziert ist. Wohlbemerkt eine Spekulation, die gegebenenfalls Hypothesenbildung für Experimente gestattet. Ein Analogfall wäre das rote Blutkörperchen, in welchem reduziertes Glutathion in der Kausalkette zur Erhaltung von Hämoglobin-Eisen in zweiseitigem Zustand steht.

Für die vier genannten essentiellen Nährstoffe sind Umfang und Überzeugungskraft der vorgelegten Befunde deutlich verschieden. Der Berichterstatter sieht in den Angaben zu Vitamin A und Selen eine beachtliche Zahl solider Befunde, während die Verfechter von Ascorbat und Tokopherol noch mehr Arbeit leisten müssen, ehe ihre Hypothesen weiterreichende Überzeugungskraft gewinnen.

Der enorme gedankliche Reiz aller dieser Befunde liegt in der Chance, gegebenenfalls Wege zur Vorbeugung weisen zu können, womöglich auch dann, wenn die Anwesenheit bekannter karzinogener Stoffe ausgeschlossen werden kann, es positivenfalls also um die Verringerung der „Spontan“-Tumorraten geht.

3 Nahrungsfette und Krebserkrankungen (inkl. Hormonfragen)

Im Tierversuch stammen die ersten soliden Befunde nun schon aus der Zeit vor mehr als 50 Jahren, als Watson und Mellanby zeigten, daß höhere Fettgehalte des Futters den Tumorbefall nach chemischer Karzinogenese erhöhen; hierbei sind ungesättigte Fette wirksamer als gesättigte. Zum Wirkungsmechanismus ist nichts bekannt (Kritchevsky).

Neuere Daten zeigen, daß nicht nur der Fett-, sondern auch der Energiegehalt des Futters bedeutsam ist:

niedrig Fett	- niedrig Energie	bester Fall
hoch Fett	- niedrig Energie	
niedrig Fett	- viel Energie	
hoch Fett	- viel Energie	schlechtester Fall

Nichts Sichereres ist nach Kritchevsky bisher zu Cholesterin und Gallensäure herausgekommen! Die Verhältnisse sind sehr komplex, Nahrungsfasern kann positiv oder negativ je nach Begleitumständen wirken. Neuestes aus Framingham: Kolonkarzinom-Befallsrate hat nichts mit Plasma-Cholesterin zu tun!

Keine epidemiologische Studie in den USA, auch nicht mit Extremgruppen, hat nach Kritchevsky bisher eine Korrelation zwischen Verzehr tierischer Fette und Kolonkarzinom ergeben!

Dagegen besteht epidemiologisch eine Korrelation zwischen Mammakarzinom und Fettzufuhr mit der Nahrung beim Menschen (Kidwall; Carroll). Unter der Hypothese, ungesättigte Fettsäuren bildeten einen Proliferationsreiz auf das Mammaepithel, hat Kidwell an Kulturzellen umfangreiche Versuche angestellt, die das zu bestätigen scheinen. Neue Arbeitshypothese: Fettzellbezirke der Mamma haben nur eine begrenzte Kapazität zum Einbau ungesättigter Fettsäuren, deren Proliferationsreiz dann voll auf das Mammaepithel trifft, wenn die Zufuhr oberhalb der „Kapazitätsgrenze“ liegt.

Solche Wechselwirkungen sind offenbar vielfältiger Art, hormonale Einflüsse auf die Freisetzung ungesättigter Fettsäuren aus Membran-Phosphatiden erinnern an erste Schritte der Arachidonatfreisetzung zur Prostaglandin-Synthese. Am wichtigsten scheint Prolactin zu sein.

Carroll als dritter Redner zum Thema zieht vor allem ältere epidemiologische Daten heran, die laut Kritchevsky nicht viel bringen. Jedenfalls gibt es keine Korrelation zwischen Mangel an essentiellen Fettsäuren bzw. Zufuhr von Antioxydanzien und dem Tumorbefall des Menschen.

Experimentell arbeitet Carroll mit chemischer Karzinogenese am Labor-Nagetier; bündige Deutungen der Befunde fehlen, wenn unzweifelhafte Effekte seitens der Nahrungsfette beschrieben werden. Promotor-Effekte werden für ungesättigte Fettsäuren als möglich angegeben.

Prolactin und Wachstumshormon stehen im Vordergrund der Ausführungen von Lipsett zu Nahrungsfaktoren und hormonabhängigen Tumoren in Mamma bzw. Prostata.

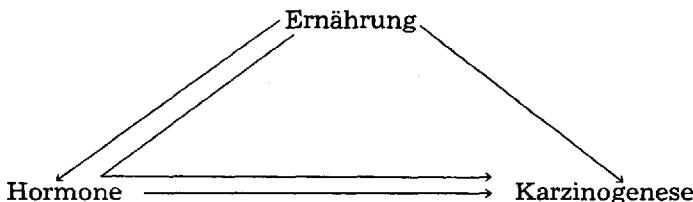
So kann kalorische Überernährung in der Leber zur vermehrten Synthese der Faktoren führen, die unter Einfluß von Wachstumshormon als dessen Mittler zu peripheren Geweben gebildet werden. Nahrungseinflüsse auf die Steroidsynthese und auf Östradiol-Rezeptor-Bindung werden dargelegt. Schließlich wird der Stoffwechsel von Steroidhormonen als von der Ernährung abhängig gefunden. Angesichts dieser Komplexität kann der Effekt ernährungsabhängiger Hormone auf die Karzinogenese noch nicht abschließend diskutiert werden.

Auch Rogers zeigt den Anstieg der Tumorausbeute bei chemischer Karzinogenese durch Erhöhung des Fettgehaltes im Rattenfutter. Eine Fülle von Fetten wird verglichen, wobei sich keine massiven Unterschiede herausstellen, außer daß Maisöl als etwas stärker wirksam herausragt, ungesättigte Öle wahrscheinlich etwas wirksamer als gesättigte Fette sind. Rogers betont wie Lipsett die Vielfalt der Wechselwirkungen zwischen Ernährung und Hormonen, die Kausaldeutungen derzeit noch verhindert.

Kommentar

Es ist wohl als unbestreitbar anzusehen, daß Zusammenhänge zwischen Fettgehalt des Futters und Tumormanifestation bestehen; kausale Beziehungen sind jedoch bisher nicht entdeckt.

Nahrungsfaktoren haben direkte Einflüsse auf Tumorzellen, wie auch direkte Beziehungen bestehen zwischen Hormonen und dem Tumorgeschehen. Wenn nun hormonvermittelte Ernährungseffekte dazukommen, wird das Bild so unübersichtlich, daß eine Kausalitätsprüfung zum Ein-



fluß von Nahrungsfetten auf die Krebsentstehung zu einer fast unlösbar en Aufgabe wird.

4 Ernährung und Stoffwechsel des Krebskranken (inkl. Kachexie)

Die alte Frage, ob man nicht Krebszellen optimal miternähre, wenn dem Krebskranken eine möglichst gute Ernährung zuteil werde, ist ungeklärt. Die womöglich vorhandenen Steuerungsfaktoren, die dem Tumorgewebe einen Teil der täglichen Nahrung „zuteilen“, versagen gar zu leicht, so daß Tumorgewebe in bemerkenswerter Weise autonom erscheint und der Patient unrettbar in Kachexie verfällt.

Was nun aber zur Kachexie führt, ist trotz zahlreicher Bemühungen weitgehend unklar (Morrison), obwohl der vor 49 Jahren geprägte Satz, Aushungerung des krebskranken Organismus sei hauptsächlicher Todesgrund, weiterhin voll gilt.

Vieles spricht dafür, daß zentralnervöse Funktionen bei der Regelung der Nahrungsaufnahme auch bei Kachexie wirksam bleiben, die Ursache der Störung also wohl eher in „peripheren“ als in zentralen Umständen zu suchen sei.

Im Energiehaushalt (experimentell: Änderung der Energiedichte im Tierfutter; Absenkung der Raumtemperatur) und im Aminosäuren-Stoffwechsel (Reaktionsbereitschaft auf passageren Histidinmangel; Tryptophan-Uberschuß) hat sich nach Morrison genausowenig wie beim Insulin-Haushalt und bei der Rolle körperlicher Aktivität auf das Appetitverhalten eine tragfähige Beziehung zur Kachexie des Tumorkranken zeigen lassen.

Stein fragt, ob der Energiehaushalt des Tumorkranken durch die energetischen Ansprüche der Proteinsynthese überfordert sein mag. Immerhin entfielen normalerweise 20–40 % der Energieaufnahme auf die Proteinsynthese, und diese sei im Karzinomträger nicht nur im Tumorgewebe, sondern auch in den nicht befallenen Organen erhöht.

Ferner wird berichtet, ein Tumor wachse sehr schlecht, wenn Kohlenhydrat als Energieträger des Futters durch Fett ersetzt werde. Diese Angabe blieb undiskutiert und ohne Bezug zu den Ausführungen von Weinhause, M. J. Weber und G. Weber zu Fragen des Kohlenhydratstoffwechsels im Tumorgewebe.

Nach Lawson, der ein ganzes Arsenal von Untersuchungsverfahren der klinischen Ernährungswissenschaft präsentiert, seien Albuminabfall im Serum, Fettgewebsverlust und Schwund der Muskelmasse als Zeichen

baldigen Todes zu werten. Sehr energisch und kundig durchgeführte Versuche, Krebskranke echt überzuernähren, bleiben wirkungslos: die Überlebenszeit sei nutritiv nicht zu verbessern. Am schlechtesten seien Patienten mit Kolonkarzinom plus Lebermetastasen dran.

5 Nährstofferfordernisse in Krebszellen

Weinhouse unternimmt es, die von Warburg aufgestellten Hypothesen im Licht neuester Erkenntnisse zu diskutieren. Nichts – so der Redner – sei in Tumoren nach dem Alles-oder-Nichts-Gesetz absolut neuartig. Alle von der Norm abweichenden Befunde seien außerstande, das Wesen der Malignität zu erklären: ein weiser Vortrag.

M. J. Weber hat zum Glucosetransport noch keine abschließende Deutung.

G. Weber betont für Tumorzellen das Fehlen der Gluconeogenese und den Anstieg von Pentosephosphat-bildenden Enzymen für die PRPP-Synthese, ferner den Anstieg des Desoxynucleosidtriphosphat-Pools.

Tumorzell-Enzyme reagierten nicht – wie z. B. Leberenzyme – mit Aktivitätsänderung auf Nahrungsfaktoren.

Nierentumoren humanen bzw. tierischen Ursprungs zeigten prinzipiell gleichartige Befunde.

Als Summe aus Studien von je 14 Ratten-, Mäuse-, Hühner- und Humantumoren gelte: Es drehe sich biochemisch alles um die Bildung von Ribose-5-phosphat und dessen Weiterverarbeitung zu Phospho-ribo-sylypyrophosphat (PRPP).

Ein andersartiger Versuch, die Ernährung von Krebszellen zu studieren, führt zur Zellkultur: Hierzu berichten Good, Kramer und Ohnuma. Zink hat Funktionen für die T-Zell-Immunität, Zinkmangel sei Alleinursache der Akrodermatitis enteropathica. Verlängerung der Lebensspanne durch Kalorienrestriktion bzw. Fettbeschränkung bestätigt die Befunde von Tannenbaum (1970). T-Zellen haben ferner einen Bedarf an Asparagin, wodurch sie sich ebenso wie in der Cytosin-arabinosid-Empfindlichkeit von B-Zellen unterscheiden.

Serumfaktoren werden von McKeehan auf die Zellkinetik *in vitro* untersucht. Baserga beschreibt Indikatoren für die verschiedenen Stadien des Zellzyklus; gesunde Zellen sind besonders empfindlich bei Mangel an Wachstumsfaktoren (Polypeptide; Hormone), während transformierte Zellen viel empfindlicher für einen Nährstoffmangel sind, z. B. an Aminosäuren. Stragand verfolgt die Zellkinetik nach kontrollierten Fasten-Wiederauffütterungs-Zyklen, Padilla diskutiert die Funktion der Gluconeogenese aus Lactat und der „futile cycles“ für die Tumorzelle.

Kommentar

Die Abschnitte 4 und 5 dieses Berichts zeigen die enorme Vielfalt der Krebsforschung, so daß scheinbar weit auseinanderliegende Gebiete auf Ernährungsrelevanz abgeprüft werden – durchaus zum Vorteil einer einigermaßen ausgewogenen Perspektive, auch wenn diese Themengebiete keine unmittelbaren Maßnahmen oder Empfehlungen nahelegen.

6 Schlußbemerkungen

Den letzten Vortrag hielt van Eys über Ernährung, Grundlagenwissenschaft und Fehler der Vergangenheit. Im Zentrum des Interesses an der Ernährungswissenschaft – strikte Wissenschaftlichkeit selbstverständlich vorausgesetzt – steht heute die integrierte Funktion intakter Organismen. Der Redner warnt davor, zu rasch am Menschen zu experimentieren, ohne vorher das ganze Potential gezielter Tierversuche auszuschöpfen; Forcher hätten manchmal die unglückliche Neigung, sich selbst in Erfolgswang zu setzen, indem sie sich an die Laienpresse wendeten.

Krebs sei – insofern sei die Verbindung mit der Ernährung notwendig und fruchtbar – ein Naturereignis, bei welchem die Integration eines Organismus profund gestört ist.

Wer von Ernährung die Krebsheilung erwartet, setzt Fehler der Vergangenheit fort: Krankheiten werden über ihre Ursachen, nicht über ihre Phänomenologie ausrottbar! Interessierte Leser dieses Berichts seien auf die Federation Proceedings 38, 2553 (1979) hingewiesen, wo van Eys weitere Aspekte behandelt. Ernährung und Krebs stehen nicht in Opposition zueinander. Ernährungsforschung ist gut, wenn sie etwas bewirkt für

- a) Grundlagen (z. B. Stoffwechsel),
- b) medizinische Relevanz (z. B. Krankheit),
- c) Volksgesundheit (z. B. Epidemiologie).

Es habe noch nie weit geführt, wenn man dem obsoleten Prinzip „One nutrient – one disease – one concept“ verhaftet bleibe.

Während dies Worte zum Beschuß der Tagung aus hoher Warte sind, hat der eigentliche ernährungswissenschaftliche Vortrag von Darby ein wenig enttäuscht. Den Titel seines Vortrages benannte Darby in „Nutrition, Diet and Cancer – Concepts and Policy“ um. Befürwortung von mehr Forschung, Klagen über voreilige behördliche Maßnahmen, Kausalität als Vorbedingung einer „food policy“, Nachwuchs-Ausbildung und mehr Lehrstühle in der Ernährungswissenschaft, Prävention und Protektion sind Stichworte seines Vortrages. Immer wieder werden defensive Argumente behandelt, die gleichwohl den Eindruck von Leerformeln nicht ganz vermeiden: Was man nicht weiß, könne man nicht fordern; Epidemiologie beweise nichts; grundlegende Konzepte seien die Basis künftigen Fortschritts; „dietary risk factor“ sei ein unglücklicher Begriff; Hormone hätten so vielfältige Wirkungen – Gegen- und Mit-Regulationen eingeschlossen –, daß sich eigentlich nichts kausal belegen lasse.

In gar nicht wenigen Vortragsbefunden gibt es im privaten Gespräch Gegenmeinungen, so z. B. zu den Pyrolyse-Studien von Sugimura die Angabe, Mormonen in Utah äßen besonders viel Fleisch, seien aber epidemiologisch mit weniger Karzinomfällen als im USA-Durchschnitt behaftet. Dies ist keineswegs ein zwingender Widerspruch, aber es ist der Hinweis auf äußerste Sorgfalt bei Darstellung und Interpretation von Versuchsergebnissen naheliegend.

Die Tagung lehrt, wie stark sich das Feld der Karzinogenese-Forschung verlagert hat: Führende Kraft ist zunächst der Chemiker; Reinsubstanzen durchlaufen Schnelltests; Zellbiologie und Molekularbiologie nehmen die Position ein, die früher Domäne der deskriptiven Morphologie war; die Hoffnung, es würde sich die „Dunkelziffer“ der „Spontan-

tumoren“ verringern lassen, ist nicht mehr ganz utopisch, im Gegenteil, man darf mit einiger Sicherheit erwarten, daß in wenigen Jahren eine partielle Prävention versucht werden wird.

Ob es angesichts der Daten mit Retinol sowie weiteren Vitaminen und Selen dabei bleiben wird, daß Vorbeugung durch ernährungsbezogene Maßnahmen betrieben wird, oder ob es künftig medikamentöse Wege der Vorbeugung geben wird, die auf den mit Nährstoffen erhaltenen Einblikken basieren, ist im Grunde nicht wichtig. Kontrollierter Optimismus ist wohl mit beachtlicher Wahrscheinlichkeit berechtigt, auch wenn der Zeitfaktor für echten Fortschritt noch weiterhin im dunkeln liegt.

7 Postskriptum

Das Thema „Ernährung und Krebs“ war auf dem Mitte August 1981 in San Diego gehaltenen 12. Internationalen Kongreß für Ernährung kein Hauptthema, wurde aber im Zusammenhang abgehandelt.

Lipide stehen in drei Vorträgen (Lubin, Favier et al., Carroll et al.) im Mittelpunkt; Korrelationen zur Krebsentstehung sind unübersehbar; Kausalverknüpfungen dagegen sind weder onkologisch noch lipidchemisch gegenwärtig tragfähig, so daß weitere Arbeiten abgewartet werden müssen.

Vitamin A erweist seine Relevanz auch beim Lungenkarzinom des Menschen, in dem Plasma- und Leberkonzentrationen des Vitamins um so höher sind, je geringer der Tumorbefall des Menschen ist (Lopez et al.).

Weitere Angaben betreffen Nahrungsfaser und Kolontumoren (Bingham et al.), wonach pentosehaltige Komponenten mit dem Dickdarmkrebs negativ korreliert seien: Je mehr Pentosane aufgenommen werden (18 g/Tag an einem finnischen Ort), um so geringer sei der Darmkrebsbefall (nur 30 % des Wertes von Kopenhagen).

Schließlich seien aus den Bemühungen, Kachexie zu verstehen und zu vermeiden, noch die Angaben von Fields et al. hervorgehoben. In Experimentaltumoren fehlen Regulationsglieder der Pyruvatdehydrogenase und lassen so viel Pyruvat zum Abbau gelangen, daß an diesem Stoffwechselpunkt ganz unökonomisch hohe Stoffflüsse auftreten, womit Kachexie vielleicht begründet werden kann.

Zusammenfassung

An Hand eines Tagungsberichtes (Annual Symposium on Fundamental Cancer Research, Houston, und Internationaler Ernährungskongreß, San Diego) wird vor allem auf Fragen der Kanzerogenese eingegangen: Rolle von Carotinoiden als Hemmstoffe und Rolle von Pyrolyse-Produkten als Förderer der Krebsentstehung, beide überwiegend im Bereich der Promotion nach anderweitig erfolgter Initiation. Hier liegen für die Zukunft Chancen aktiver Prävention und kausaler Aufklärung bisher scheinbar schicksalhafter (Spontan-)Erkrankungen.

Summary

A meeting report is given (Annual Symposium on Fundamental Cancer Research, Houston, and International Congress of Nutrition, San Diego) which mainly deals with cancerogenesis: The role of retinoids as inhibitors, and the role of

pyrolysis products as promoter of cancerogenesis, both essentially active in the tumor promotion range of cancerogenesis, after previous initiation. In the future, enhanced chances may be foreseen for active prevention and for causal elucidation of cancer formation, which until now seems to be a spontaneous disease.

Anschrift des Verfassers:

Dr. Günther Siebert, Abt. f. Experimentelle Zahnheilkunde der Universitätsklinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten, 8700 Würzburg