

Übersicht

Ernährung und Colonkrebsätiologie: Von der deskriptiven Epidemiologie zur diätetischen Prävention

R. Edenharder

Hygiene-Institut der Universität Mainz (Direktor: Prof. Dr. J. Borneff)

Zusammenfassung: Der Colonkrebs ist eine der häufigsten Krebserkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland und in den meisten westlichen Ländern, in Afrika, Asien und Lateinamerika jedoch gewöhnlich selten. Aufgrund epidemiologischer Untersuchungen sind verschiedenartige Ernährungsgewohnheiten die Hauptursache für diese Unterschiede. Ein hoher Fett- und Eiweißkonsum wurde als Risikofaktor erkannt, während ein hoher Ballaststoffgehalt der Nahrung sich als protektiv erwies. Die existierenden Hypothesen zur Ätiologie des Colonkrebses, die vom „Zwei-Stufen-Initiations-Promotionsmodell“ ausgehen, betrachten das Wechselspiel der Einwirkung von Initiatoren, Promotoren und Inhibitoren als entscheidend für die Realisierung des Colonkrebses. Als Initiatoren kommen Pyrolyseprodukte in Frage, die beim Erhitzen proteinreicher Lebensmittel (Fleisch, Fisch) entstehen, sowie Stoffwechselprodukte von Darmbakterien (fäkale Mutagene, N-Nitrosoverbindungen, Transformationsprodukte von Gallensäuren). Fette wirken wahrscheinlich nur auf der Promotionsebene ein. Die ernährungsabhängige bakterielle Bildung der Desoxy- und Lithocholsäure ist ein möglicher, experimentell belegter Mechanismus. Der Schutzeffekt einer ballaststofffreien Ernährung dürfte insbesondere auf einer Verdünnung und Adsorption von Schadstoffen beruhen. Als weitere protektive Faktoren der menschlichen Nahrung gelten Calcium, Vitamin A, β-Carotin und Selen. In dieser Arbeit werden die Belege diskutiert, die den existierenden Hypothesen zugrunde liegen, und die Möglichkeiten zur diätetischen Prävention des Colonkrebses erörtert.

Summary: Colon cancer is one of the most frequent forms of cancer in the Federal Republic of Germany and in most Western countries, but is, however, generally rare in Africa, Asia, and Latin America. Based on epidemiological investigations, differing dietary practices are considered to be main reason for these differences. A high fat and protein consumption was identified as a risk factor, while a high fibre content of the diet was found to be protective. Existing hypotheses of the etiology of colon cancer, which are based on the two-stage initiation-promotion model, regard interactions between initiators, promoters, and inhibitors as decisive for the final outcome of colon cancer. Possible initiators are pyrolysis products of protein-rich food (meat or fish), generated by heating, and products of metabolism of intestinal bacteria (e.g. faecal mutagens, N-nitroso compounds, transformation products of bile acids). Fats probably exert their influence only at the promotional stage. The diet-dependent bacterial formation of deoxycholic and lithocholic acids is a possible mechanism which has been experimentally substantiated. The protective effect of a diet rich in fibre seems to be mediated in particular by dilution and

adsorption of harmful compounds. Further protective factors in human diet may be calcium, selenium, vitamin A and β -carotene. In this paper, evidence, both supporting and refuting the existing hypotheses, is discussed, as well as the possibilities of dietary prevention of colon cancer.

Schlüsselwörter: Colonkrebs, Epidemiologie, Ernährung, Ätiologie

Deskriptive Epidemiologie

Faßt man Colon- und Rektumkrebs wie bisher vielfach üblich unter dem Oberbegriff Dickdarmkrebs zusammen, so rangiert diese Krankheit nach der Inzidenz wie nach der Mortalität auf Platz zwei aller Krebsarten in der Bundesrepublik Deutschland (58). Die Inzidenz des kolorektalen Krebses ist hoch in den angelsächsisch geprägten Nationen der Erde und in West- und Nordeuropa, ausgenommen Finnland, jedoch i. a. niedrig in Afrika, Asien, einschließlich des hochindustrialisierten Japan, und Südamerika (Tab. 1). Regionale Unterschiede innerhalb desselben Landes wurden ebenfalls beobachtet, z. B. in den USA und Großbritannien.

Nach der Karzinomentstehung ist der Dickdarm in drei Untereinheiten aufzuteilen: das proximale Colon (Caecum bis Colon transversum), das distale Colon (Colon ascendens, Colon sigmoideum und der rektosigmoidale Übergang) sowie das „Rektum“, die letzten 8 cm des Dickdarmes (81). Der Hauptgrund für diese Unterteilung des Colons ist, daß in Gebieten mit niedriger Colonkrebsinzidenz die Karzinome sich meist im proximalen Colon finden, in Gebieten mit hoher Colonkrebsinzidenz jedoch

Tab. 1. Altersstandardisierte Inzidenzen des Colon- und Rektumkrebses bei Männern pro 100 000 Personen der sogenannten Weltbevölkerung und das Geschlechtsverhältnis (nach Waterhouse et al., 1982).

Registrator	Colon (ICD 153)	m/w	Rektum (ICD 154)	m/w
Senegal (Dakar)	0,6	0,9	1,5	1,5
Kolumbien (Cali)	4,5	0,8	3,4	1,5
Japan				
(Präfektur Miyagi)	8,3	1,1	9,2	1,5
(Nagasaki Stadt)	12,9	1,3	7,3	1,9
Bundesrepublik Deutschland				
(Hamburg)	16,5	1,1	12,9	1,2
Großbritannien				
(Schottland, Nordost)	22,7	1,0	15,9	1,8
Neuseeland	25,5	0,9	16,1	1,4
USA (Connecticut)	32,3	1,2	17,7	1,6
USA (Hawaii)				
Hawaiier	13,7	1,0	11,2	1,2
Kaukasier	25,3	1,4	14,1	1,6
Chinesen	29,4	1,4	18,7	1,9
Philippinos	16,9	1,8	13,6	1,5
Japaner	27,5	1,5	21,4	2,4

m/w = männlich/weiblich; Datenerhebung: 1969–1977

überwiegend im distalen Colon (56). Vor etwa zehn Jahren hatte Wynder lediglich in Colon- und Rektumkrebs aufgegliedert (78). Über die Risikofaktoren des Rektumkrebses ist wenig bekannt. Vermutungen über eine Bedeutung überhöhten Bierkonsums (5) und des Gebrauchs von Trinkwasser, das aus Oberflächenwasser aufbereitet wurde (22), konnten bisher nicht bestätigt werden. Die folgenden Ausführungen beziehen sich deshalb, soweit nichts anderes angegeben ist, nur auf das Colon.

Eine genetische Bedingtheit der Colonkrebsentstehung kommt nur für Sonderfälle in Frage, wie die familiäre Polyposis coli, eine autosomal dominant vererbte Krankheit (54), nicht aber für die Allgemeinbevölkerung. Wie Migrationsstudien zeigten, können die internationalen Unterschiede damit keinesfalls erklärt werden. Populationen, die aus Niedigrisikoländern – z. B. Indien, Japan, Polen, Südamerika – in Länder mit hohem Risiko einwanderten – etwa Australien, Großbritannien, die USA – näherten sich rasch dem Colonkrebs-, nicht jedoch dem Rektumkrebsrisiko der neuen Heimat an (18, 25). Voraussetzung war aber stets die Übernahme der Ernährungsgewohnheiten der neuen Heimat. Japanische Einwanderer in die USA, welche die traditionelle Lebensweise beibehielten, wiesen weiterhin die für ihr Herkunftsland typische niedrige Colon-, aber hohe Magenkrebsinzidenz auf (25). Umgekehrt haben heute die Bevölkerungen europäischer, afrikanischer und ostasiatischer Herkunft im Großraum San Francisco eine identische Colonkrebsinzidenz (um 28/100 000).

Die Bedeutung der Ernährung für die Ätiologie des Colonkrebses wird durch folgende Sachverhalte weiter belegt: Bevölkerungssubgruppen innerhalb eines Landes, deren Ernährungsweise erheblich differiert bzw. von derjenigen der Gesamtheit erheblich abweicht, weisen auch eine unterschiedliche Colonkrebsinzidenz auf. Das gilt sowohl für die ethnischen Subgruppen Hawaiis (Tab. 1) als auch für die 7-Tags-Adventisten in den USA, die meist Ovolaktovegetarier sind (45), für Vegetarier ganz allgemein und für die Mormonen (36). Die letzteren Gruppen weisen eine niedrigere Colonkrebsinzidenz auf als die übrige Bevölkerung der USA. Eine höhere Colonkrebsinzidenz haben dagegen sozioökonomische Gruppen mit höherem Einkommen und westlicher Lebensweise in Japan und Südamerika (52, 79). Generell gilt, daß in Niedigrisikogebieten aufgrund der „Verwestlichung“ der Lebensweise das Colonkrebsrisiko steigt, während es sich in den angelsächsischen Ländern stabilisiert hat (30, 82).

Ernährungsfaktoren in der Ätiologie des Colonkrebses

Der Zusammenhang zwischen Ernährung und Colonkrebsinzidenz wurde epidemiologisch vor allem mittels internationaler Korrelationsstudien und Fallkontrollstudien untersucht. Wie die Tabelle 2 zeigt, die eine vereinfachte Zusammenstellung der Ergebnisse internationaler Korrelationsstudien gibt, existiert eine negative Assoziation mit dem Ballaststoffgehalt (dietary fibre) der Nahrung sowohl insgesamt wie mit einigen ballaststoffreichen Lebensmitteln (Getreideprodukten, Gemüse). Eine positive Korrelation wurde mit dem Gesamtfett- und Fleischgehalt der Nahrung, insbesondere Rindfleisch, gefunden, ebenso mit tierischem Protein, beachtenswerterweise aber nicht mit dem Gesamtproteingehalt. Im

Tab. 2. Ergebnisse aus acht internationalen Studien über den Zusammenhang zwischen Ernährung und Colonkrebs¹ (nach Zaridze, 1983).

Nahrungsbestandteile	Referenzen		
	positive	negative	keine Korrelation
Ballaststoffgehalt		c, f, g, h	b
Getreideprodukte		c, d, h	
Gemüse		d	
Fleisch	c, d, e, g		h
Tierisches Protein	a, b, c		
Gesamtprotein		g, h	
Gesamtfett	b, c, f		h
Tierisches Fett	b		
Fette und Öle	d, e		h
Cholesterin	f		

a, Gregor et al., 1969; b, Drasar et al., 1973; c, Armstrong et al., 1975; d, Howell, 1975; e, Wynder et al., 1977; f, Liu et al., 1979; g, Iarc, 1977; h, Jensen et al., 1982.

¹ Einige Autoren bezogen ihre Angaben auf Colon und Rektum.

Gegensatz dazu waren die Ergebnisse der Fallkontrollstudien widersprüchlich. Meist konnte nur die negative Assoziation mit dem Gemüsegehalt der Nahrung bestätigt werden, eine positive Korrelation mit dem Gesamtfett- und Fleischgehalt wurde nur in einem Teil der Studien gefunden. Zusammenstellungen und detaillierte Erörterungen dieser Studien finden sich z. B. bei Zaridze (82) und Tollefson (64). Ursache der Diskrepanzen könnten die methodischen Probleme der Fallkontrollstudien sein, insbesondere der Auswahl geeigneter Kontrollen. Solche Studien sollten deshalb nur noch in Gebieten durchgeführt werden, in denen Populationen mit deutlich verschiedenen Ernährungsgewohnheiten leben. Besonders zu beachten ist ferner, daß epidemiologische Studien nur das Endergebnis messen können. Sollten die diätetischen Risikofaktoren „hoher Fett- bzw. Fleischgehalt“ in Beziehung zur Tumorpromotion, nicht aber zur Initiation stehen, so muß mit widersprüchlichen Ergebnissen von Fallkontrollstudien gerechnet werden. Eine ausführliche Erörterung des Sachverhaltes findet sich bei Trichopoulos (65).

Um epidemiologisch erkannte Risiko- bzw. Schutzfaktoren in der Ätiologie des Colonkrebses sichern zu können, sind zusätzliche experimentelle Untersuchungen notwendig. Hierfür kommen Tiermodellversuche, *In-vitro-Studien*, metabolische oder biologische epidemiologische Methoden und Bevölkerungsstudien in Betracht. Im Falle des Colonkrebses erwies sich die Behandlung von Ratten oder Mäusen mit aromatischen Aminen wie 3,2'-Dimethyl-4-aminobiphenyl, Analogen des Cycasins (1,2-Dimethylhydrazin u. a.) sowie die intrarektale Instillation direkt wirkender Karzinogene vom Typ der Alkylnitrosoharnstoffe als besonders wertvoll.

Was den Risikofaktor „fettreiche Ernährung“ betrifft, so zeigten Reddy et al. (48, 50), daß unabhängig vom verwendeten Karzinogen Ratten auf

fettreicher Diät eine höhere Colonkrebsinzidenz aufwiesen als fettarm gefütterte Tiere. Neuerdings wurde auch erkannt, daß nicht nur die Fettmenge, sondern auch die Fettart von Bedeutung ist: Maisöl, Sonnenblumenöl, Schweineschmalz und Rinderfett stimulierten die Colonkarzinogenese, nicht aber Olivenöl, Kokosöl oder trans-Fette (51). Diese Befunde lassen vermuten, daß die Fettsäurenzusammensetzung ein wichtiger Faktor für die Tumorentstehung im Colon ist, lassen aber offen, welche Fettsäuren tatsächlich relevant sind. In anderen Untersuchungen wurde festgestellt, daß die zweifach ungesättigte Fettsäure Linolsäure wirksam war, nicht aber die gesättigte Stearinsäure (55). Ebenfalls unwirksam waren Fischöle mit ihrem hohen Gehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren (51). Dieses Ergebnis stimmt mit der Tatsache überein, daß die diätetische Sondergruppe der Eskimos trotz hohen Fettkonsums (Fischöle!) eine niedrige Colonkrebsinzidenz aufweist (71). Eine Funktion der Nahrungsfette bei der Tumorpromotion unterstützen auch Versuche von Bull et al. (7). Die Autoren konnten nachweisen, daß eine fettreiche Ernährung zeitabhängig nur dann zu einer höheren Colonkrebsinzidenz führte, wenn sie *nach* Gabe eines Karzinogens erfolgte. In der Studie zum Risikofaktor „proteinreiche Ernährung“ von Visek et al. (68) wurde kein Unterschied der Colonkrebsinzidenz bei proteinreicher bzw. -ärmer Diät gefunden. Protektive Effekte von Ballaststoffen konnten dagegen bestätigt werden (s. u. „Ballaststoffe“).

Die Hypothese der endogenen Entstehung des Dickdarmkrebses: Mikroflora und Gallensäurenmetabolismus

Um die Krebsursachen aufzuklären zu können, müssen aufgrund gesicherter oder vermuteter Risikofaktoren Hypothesen aufgestellt und experimentell überprüft werden. Dabei ist davon auszugehen, daß das in vielen Tiermodellen bestätigte „Zwei-Stufen-Initiations-Promotions-Modell“ auch für den Menschen gilt. Speziell beim Colonkrebs ist anzunehmen, daß Promotoren für die Ausprägung dieser Krankheit eine entscheidende Rolle spielen (73).

Die Exposition des Colons kann prinzipiell so geschehen, daß relevante Noxen entweder mit der Nahrung aufgenommen werden (*exogene Faktoren*) oder im Körper selbst entstehen (*endogene Faktoren*). In Frage kommt im letzteren Fall die Ausscheidung endogener Metaboliten über die Galle, die Aktivierung von Präkursoren durch intestinale Schleimhäute bzw. intestinale Bakterien oder die De-novo-Synthese durch die Darmbakterienflora. Da Bakterien und bakterielle Stoffwechselprodukte die wichtigsten „Umweltfaktoren“ des Colons sind, ist es wahrscheinlich, daß Bakterien in irgendeiner Weise in die Colonkrebsentstehung involviert sind. Diese Aspekte wurden in der Hillschen „*Hypothese von der endogenen Entstehung des Dickdarmkrebses*“ von 1971 vereinigt (29). Sie besagte: Die Art der Ernährung bestimmt die Zusammensetzung der intestinalen Bakterienflora sowie die Natur und Menge der Verbindungen, die den Bakterien als Substrate für die Bildung kompletter Karzinogene, Initiatoren oder Promotoren der Dickdarmkrebsentstehung zur Verfügung stehen.

Dickdarmmikroflora und Ernährung

Wenn die Hypothese richtig war, mußte eine fettriche, ballaststoffarme Ernährung eine Dickdarmmikroflora hervorbringen, die relevante Noxen aus Substanzen bilden konnte, die mit den epidemiologisch erkannten Risikofaktoren der Colonkrebsentstehung in kausalem Zusammenhang standen. Hierfür kamen nach Hill (29) nur Gallensäuren in Frage. In einer Vielzahl vergleichender Untersuchungen zur taxonomischen Zusammensetzung der Fäkalfluren verschiedenartig ernährter Kollektive in nationalen wie internationalen Studien, ferner von Risikogruppen (z. B. Personen mit adenomatösen Polypen) und Fallkontrollstudien konnten jedoch im Gegensatz zu tierexperimentellen Untersuchungen (76) keine zweifelsfreien Zusammenhänge zwischen Ernährung und der Zusammensetzung der Intestinalflora sowie dem Colonkrebsrisiko ermittelt werden. Auch Veränderungen in der Fäkalflora von Individuen unter dem Einfluß der Ernährung konnten nicht gesichert werden. Insgesamt gelang es bisher nicht, bestimmte Bakterienarten mit der Entstehung des Colonkrebses in Zusammenhang zu bringen. Hierfür könnten methodische Probleme bei der Stuhlsammlung und insbesondere der Isolierung der strikt anaeroben Fäkalflora verantwortlich sein, ferner große individuelle Unterschiede in der Zusammensetzung der Flora, die 400–500 verschiedene Arten bei Zahlen von $10^{11}/\text{g}$ Stuhl umfaßt. In Betracht kommt außerdem die Tatsache, daß die für die Bakterienflora verfügbaren Nahrungs- und Energiequellen durch die Diät *und* durch Ausscheidungen des Wirtes bestimmt werden, wobei letztere von größerer Bedeutung zu sein scheinen. Eine ausführliche Darstellung und Diskussion des Sachverhaltes findet sich bei Edenharder (16).

Bakterielle Gallensäurenverstoffwechselung und Ernährung

Setzt man eine Beteiligung der Dickdarmmikroflora an der Entstehung des Colonkrebses voraus, dann sind deren *metabolische Fähigkeiten* für den Kanzerisierungsprozeß von wesentlicher Bedeutung. Die Art der Ernährung könnte diese Fähigkeiten verändern, ohne die Zusammensetzung der Flora zu beeinflussen. Die Richtigkeit dieser Annahme konnte insofern belegt werden, als eine fleisch- und fettriche Ernährung zu höheren fäkalen Aktivitäten von Glucuronidasen, Azoreduktasen, Nitroreduktasen und zu niedrigeren Aktivitäten von Glucosidasen im Vergleich mit einer vegetarischen Ernährung führte (37). Während die Bedeutung dieser Enzyme aber noch unklar blieb, konnte der Realitätsgehalt der „Gallensäurenhypothese der Colonkrebsentstehung“ (29) geklärt werden. Internationale Vergleichsstudien von Populationen mit fettricher Hochrisiko- bzw. fettarmer Niedigrisikoernährung, Studien mit religiösen und diätetischen Subgruppen (7-Tags-Adventisten, Vegetarier u. a.) zeigten eine erhöhte tägliche Gallensäureausscheidung, höhere fäkale Gallensäurenkonzentrationen und einen höheren Anteil bakteriell veränderter Gallensäuren, speziell Desoxy- und Lithocholsäure, in Stühlen von Hochrisikogruppen (6, 16). Während experimentelle Untersuchungen an Einzelpersonen zu analogen Ergebnissen führten, waren die Ergebnisse der Fallkontrollstudien und die Untersuchung von Risikogruppen wider-

sprüchlich (6, 16). Wie *In-vitro*-Tests zeigten, sind insgesamt gesehen intestinale Bakterien in Abhängigkeit von Art und Stamm imstande, primäre Gallensäuren durch Reduktion, Oxidation, Epimerisierung und andere Umwandlungen in eine Vielzahl, vorher z. T. unbekannter sekundärer Gallensäuren zu überführen. Darunter finden sich auch Gallensäuren mit Kohlenstoffdoppelbindungen im Steroidgerüst (16). Es entstanden jedoch niemals karzinogene, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, obwohl eine Teilaromatisierung des Steroidgerüstes nachgewiesen werden konnte (28).

In Untersuchungen zur chemisch induzierten Colonkarzinogenese bei keimfreien und konventionellen Tieren erwiesen sich Gallensäuren, speziell Desoxy- und Lithocholsäure, als potente Promotoren, waren aber selbst nicht karzinogen (41, 52) und auch nicht mutagen (39). In analogen Experimenten führte jede Erhöhung der Gallensäurenkonzentration im Colon auch zu einer Erhöhung der Krebsinzidenz, was die Tatsache plausibel zu erklären vermag, daß ein hoher Fettgehalt der Nahrung ein Risikofaktor ist. Als Wirkungsmechanismus kommt eine Steigerung der Zellproliferation in Betracht, die anscheinend auch durch freie, langketige Fettsäuren erreicht werden kann, während ungesättigte Fettsäuren über die Erzeugung von Sauerstoffradikalen und damit einen anderen Mechanismus einzuwirken scheinen (8). Da die Promotorwirkung der Gallensäuren der Zellteilungsrate proportional ist, könnte die Verknüpfung der sekundären Gallensäuren Desoxy- und Lithocholsäure mit dem Colonkrebsrisiko durch Wachstumsvermehrung benigner Adenome gegeben sein.

Weitere endogene Faktoren: Cholesterol und Östrogene

Cholesterol

Im Gegensatz zu Gallensäuren zeigten Neutralsteroide wie Cholesterol keinen Promotoreffekt in der tierexperimentellen Colonkarzinogenese. Gegen eine direkte Funktion solcher Steroide sprechen auch die fast ausschließlich negativen Resultate epidemiologischer Untersuchungen an Probandenstühlen (82). Eine ältere Hypothese, die auf der international hohen Korrelation zwischen der Mortalität an Colonkrebs und koronaren Herzkrankheiten beruhte, besagte, daß hohe Serumcholesterolspiegel die Colonkrebsentstehung begünstigten. Die Ergebnisse neuerer prospektiver Studien und von Interventionsversuchen, meist aus dem Bereich der koronaren Herzkrankheiten, sprachen jedoch für eine *inverse* Korrelation zwischen diesen beiden Größen. Dieser Sachverhalt stimmt mit einer Promotorfunktion der Gallensäuren insofern überein, als die Gallensäurenaußenscheidung von der Clearance des Plasmacholesterols in der Leber abhängt. Die kritische Wertung der vorliegenden Daten, im Detail bei Tollefson dargestellt (64), führte jedoch mehrheitlich zu der Auffassung, daß die inverse Korrelation zwischen Serumcholesterolspiegel und Colonkrebsrisiko zwar vielleicht als solche besteht, daß sie aber jedenfalls nicht kausal ist.

Östrogene

Die international hohe Korrelation zwischen Brust-, Uterus-, Ovar-, Testis-, Prostata- und Colonkrebs (4) sowie die Tatsache, daß Frauen mit Colonkrebs ein leicht erhöhtes Risiko haben, einen zweiten Primärtumor in der Brust zu entwickeln (27), ließen endokrine Einflüsse als modifizierende Faktoren der Colonkrebsentstehung vermuten. Tatsächlich haben in westlichen Ländern Frauen mit höherer Geburtenzahl im Gegensatz zu früheren Alterskohorten ein leicht erniedrigtes Colonkrebsrisiko (40), während Nonnen ein höheres Risiko aufweisen (17). Andererseits wurde eine androgenabhängige Stimulation der Krebsentstehung im distalen Colon wahrscheinlich gemacht und das Vorhandensein von spezifischen Rezeptoren bei einem Teil der Patienten belegt (59). Der protektive Effekt von Schwangerschaften konnte in einem Teil der Fallkontrollstudien bestätigt werden (13), er bezieht sich insbesondere auf das proximale Colon. McMichael et al. (40) mutmaßten, daß dieser Schutzeffekt auf einem Abfall der Gallensäurenproduktion im Gefolge hormoneller Umstellungen durch die Schwangerschaft beruhen könnte.

Biologische Wirkungsmechanismen der Ballaststoffe und anderer protektiver Ernährungsfaktoren

Ballaststoffe

Bereits 1971 postulierte Burkitt (9), daß die niedrige Colonkrebsinzidenz afrikanischer Eingeborener auf den hohen Ballaststoffgehalt ihrer Nahrung zurückzuführen sei. Eine Schutzfunktion der Ballaststoffe wurde durch Untersuchungen in Finnland belegt, wo die Colonkrebsinzidenz ähnlich niedrig wie in Japan ist (32, 33, 47). Der Fettverbrauch war zwar im ländlichen Finnland ähnlich hoch wie in Kopenhagen und New York, die Ballaststoffaufnahme besonders über Getreideprodukte jedoch mehrfach höher. Allerdings waren in Finnland Milchprodukte, in den Vergleichsgebieten Fleischprodukte die Hauptquelle für das Nahrungsfett. Aufgrund dieser Untersuchungen kann die Reduktion des Colonkrebsrisikos durch Verdünnung von Initiatoren und Promotoren im Darm erklärt werden, nicht jedoch durch Verkürzung der Transitzeit Mund-Anus (74). Ein anderer Wirkungsmechanismus scheint die Bindung von Schadstoffen, einschließlich Gallensäuren und Fetten, zu sein (19, 34).

In fast allen Modellversuchen mit Nagetieren konnte eine Schutzfunktion von Ballaststoffen verschiedener Herkunft bei Gabe von Colonkarzinogenen wie Dimethylhydrazin, Azoxymethan und 3,2'-Dimethyl-4-aminobiphenyl bestätigt werden (19, 43, 46). Es zeigte sich aber, daß die einzelnen Bestandteile der Ballaststoffe, die i. a. ein komplexes Gemisch chemisch verschiedenartiger Materialien darstellen (Lignin, Zellulose, Hemizellulosen, Pektine u. a.), teilweise unterschiedliche Effekte ausüben, deren Ursachen erst noch geklärt werden müssen (19). Die Ballaststoffe könnten z. B. den Fettstoffwechsel beeinflussen (61) oder eine pH-Absenkung im Colon durch niedrige Fettsäuren bewirken, die durch partielle bakterielle Fermentation von Ballaststoffen, insbesondere Hemizellulosen und Pektinen, entstehen (66). Dadurch würde die Dehydroxylierung von Gallensäuren reduziert, und auch Adsorption und Zellwachstum

dürften beeinflußt werden. Die Komplexierung von Eisen durch Inosithexaphosphat (Phytat), einem reichlich vorhandenen Bestandteil vieler Pflanzensamen, gefolgt von einer Reduktion der Sauerstoffradikalbildung, könnte ein weiterer Wirkungsmechanismus sein (23).

Eine Verminderung der Energieaufnahme führt im Tierexperiment zu einer generellen Reduktion des Tumorwachstums. Eine ballaststoffreiche Ernährung des Menschen begrenzt ebenfalls die Energieaufnahme, aber auch die Energieausnutzung, wobei eine kalorische Restriktion für die Bevölkerungen der Entwicklungsländer typisch ist. Eine ausführliche Diskussion dieses bisher nicht beachteten Sachverhaltes findet sich bei Kritchevsky (34). Auch der arbeitsplatzbedingte Energiebedarf könnte von Bedeutung sein, da gezeigt wurde, daß Menschen mit sitzender Tätigkeit ein höheres Colonkrebsrisiko aufweisen als körperlich arbeitende Personen (20).

Vitamine, Mineralstoffe und andere Substanzen

Für den protektiven Effekt, der in epidemiologischen Studien für manche Gemüse (Kohlarten, Broccoli) gefunden wurde, könnten außer den Ballaststoffen auch bestimmte Indole mit antioxidativen Eigenschaften verantwortlich sein (72), ebenso Spurenstoffe wie (Pro)Vitamin A und die Vitamine C und E sowie Mineralien.

Vitamin A und andere Retinoide beeinflussen Zellwachstum und -differenzierung in hormonähnlicher Weise. Eine generelle Beeinflussung des karzinogenen Prozesses ist belegt durch *In-vitro*-Versuche (Hemmung der malignen Transformation) wie Tierexperimente. Bei Vitamin-A-Defizit traten prämaligne Veränderungen, u. a. des Gastrointestinaltraktes, auf, gleichzeitig stieg die Empfindlichkeit gegenüber der experimentellen Tumorinduktion (53). Epidemiologische Untersuchungen und klinische Interventionsstudien (26) unterstützen die Ansichten über Vitamin A. Ebenso wie bei den Retinoiden ist auch für die Carotinoide, speziell das β -Carotin, aufgrund epidemiologischer Studien und einer Interventionsstudie (60) ein protektiver Effekt anzunehmen. Für das β -Carotin (Provitamin A) kommen als biologische Wirkungsmechanismen die Abwendung eines Vitamin-A-Defizits und die Fähigkeit, freie Radikale abzufangen, in Betracht. Ob die Vitamine C und E als protektive Faktoren in der Ätiologie des menschlichen Colonkrebses in Frage kommen, bedarf noch der Klärung. Tierexperimentell scheint Vitamin C erst in unüblich hohen Dosen die Tumorbildung zu reduzieren (11), die Befunde mit dem ähnlich wie Selen antioxidativ wirkenden Vitamin E blieben bisher widersprüchlich (49).

Vitamin D und/oder Calcium reduzieren anscheinend ebenfalls das Risiko, an Colonkrebs zu erkranken. Hierfür sprechen eine inverse Korrelation zwischen dem Colonkrebsrisiko und der Aufnahme von Vitamin D und Calcium mit der Nahrung (21) sowie Nagetierversuche, in denen durch orale Calciumgaben die toxischen Effekte instillierter Gallen- und Fettsäuren reduziert wurden (69, 70), und die analoge Reduktion der Epithelzellproliferation des Colons bei Patienten mit hohem familiärem Colonkrebsrisiko auf diejenige von Personen mit niedrigem Risiko (10).

Dem Selen wird seit langem eine generelle Schutzfunktion gegenüber der Krebsentstehung zugeschrieben, wobei zwischen dem Colonkrebsrisiko und der Selenaufnahme eine der engsten inversen Korrelationen gefunden wurde (75). Die protektive Wirkung könnte auf seiner Antioxidanzienwirkung beruhen oder mit der Aktivierung immunologischer Abwehrmechanismen zusammenhängen. Ein diätetisches Selendefizit, das insbesondere durch erhöhten Fleischkonsum verursacht sein kann, könnte auch Ursache der in Hochrisikoländern in den letzten Jahren beobachteten Verschiebung der kolorektalen Karzinome vom distalen zum proximalen Colon sein (42). Tiermodellversuche stützen diese Hypothese wie auch die Annahme einer antikarzinogenen Wirkung des Selens (42).

Mögliche Karzinogene bzw. Initiatoren des Colonkrebses

Die aufgrund der epidemiologisch erkannten Risikofaktoren gebotene direkte Suche nach unbekannten, für die Colonkrebsentstehung aber möglicherweise relevanten Karzinogenen in Lebensmitteln und menschlichen Körperausscheidungen, insbesondere Stühlen, war mit Tierexperimenten nicht realisierbar. Sie konnte erst in Angriff genommen werden, als mit dem Salmonella/Mikrosomen-Test nach Ames (38) erkannt worden war, daß die meisten Karzinogene auch Mutagene sind. Die Suche führte dann aber rasch zur Entdeckung genotoxischer Substanzen in Lebensmitteln wie Stühlen. Welche Bedeutung diese Substanzen für den Menschen tatsächlich haben, ist bis heute allerdings immer noch unbekannt.

Unabhängig voneinander entdeckten 1977 Sugimura et al. (62) und 1978 Commoner et al. (12), daß beim Kochen, Braten und Grillen von Fleisch und Fisch in der Bräunungszone Mutagene entstehen. Die meisten dieser Substanzen wurden als zu verschiedenen Stickstoff-Heterozyklen gehörende aromatische Amine identifiziert, von denen sich wiederum die meisten im Nagetierzüchterversuch als karzinogen erwiesen. Es entstanden insbesondere Tumoren des Colons, der Leber, des Vormagens, des Pankreas, der Brustdrüse und der Lunge, wobei später gezeigt werden konnte, daß einige Verbindungen potente Initiatoren, aber keine kompletten Karzinogene waren (63).

Wenn die Annahme zutrifft, daß solche Verbindungen auch Initiatoren bei der Krebsentstehung im Colon des Menschen sind, wäre die Abhängigkeit von der Ernährung einfach zu erklären: Beim Erhitzen proteinreicher Produkte, speziell von Fleisch, entstehen Initiatoren der Colonkarzinogenese. Über die endgültige Ausprägung dieses Organkrebses entscheidet die von der Fettzufuhr abhängige Menge der langfristig einwirkenden Promotoren und die Gesamtheit der inhibierenden Stoffe. Die Heterogenität der Ernährung in den westlichen Ländern und die Tatsache, daß auch Vegetarier an Colonkrebs erkranken können, lassen erwarten, daß noch weitere Initiatoren oder komplett Karzinogene existieren. Solche Substanzen könnten unter den fäkalen Mutagenen zu finden sein, die offenbar verschiedenen Stoffgruppen angehören (77). In ihrer Struktur aufgeklärt sind die „Fecapentaene“, eine Gruppe von Glyzerinenolethern, die sich als potente, direkt wirkende Mutagene erwiesen haben. Die Verbindungen werden aus unbekannten Vorläufern durch verschiedene

Bacteroides-Arten gebildet, wobei der Prozeß bemerkenswerterweise durch Galle stimuliert wird. Die Relevanz dieser endogen gebildeten Mutagene für die Colonkrebsentstehung muß jedoch erst noch geklärt werden. Mutagenitätstests mit Stühlen von Hoch- und Niedrigrisikogruppen ergaben einen signifikant höheren Anteil von Mutagenausscheidern bei den ersteren. Diese Ergebnisse können jedoch nur als vorläufig angesehen werden, da starke Schwankungen der Mutagenität einzelner Stuhlproben derselben Person beobachtet wurden und widersprüchliche Ergebnisse über das Vorkommen von Inhibitoren und Promotoren der Mutagenität in Fäzes vorliegen. Außerdem existieren komplexe methodische Probleme. Eine ausgezeichnete Diskussion des Sachverhaltes gibt Venitt (67).

Bisher rein hypothetisch ist eine Funktion von karzinogenen polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, die ebenfalls beim Erhitzen der Nahrung entstehen, und von (bakteriellen) Stoffwechselprodukten der Aminosäuren Tyrosin, Tryptophan und Methionin in der Ätiologie des Colonkrebses. Die Hypothese der Bildung von N-Nitrosoverbindungen im Dickdarm ist dagegen ebenso als widerlegt anzusehen wie die der Bildung von Karzinogenen aus Gallensäuren. Nicht auszuschließen ist dagegen die Möglichkeit eines berufsbedingten Risikos der Entstehung kolorektaler Karzinome, bei der Ernährungsfaktoren möglicherweise nur eine untergeordnete Rolle spielen (57). Dieser Verdacht basiert auf einer erhöhten Inzidenz dieser Krankheit in industriellen Ballungsräumen der westlichen Welt.

Mögliche diätetische Präventivmaßnahmen

Nach Doll und Peto (14) ist in den USA die Ernährung noch vor dem Tabakkonsum als wichtigstes Krebsrisiko anzusehen. Das gilt in noch höherem Maße für den gesamten Gastrointestinaltrakt und speziell das Colon. Diese Autoren schätzen, daß durch geeignete Ernährungsmaßnahmen die Krebsinzidenz in den USA im Mittel um 35 % gesenkt werden könnte, im Falle des Colonkrebses sogar um bis zu 90 %. Andere Wissenschaftler (3) äußerten sich jedoch wegen bestehender Unklarheiten der Daten deutlich zurückhaltender. Von den verschiedenen Strategien zur Bekämpfung des Colonkrebses ausgehend (44), können z. Z. der Öffentlichkeit nur vorläufige Empfehlungen gegeben werden, von denen eine Senkung des Colonkrebsrisikos zu erwarten ist. Der Kalorienbedarf sollte nur zu etwa 20–30 % mit Fett gedeckt werden, entsprechend einer Senkung der Fettaufnahme mit der Nahrung um etwa 25 %. Gleichzeitig ist ein verstärkter Verzehr ballaststoffreicher Getreideprodukte, z. B. geschroteter Backwaren, zu empfehlen sowie eine ausgewogene Calciumzufuhr, z. B. über fettarme Milch, und ein ausreichender Konsum von Gemüsen. Diese Empfehlungen stehen im Einklang mit den Ratschlägen für eine gesunde Lebensführung, wie sie insbesondere auch im Hinblick auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen erteilt werden. Die Applikation von Vitaminen, Spurenelementen und anderen Substanzen zur Chemoprävention des Colonkrebses setzt den Nachweis der Wirksamkeit voraus, außerdem muß ihre Unbedenklichkeit im Hinblick auf die Förderung anderer Krankheiten belegt sein.

Literatur

1. Archer MC, Lee LJ, Bruce WR (1982) Analysis and formation of nitrosamines in human intestine. In: IARC, International agency for research on cancer (ed) N-Nitroso compounds: Occurrence and biological effect. IARC Sci Publ 41, Lyon, pp 357–363
2. Armstrong B, Doll R (1975) Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries with special reference to dietary practices. Int J Cancer 15:617–631
3. Assembly of Life Science, National Research Council (1982) Diet, nutrition and cancer: Report committee on diet, nutrition and cancer. National Academy Press, Washington D.C.
4. Berg JW (1975) Can nutrition explain the pattern of international epidemiology of hormone-dependent cancers? Cancer Res 35:3345–3350
5. Breslow NE, Enstrom JE (1974) Geographic correlations between cancer mortality rates and alcohol-tobacco consumption in the United States. J Natl Cancer Inst 53:631–639
6. Breuer N, Goebell H (1985) The role of bile acids in colonic carcinogenesis. Klin Wochenschr 63:97–105
7. Bull AW, Soullier BK, Wilson PS, Hayden MT, Nigro ND (1979) Promotion of azoxymethane-induced intestinal cancer by high-fat diet in rats. Cancer Res 39:4956–4959
8. Bull AW, Nigro ND, Golembieski WA, Crissman JD, Marnett LJ (1984) *In vivo* stimulation of DNA synthesis and induction of ornithine decarboxylase in rat colon by fatty acid hydroperoxides, autoxidation products of unsaturated fatty acids. Cancer Res 44:4924–4928
9. Burkitt DP (1971) Epidemiology of cancer of the colon and rectum. Cancer Res 28:3–31
10. Buset M, Lipkin M, Winawer S, Swaroop S, Friedman E (1986) Inhibition of human colonic epithelial cell proliferation *in vivo* and *in vitro* by calcium. Cancer Res 46:5426–5430
11. Colacicchio TA, Memoli VA (1986) Chemoprevention of colorectal neoplasms. Ascorbic acid and β-carotene. Arch Surg 121:1421–1424
12. Commoner B, Vithayathil AJ, Dolora P, Nair S, Madayastha P, Cuca GC (1978) Formation of mutagens in beef and beef extract during cooking. Science 201:913–916
13. Dales LG, Friedman GD, Ury HK, Grossmann S, Williams SR (1979) A case-control study of relationships of diet and other traits to colorectal cancer in American blacks. Amer J Epidemiol 109:132–144
14. Doll R, Peto R (1981) The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J Natl Cancer Inst 66:1191–1308
15. Drasar BS, Irving D (1973) Environmental factors and cancer of the colon and breast. Br J Cancer 27:167–172
16. Edenharder R (1986) Zusammensetzung und cholsäuretransformierende Fähigkeiten der Hauptfäkalflora des Menschen in ihrer Relevanz zur Gallensäurenhypothese des Dickdarmkrebses – ein Vergleich von Patienten mit Colonkrebs, Rectumkrebs und Kontrollen. Habilitationsschrift, Mainz
17. Fraumeni JF, Lloyd JW, Smith EM, Wagoner JK (1969) Cancer mortality among nuns: Role of marital status in etiology of neoplastic disease in woman. J Natl Cancer Inst 42:455–468
18. Frazer P, Adelstein AM (1982) Recent trends. Recent results. Cancer Res 83:1–10
19. Freeman HJ (1982) Studies on the effects of single fibre sources in the dimethylhydrazine rodent model of human bowel neoplasia. In: Vahouny GV, Kritchevsky D (eds) Dietary fiber in health and disease. Plenum, New York, pp 287–297

20. Garabrant DH, Peters JM, Mack TM, Bernstein L (1984) Job activity and colon cancer. *Amer J Epidemiol* 119:1005–1014
21. Garland C, Shekelle RB, Barrett Connor E, Criqui MH, Rossof AH, Oglesby P (1985) Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: A 19 year prospective study in men. *Lancet* 1985, 1:307–309
22. Gottlieb MS, Carr JK, Clarkson JR (1982) Drinking water and cancer in Louisiana. *Amer J Epidemiol* 116:652–667
23. Graf E, Eaton JW (1985) Dietary suppression of colonic cancer: Fibre or phytate? *Cancer* 56:717–718
24. Gregor O, Toman R, Prusova F (1969) Gastrointestinal cancer and nutrition. *Gut* 1969, 10:1031–1034
25. Haenszel W (1961) Cancer mortality among the foreign born in the United States. *J Natl Cancer Inst* 26:37–132
26. Hennekens CH, Mayrent SL, Willet W (1986) Vitamin A, carotenoids, and retinoids. *Cancer* 58:1837–1841
27. Hill MJ (1975) The etiology of colon cancer. *CRC Crit Rev Toxicol* 4:31–82
28. Hill MJ (1976) Fecal steroids in the etiology of large bowel cancer. In: Nair PP, Kritchevsky D (eds) *The bile acids*, Vol 3. Plenum, New York, pp 169–200
29. Hill MJ, Drasar BS, Aries V, Crowther JS, Hawksworth G, Williams RE (1971) Bacteria and aetiology of cancer of large bowel. *Lancet* 1971, 1:95–100
30. Hirayama T (1979) Diet and cancer. *Nutr Cancer* 1:67–78
31. Howell MA (1975) Diet as an etiological factor in the development of cancers of the colon and rectum. *J Chronic Dis* 28:67–80
32. International Agency for Research on Cancer, Intestinal Microecology Group (1977) Dietary fibre, transit-time, faecal bacteria, steroids and colon cancer in two Scandinavian populations. *Lancet* 1977, 2:207–211
33. Jensen OM, MacLennan R, Wahrendorf J (1982) Diet, bowel function, fecal characteristics, and large bowel cancer in Denmark and Finland. *Nutr Cancer* 4:5–19
34. Kritchevsky D (1986) Diet, nutrition and cancer: The role of fibre. *Cancer* 58:1830–1836
35. Liu K, Stammier J, Moss D, Garside D, Persky V, Soltero I (1979) Dietary cholesterol, fat and fibre and colon cancer mortality. *Lancet* 1979, 2:782–785
36. Lyon JL, Gardner JW, West DW (1980) Cancer risk and life style: cancer among Mormons from 1967–1975. In: Cairns J, Lyon JL, Skolnick N (eds) *Cancer incidence in defined populations*. Banbury report no 4, Cold Spring Harbor Laboratories, New York, pp 3–30
37. Mastromarino A, Reddy BS, Wynder EL (1976) Metabolic epidemiology of colon cancer: Enzymatic activity of the fecal flora. *Am J Clin Nutr* 29:1455–1460
38. McCann J, Ames BN (1976) Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella/microsome* test: Assay of 300 chemicals: Discussion. *Proc Natl Acad Sci USA* 73:950–954
39. McKillop CA, Owen RW, Bilton RF, Haylam EA (1983) Mutagenicity testing of steroids obtained from bile acids and cholesterol. *Carcinogenesis* 4:1179–1183
40. McMichael AJ, Potter JD (1980) Reproduction, endogenous and exogenous sex hormones and colon cancer: A review and hypothesis. *J Natl Cancer Inst* 65:1201–1207
41. Narisawa T, Magadia NE, Weisburger JH, Wynder EL (1974) Promoting effect of bile acids on colon carcinogenesis after intrarectal instillation of N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats. *J Natl Cancer Inst* 53:1093–1097
42. Nelson RL (1984) Is the changing pattern of colorectal cancer caused by selenium deficiency? *Dis Colon Rectum* 27:459–461
43. Nigro ND, Bull AW, Klopfer BA, Pak MS, Campbell RL (1979) Effect of dietary fibre on azoxymethane-induced intestinal carcinogenesis in rats. *J Natl Cancer Inst* 62:1097–1102

44. Nigro ND (1981) Fat, fibre, and other modifiers of intestinal carcinogenesis. A strategy for prevention. In: Banbury report no 7, Cold Spring Harbor Laboratories, New York, pp 83–94
45. Phillips RL, Kuzma JW, Lodz TM (1980) Cancer mortality among comparable members versus non-members of the Seventh-Day Adventist Church. In: Cairns JL, Lyon JL, Skolnick M (eds) Cancer incidence in defined populations. Banbury report no 4, Cold Spring Harbor Laboratories, New York, pp 93–108
46. Reddy BS (1982) Dietary fibre and colon carcinogenesis: A critical review. In: Vahouny GV, Kritchevsky D (eds) Dietary fibre in health and disease. Plenum, New York, pp 265–285
47. Reddy BS, Hedges AR, Laasko K, Wynder EL (1978) Metabolic epidemiology of large bowel cancer: Fecal bulk and constituents of high-risk North American and low risk Finnish population. *Cancer* 42:2832–2838
48. Reddy BS, Mangat S, Weisburger JH, Wynder EL (1977) Effect of high-risk diets for colon carcinogenesis or intestinal mucosal and bacterial β -glucuronidase activity in F344 rats. *Cancer Res* 37:3533–3536
49. Reddy BS, Maruyama H (1986) Effects of dietary fish oil on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats. *Cancer Res* 46:3367–3370
50. Reddy BS, Ohmori T (1981) Effect of intestinal microflora and dietary fat on 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *Cancer Res* 41:1363–1367
51. Reddy BS, Tanaka T (1986) Interactions of selenium deficiency, vitamin E, polyunsaturated fat, and saturated fat on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats. *J Natl Cancer Inst* 76:1157–1162
52. Reddy BS, Watanabe K, Weisburger JH, Wynder EL (1977) Promoting effect of bile acids in colon carcinogenesis in germfree and conventional F344 rats. *Cancer Res* 37:3238–3242
53. Rogers AE, Herndon BJ, Newberne PM (1973) Induction by dimethylhydrazine of intestinal carcinoma in normal rats and rats fed high or low levels of vitamin A. *Cancer Res* 33:103–109
54. Sales DJ, Kirsner JB (1983) The prognosis of inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med* 143:294–299
55. Sakaguchi M, Minoura T, Hiramatsu Y, Takada H, Yamamura M, Hioki K, Yamamoto M (1986) Effects of dietary saturated and unsaturated fatty acids on fecal bile acids and colon carcinogenesis induced by azoxymethane in rats. *Cancer Res* 46:61–65
56. Schottenfeld D, Winawer SJ (1982) Large intestine. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF (eds) *Cancer epidemiology and prevention*. Saunders, Philadelphia, pp 703–727
57. Spiegelmann D, Wegman DH (1985) Occupation-related risks for colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 75:813–821
58. Statistisches Bundesamt (1985) Sterbefälle nach ausgewählten Todesursachen und Geschlecht. In: *Todesursachen 1984*, Fachserie 12: Gesundheitswesen, Reihe 1, 12–20
59. Stebbings WSL, Farthing MJG, Vinson GP, Northover JMA, Wood RFM (1986) Androgen receptors in rectal and colonic cancer. *Dis Colon Rectum* 29:95–98
60. Stich HF, Rosin MP, Vallejera MO (1984) Reduction with vitamin A and beta-carotene administration of the proportion of micronucleated buccal mucosal cells in Asian betel nut and tobacco chewers. *Lancet* 1984, 2:1204–1205
61. Story JA, Kelley MJ (1982) Dietary fibre and lipoproteins. In: Vahouny GV, Kritchevsky D (eds) *Dietary fibre in health and disease*. Plenum, New York, pp 229–235
62. Sugimura T, Sato S (1983) Mutagens – carcinogens in food. *Cancer Res* (Suppl) 43:2415–2421
63. Takahashi M, Furukawa F, Miyakawa Y, Sato H, Hasegawa R, Hayashi Y (1986)

- 3-Amino-1-methyl-5H-pyrido[4,3-b]indole initiates two stage carcinogenesis in mouse skin but is not a complete carcinogen. *Jpn J Cancer Res (Gann)* 77:509-513
64. Tollefson L (1986) The use of epidemiology, scientific data, and regulatory authority to determine risk factors in cancer of some organs of the digestive system. *4. Colon cancer. Regul Toxicol Pharmacol* 6:24-54
65. Trichopoulos D, Polychronopoulou A (1986) Epidemiology, diet and colorectal cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 22:335-337
66. Vandokkum W, Deboer BCJ, Vanfaassen A, Pikaar NA, Hermus RJJ (1983) Diet, faecal pH and colorectal cancer. *Brit J Cancer* 48:109-110
67. Venitt S (1982) Mutagens in human feces. Are they relevant to cancer of the large bowel? *Mutation Res* 98:205-286
68. Visek WJ, Clinton SK, Truex CR (1978) Mutation and experimental carcinogenesis. *Cornell Vet* 68:3-11
69. Wargovich MJ, Eng VW, Newmark HL, Bruce WR (1983) Calcium ameliorates the toxic effect of deoxycholic acid on colon epithelium. *Carcinogenesis* 4:1205-1207
70. Wargovich MJ, Eng VW, Newmark HL (1984) Calcium inhibits the damaging and compensatory proliferative effects of fatty acids on mouse colon epithelium. *Cancer Lett* 23:253-258
71. Waterhouse J, Muir C, Shanmugaratnam K, Powell J (1982) Cancer incidence in five continents, Vol 4. IARC Sci Publ no 42, International Agency of Research on Cancer, Lyon
72. Wattenberg LW, Loub WD (1978) Inhibition of polycyclic aromatic hydrocarbon induced neoplasia by naturally occurring indoles. *Cancer Res* 38:1410-1413
73. Weisburger JH (1985) Nutrition and carcinoma of the large intestine. *Proc Nutr Soc* 44:115-120
74. Weisburger JH, Wynder EL, Horn C (1982) Nutrition and cancer: A review of relevant mechanisms. *Cancer Bull* 34:128-135
75. Willet WC, MacMahon B (1984) Diet and cancer: An overview. *N Engl J Med* 310:697-703
76. Wilkins TD (1981) Microbial considerations in interpretation of data obtained with experimental animals. In: Banbury report no 7. Cold Spring Harbor Laboratories, New York, pp 3-11
77. Wilkins TD, VanTassel RL (1983) Production of intestinal mutagens. In: Hentges DJ (ed) Human intestinal flora in health and disease. Academic Press, New York, pp 205-288
78. Wynder EL (1975) The epidemiology of large bowel cancer. *Cancer Res* 35:3388-3394
79. Wynder EL, Hirayama T (1977) Comparative epidemiology of cancers of the United States and Japan. *Prev Med* 6:567-594
80. Wynder EL, Reddy BS (1977) Diet and cancer of the colon. In: Winick M (ed) Nutrition and cancer. Wiley, New York, pp 55-71
81. Wynder EL, Reddy BS, Weisburger JH (1985) Ernährungsfaktoren in der Kolonkrebsepidemiologie. In: Arbeitsgemeinschaft für Krebsbekämpfung der Träger der gesetzlichen Kranken- und Rentenversicherung im Lande Nordrhein-Westfalen (Hrsg) Kampf dem Krebs (Heft 23) Colonkarzinom: Neue Gesichtspunkte, Nachsorgekliniken; dito, Bochum
82. Zaridze DG (1983) Environmental etiology of large-bowel cancer. *J Natl Cancer Inst* 70:389-400

Eingegangen 1. Juli 1987

Anschrift des Verfassers:

Privatdozent Dr. Rudolf Edenharder, Hygiene-Institut der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Hochhaus am Augustusplatz, D-6500 Mainz