



universität
wien

MASTERARBEIT

Titel der Masterarbeit

„Der Zusammenhang mehrfach ungesättigter
Fettsäuren sowie der Fischzufuhr und der
Tumorentstehung. Ein systematischer Review und
Metaanalyse.“

verfasst von

Christina Weber

angestrebter akademischer Grad

Master of Science (MSc)

Wien, 2015

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 066 838

Studienrichtung lt. Studienblatt: Masterstudium Ernährungswissenschaften

Betreut von: Univ.-Prof. Dr. Georg Hoffmann

I Kurzfassung

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFAs) werden mit kardioprotektiven Effekten in Zusammenhang gebracht. Epidemiologische Studien fanden jedoch bei einer vermehrten Zufuhr ein erhöhtes Risiko bestimmter Krebsarten. Ziel dieser Studie war den Zusammenhang zwischen Omega-3 (n-3) und Omega-6 (n-6) Fettsäuren sowie der Fischzufuhr und dem Krebsrisiko zu untersuchen.

Dafür wurde ein systematischer Review und Metaanalyse aus 37 prospektiven Kohortenstudien durchgeführt, welche die Entstehung des Mamma-, Kolorektal-, Pankreas-, sowie des Prostatakarzinoms behandelten. Ein random-effects Modell wurde verwendet um das relative Risiko (RR) in Verbindung mit der höchsten beziehungsweise niedrigsten Kategorie der Aufnahme zu erhalten. Die Risikoabschätzung wurde als RR mit einem 95%-Konfidenzintervall (CI) ausgedrückt. Die Heterogenität der Studien wurde mittels χ^2 und der I^2 Statistik geschätzt.

Umfangreiche Literatur mit zahlreichen prospektiven Kohortenstudien aus unterschiedlichen Ländern konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen PUFAs oder der Zufuhr von Fisch und der Inzidenz eines Karzinoms belegen. Einzig Arachidonsäure (ARA) zeigte ein signifikantes, um 7% erhöhtes Krebsrisiko (RR 1,07, 95%-CI 1,00-1,15, $P=0,04$).

Dennoch sind eine Vielzahl weiterer Studien notwendig um den genauen Zusammenhang der PUFAs und dem Krebsrisiko zu erklären.

II Abstract

Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) are considered to have cardioprotective effects, however, some epidemiological studies have suggested that dietary intake increases the risk of several types of cancer. The objective was to determine the association between dietary omega-3 (n-3) and omega-6 (n-6) fatty acids and intake of fish with cancer risk.

Therefore, a systematic review and meta-analysis of 37 prospective cohort studies were conducted, investigating breast-, colorectal-, pancreatic- and prostate cancer. A random-effects model was used to obtain a pooled relative risk (RR) comparing the highest intake with the lowest. Risk estimates were expressed as RR with 95%-CIs. Heterogeneity was assessed by χ^2 and quantified by I^2 .

A large body of literature spanning numerous prospective cohorts from many countries does not provide evidence to suggest a significant association between dietary PUFAs or intake of fish and cancer incidence, except for arachidonic acid (ARA), which showed a significantly increased cancer risk of 7% (RR 1,07, 95%-CI 1,00-1,15, P=0,04).

However, further investigations are necessary to define the concrete role of PUFAs and cancer risk.

III Inhaltsverzeichnis

I Kurzfassung	I
II Abstract	II
III Inhaltsverzeichnis	III
IV Abbildungsverzeichnis	V
V Tabellenverzeichnis	VI
1. Einleitung und Fragestellung	1
2. Literaturübersicht	2
2.1 Krebsstatistik – weltweit und in Österreich	2
2.2 Karzinogenese und Inflammation	3
2.2.1 Karzinogenese	3
2.2.2 Die Rolle der Inflammation in der Karzinogenese	5
2.2.3 Immun- und Entzündungszellen in Tumoren	7
2.2.4 Mit chronischer Inflammation assoziierte Tumore	8
2.3 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren und Karzinogenese	10
2.3.1 Metabolismus der mehrfach ungesättigten Fettsäuren	10
2.3.2 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren in der Karzinogenese	11
2.3.3 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren in der Ernährung	14
2.3.4 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren und Mammakarzinome	14
2.3.5 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren und Kolorektalkarzinome	15
2.3.6 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren und Pankreaskarzinome	16
2.3.7 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren und Prostatakarzinome	16
3. Material und Methoden	18
3.1 Literatursuche	18
3.2 Auswahlkriterien	18
3.3 Studienwahl	19
3.4 Datenextraktion, Datensynthese	20
3.5 Statistische Analyse	20
4. Ergebnisse	33
4.1 Literatursuche und Studiencharakteristika	33
4.2 Ergebnisse der Auswertungen	34
4.6 Sensitivitätsanalyse	50
4.7 Heterogenität und Publikationsbias	51
5. Diskussion	55
5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	55

5.2 Heterogenität innerhalb der Studien	57
5.3 Einschränkungen und Stärken dieser Metaanalyse	59
6. Schlussfolgerungen	60
7. Zusammenfassung	62
8. Literaturverzeichnis.....	63
9. Anhang	68

IV Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Metabolismus der mehrfach ungesättigten Fettsäuren.....	11
Abbildung 2. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren und Karzinogenese.....	13
Abbildung 3. Studienwahl.....	19
Abbildung 4. Forest Plot "totale PUFAs".....	36
Abbildung 5. Forest Plot „totale n-3 PUFAs“.....	37
Abbildung 6. Forest Plot „totale n-3 HUFAs“.....	38
Abbildung 7. Forest Plot „marine n-3 PUFAs“.....	39
Abbildung 8. Forest Plot „ALA“.....	40
Abbildung 9. Forest Plot "EPA".....	41
Abbildung 10. Forest Plot „DPA“.....	42
Abbildung 11. Forest Plot „DHA“.....	43
Abbildung 12. Forest Plot „totale n-6 PUFAs“.....	44
Abbildung 13. Forest Plot „ARA“.....	45
Abbildung 14. Forest Plot „LA“.....	46
Abbildung 15. Forest Plot „n-6/marine n-3 PUFAs“.....	47
Abbildung 16. Forest Plot „n-6/marine n-3 PUFAs“.....	48
Abbildung 17. Forest Plot "Fisch".....	49
Abbildung 18. Forest Plot "frittierter Fisch".....	50
Abbildung 19. Funnel Plot „totale PUFAs“.....	51
Abbildung 20. Funnel Plot „totale n-3 PUFAs“.....	52
Abbildung 21. Funnel Plot „marine n-3 PUFAs“.....	52
Abbildung 22. Funnel Plot „ALA“.....	53
Abbildung 23. Funnel Plot „totale n-6 PUFAs“.....	53
Abbildung 24. Funnel Plot "n-6/n-3 PUFAs“.....	54
Abbildung 25. Funnel Plot „Fischzufuhr“.....	54

V Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Überblick der Kohortenstudien.....	21
---	----

1. Einleitung und Fragestellung

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren stehen in Zusammenhang mit einer kardioprotektiven Wirkung und werden durch ihren Einfluss auf Eicosanoide in Verbindung mit einem eventuell reduzierten Krebsrisiko gebracht. Dennoch kamen epidemiologische Studien auf sehr widersprüchliche Ergebnisse.

Nach einer Einführung in die Karzinogenese und die Rolle der Inflammation dabei, wird auf den Zusammenhang der mehrfach ungesättigten Fettsäuren und der Tumorentstehung eingegangen.

Die pro-inflammatorischen Omega-6 Fettsäuren Linolsäure und Arachidonsäure werden in inflammatorische Eicosanoide umgewandelt, welche mit dem Beginn und der Progression der Karzinogenese assoziiert werden. Anti-inflammatoryische Omega-3 Fettsäuren, wie Alpha-Linolensäure, Eicosapentaensäure, Docosapentaensäure und Docosahexaensäure besitzen ihre anti-entzündlichen Eigenschaften durch die konkurrierende Hemmung der Arachidonsäure - Kaskade. Diese Hemmung reduziert dann in weiterer Folge die Produktion entzündungsfördernder Prostaglandine. Omega-3 Fettsäuren scheinen somit das Krebsrisiko durch den unterdrückenden Effekt auf die Biosynthese der von der Arachidonsäure stammenden Eicosanoide zu senken. Daher scheint eine Ernährungsweise, welche reich an Omega-3 Fettsäuren ist, die Umwandlung zu den Endprodukten der Omega-6 Fettsäuren zu reduzieren, und umgekehrt. Die moderne westliche Ernährungsweise enthält jedoch nur einen sehr kleinen Anteil an Omega-3 Fettsäuren, die Zufuhr an Omega-6 Fettsäuren übertrifft diese bei weitem.

Aufgrund sehr unterschiedlicher Ergebnisse aus epidemiologischen Studien hat sich die Fragestellung „Gibt es einen Zusammenhang zwischen mehrfach ungesättigten Fettsäuren beziehungsweise der Fischzufuhr und der Tumorentstehung?“ ergeben.

Als methodische Vorgehensweise wurde ein systematischer Review und Metaanalyse gewählt. Es wurden dafür 37 prospektive Kohortenstudien herangezogen. 12 dieser Studien behandelten das Thema des Mammakarzinoms, 9 des Kolorektalkarzinoms, 6 des Pankreas- und 10 des Prostatakarzinoms. Das relative Risiko (RR) und das Hazard-Ratio (HR) waren die wesentlichen Auswertungsmaße, mit einem 95%-Konfidenzintervall. Die Metaanalyse wurde durch die Kombination der multivariabel angepassten RRs und HRs der höchsten verglichen mit der niedrigsten Kategorie der Zufuhr ausgeführt. Die Heterogenität der Studien wurde mittels Cochrane Q Test und der I^2 Statistik quantifiziert. Alle Analysen wurden mit Hilfe des Review Managers 5.3 durchgeführt.

2. Literaturübersicht

2.1 Krebsstatistik – weltweit und in Österreich

Krebs ist die Haupttodesursache in wirtschaftlich entwickelten Ländern und die zweithäufigste Todesursache in Entwicklungsländern. Die weltweite Belastung durch Krebserkrankungen ist in wirtschaftlich entwickelten Ländern kontinuierlich steigend. Gründe dafür sind zum einen die Alterung und das Wachstum der Weltbevölkerung, als auch Verhaltensweisen, welche die Entstehung von Krebs fördern, wie das Rauchen, körperliche Inaktivität und ein ungesundes Ernährungsverhalten (1). Basierend auf Schätzungen der GLOBOCAN gab es im Jahr 2012 weltweit 14,1 Millionen neue Krebserkrankungen, 8,2 Millionen Todesfälle infolge von Krebs und 32,6 Millionen Menschen, welche mit der Diagnose Krebs lebten (2).

Laut Statistik wird bis 2030 eine Zunahme krebsbedingter Todesfälle weltweit auf etwa 17 Millionen geschätzt (3).

Weltweit ist sowohl die Inzidenzrate, mit 16,8%, als auch die Mortalitätsrate, mit 23,6%, bei Männern für Lungenkrebs am höchsten. Die zweithäufigste Neuerkrankung an Krebs stellt das Prostatakarzinom dar, gefolgt vom Kolorektalkarzinom.

Bei Frauen ist weltweit Brustkrebs die am häufigsten diagnostizierte Krebsart, mit 25,1% aller Krebsfälle, und die Haupttodesursache infolge von Krebs, mit 14,7% aller Krebstodesfälle. Neuerkrankungen des Kolorektalkarzinoms sind bei Frauen weltweit an Platz zwei, gefolgt von Gebärmutterhalskrebs und Lungenkrebs (4).

In Österreich erkranken pro Jahr circa 39000 Menschen an Krebs, wobei Männer etwas häufiger betroffen sind als Frauen. Laut Statistik Austria lebten im Jahr 2011 rund 124000 Menschen in Österreich bei denen in den letzten fünf Jahren eine Krebsdiagnose gestellt wurde. Nach Herz-Kreislauferkrankungen stellen bösartige Tumorerkrankungen die zweithäufigste Todesursache dar (5).

Bei Männern ist die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung Prostatakrebs, im Jahr 2012 mit 23,9% aller neu aufgetretenen Krebsfälle, gefolgt von Lungenkrebs mit 12,8% und Darmkrebs mit 12,5%. Die Mortalitätsraten für Männer im Jahr 2012 lagen bei Prostatakrebs bei 36,3%, bei Lungenkrebs bei 21,2% und bei Darmkrebs bei 10,9%.

Bei Frauen stellt Brustkrebs die häufigste Lokalisation dar, im Jahr 2012 mit 28,4% aller neu aufgetretenen Krebsfälle, vor den Krebsarten Darmkrebs mit 11,1% und Lungenkrebs mit 9,2%. Die Mortalitätsraten liegen hier bei 37,6% für Brustkrebs, 10,4% für Darmkrebs und 14,0% für Lungenkrebs (6).

Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) könnten rund 40% aller Krebsfälle verhindert werden. Maßnahmen dafür wären eine veränderte Lebensweise sowie Verbesserungen im Bereich der Prävention sowie Früherkennungsuntersuchungen (7).

2.2 Karzinogenese und Inflammation

2.2.1 Karzinogenese

Der Prozess der Krebsentstehung, die Karzinogenese, umfasst die Veränderung benigner Zellen eines Organs in maligne Tumorzellen. Als Tumor bezeichnet man die unkontrollierte, autonom wachsende Neubildung von Gewebe. Der bösartige oder maligne Tumor wird auch als Krebs bezeichnet. Die maligne Transformation wird durch verschiedene Eigenschaften, welche die Zelle durch genetische Veränderungen erwirbt, charakterisiert. Dies sind vor allem die eigenständige Proliferation, die Unempfänglichkeit gegenüber anti-proliferativer Signale, die Vermeidung der Apoptose, ein unbegrenztes Replikationspotenzial, die Aufrechterhaltung der Gefäßneubildung und, für Malignität, die Gewebeinvasion und Metastasierung (8). Die Krebsentstehung kann auch durch das Dreistufenmodell erklärt werden, welches sich in die Phasen Initiation, Promotion und Progression gliedert. Die Initiation stellt den ersten Schritt der Karzinogenese dar und ist gekennzeichnet durch die Genomänderung in der Krebszelle, wie beispielsweise Punktmutationen, Genlöschungen oder Genamplifikationen, und durch Chromosomenveränderungen, welche zu irreversiblen zellulären Änderungen führen (9). Die Tumorinitiation ist somit ein Prozess, in welchem normale Zellen die erste Mutation erwerben und weiters ein erhöhtes Potential für das Zellwachstum aufweisen. Es bedarf dann weiterer genotypischer und phänotypischer Änderungen um eine komplette Transformation zu gewährleisten (10). In den meisten Fällen ist jedoch eine einzelne Mutation nicht ausreichend und viele Krebsarten erfordern mindestens vier oder fünf Mutationen. Die Promotion stellt den zweiten Schritt dar und umfasst das Tumorwachstum einer einzelnen initialisierten Zelle in einen voll entwickelten Primärtumor. Das Anfangswachstum des Tumors ist abhängig von der zunehmenden Zellproliferation und der reduzierten Apoptose, welche beide durch Inflammations-assoziierte Mechanismen stimuliert werden. Entzündungsinduzierte Tumorpromotion kann früher oder später in der Tumorentwicklung auftreten und kann zur Aktivierung präkanzeröser Läsionen führen, welche für Jahre inaktiv sein können. Die Mechanismen, durch welche die Inflammation die Tumorpromotion betreffen, sind zahlreich. Zusätzlich zu der zunehmenden Proliferation sowie der vermiedenen Apoptose kann der angiogene Effekt entstehen, welcher einer inaktiven Tumorzelle ermöglicht, eine Blutversorgung für die nächste Wachstumsphase zu erhalten (11). Während normales Gewebe bereits eine vorhandene

Blutversorgung aufweist, müssen Tumore, um Überleben zu können, eine neue und eigenständige Blutzufuhr entwickeln (10). Das Wachstum großer Tumore erfordert daher eine vermehrte intratumorale Blutversorgung. Dies wird ausgelöst durch einen Sauerstoffmangel des Tumors, der Tumorhypoxie, welche wiederum die Angiogenese fördert und in weiterer Folge die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung erhöht. Zusätzlich zu dem Sauerstoffmangel des Tumors hängt die Gefäßneubildung von der Bildung der Tumorassoziierten Makrophagen (TAMs) ab, welche Signale der Hypoxie wahrnehmen und wiederum Chemokine und proangiogene Faktoren produzieren (11). Den dritten Schritt der Karzinogenese stellt die Progression dar. Diese umfasst das deutliche Wachstum des Tumors und die Metastasierung (9). Sie wird ebenfalls als die Entwicklung früher neoplastischer Zellen in einen malignen Phänotyp durch sowohl genetische als auch epigenetische Mechanismen beschrieben. Bösartige Zellen sind relativ unempfänglich für die Regulierung eines normalen Wachstums, was zu der für Krebs typischen unkontrollierten Vermehrung führt (10). Die Phase der Metastasenbildung ist der kritischste Punkt der Tumorgenese, da über 90% der Krebssterblichkeit durch die Metastasierungen verursacht werden. Der Prozess der Metastasierung kann grob in vier Schritte gegliedert werden. Der erste Schritt umfasst den epithelial-mesenchymalen Übergang, in welchem Krebszellen Fibroblasteneigenschaften erwerben, die deren Beweglichkeit steigern und ihnen ermöglichen in die Basalmembranen einzudringen und abführende Blutgefäße oder Lymphgefäße zu erreichen. Im zweiten Schritt treten Krebszellen in Blut- oder Lymphgefäße ein. Entzündungen können dies durch die Produktion von Mediatoren, welche die Gefäßpermeabilität steigern, fördern. Der dritte Schritt beschreibt das Überleben der Metastasenstammzellen und deren Transport durch den Blutkreislauf. Zuletzt interagieren diese mit Immun-, Entzündungs- und Stammzellen und beginnen sich stark zu vermehren. Dringen erst einmal Metastasenzellen in den Blutkreislauf ein, müssen diese in der Suspension überleben. Das Überleben der zirkulierenden Krebszellen wird beeinflusst von inflammatorischen Mediatoren, freigesetzt von Immunzellen als Antwort auf Krebs- oder pathogenvermittelter Impulse (11).

Unter normalen Umständen führt die Mutation eines Gens zu einem Verlust der zellulären Homöostase und dem Zelltod. Proneoplastische Mutationen jedoch verursachen das Wachstum und Überleben einer Zelle. Zellen, welche somit der Apoptose zugrunde liegen sollten, schaffen es zu überleben und weitere Veränderungen durchzuführen, die das Wachstum unter Bedingungen, in denen normale Zellen sterben würden, erlauben. Proneoplastische Mutationen erhöhen die Bildung der Onkogene und verringern die Aktivität der Tumor-unterdrückenden Gene (10).

2.2.2 Die Rolle der Inflammation in der Karzinogenese

Inflammationen als auch Infektionen stellen kritische Komponenten bei der Entwicklung eines Tumors dar. Etwa 20% aller Krebserkrankungen werden durch chronische Infektionen oder chronische Inflammationen verursacht (12).

Kuper et al. beschreiben drei wesentliche Mechanismen weshalb Infektionen zu Krebs führen können: Diese scheinen bei der Initiation als auch bei der Promotion der Karzinogenese beteiligt zu sein. Infektionserreger können persistent werden und chronische Inflammationen auslösen (13,14). Diese führen oft zu wiederholten Zyklen der Zellschädigung und daraufhin zu einer ausgleichenden Zellvermehrung. Durch diesen Prozess wächst die Anzahl der sich teilenden Zellen, es kommt zur DNA Schädigung und das Wachstum maligner Zellen wird gefördert. Weiters können Infektionserreger Zellen direkt verändern, indem sie aktive Onkogene in das Wirtsgenom einführen, Tumorsuppressoren hemmen oder die Zellkernteilung (Mitose) anregen. Außerdem können Infektionserreger, wie beispielsweise das humane Immundefizienz-Virus (HIV) zur Immunsuppression und nachfolgender reduzierter Immunüberwachung führen. Der Krebsverlauf bei immungeschwächten Patienten gilt als sehr aggressiv (14).

Eine chronische Inflammation wird durch sehr unterschiedliche Faktoren, einschließlich bakterieller, viraler und parasitischer Infektionen, chemischer Reizstoffe und nicht verdaulicher Partikel, ausgelöst und scheint mit einer Vielzahl an Krebsarten in Verbindung zu stehen. Je länger die Entzündung besteht, desto eher steigt das Risiko an Krebs zu erkranken. Akute Entzündungen, welche als Antwort auf eine vorübergehende Infektion auftreten, gelten nicht als Risikofaktor in der Entwicklung einer Neoplasie, obwohl sämtliche gleiche Mediatoren sowohl in der akuten als auch chronischen Inflammation erzeugt werden. Entzündungsmediatoren umfassen Stoffwechselprodukte der Arachidonsäure, Zytokine, Chemokine und freie Radikale. Eine chronische Belastung dieser Mediatoren führt dann zur gesteigerten Zellvermehrung, Bildung von Mutationen, Aktivierung der Onkogene und schließlich zur Angiogenese (10).

Während die kontrollierte Entzündung einen notwendigen Prozess für die Reparatur des Gewebes, das Heilen der Wunde sowie die Abwehr gegen fremde Pathogene darstellt, ist die chronische, unkontrollierte Entzündung ein sehr schädlicher Vorgang, welcher mit zahlreichen Beschwerden in Verbindung steht (15). Die akute Inflammation ist ein selbstlimitierender Prozess (13,15), da die Herstellung anti-inflammatorischer Zytokine jener der pro-inflammatoryischen Zytokine direkt folgt. Chronische Inflammation jedoch scheint auf das Anhalten der initiierten Faktoren oder auf dem Versagen der Mechanismen, welche für das Beheben der Entzündungsreaktion verantwortlich sind, zurückzuführen zu sein (13). Entzündungen werden durch Zytokine und Chemokine,

welche entweder von den Tumorzellen selbst oder von Zellen der Mikroumgebung gebildet werden, ausgelöst. Inflammatorische Zytokine und Chemokine fördern das Wachstum der Tumorzellen, verhindern deren Differenzierung und fördern das Überleben von Krebszellen (16).

Um die Rolle der chronischen Entzündung im Bezug auf die Tumorentstehung zu verstehen, ist es wichtig zu wissen, was Inflammation physiologisch bedeutet. Entzündungsreaktionen führen zu Abwehrmechanismen gegen mikrobielle Infektionen und führen die Reparatur sowie die Regeneration des beschädigten Gewebes herbei, die durch infektiöse oder nicht-infektiöse Einflüsse auftreten können (9). Dies beinhaltet die Aktivierung und Wanderung der Leukozyten vom Venensystem zu dem Ort des Schadens (13). Etwa 15% der weltweiten Inzidenz von Krebserkrankungen werden mit einer mikrobiellen Infektion in Zusammenhang gebracht (14). Ein Mechanismus, bei dem diese bekämpft wird, ist die Produktion freier Radikale, wie beispielsweise reaktive Sauerstoffspezies (ROS), Hydroxyl Radikale (OH), Hyperoxide (O_2^-) und reaktive Stickstoffspezies (RNS), Stickstoffmonoxide (NO) und Peroxynitrite (ONOO $^-$). ROS und RNS führen zu oxidativen Schäden und Nitrierung der DNA Basen, was wiederum das Risiko für DNA Mutationen erhöht (9). ROS können ebenfalls durch Zytokine, wie dem Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) stimuliert werden. Die inflammationsbedingte Entwicklung von Mutationen kann zur Inaktivierung oder Unterdrückung antwortender Reparaturgene führen. ROS kann ebenfalls eine direkte oxidative Inaktivierung dieser Reparaturenzyme verursachen. Diese Inaktivierung bewirkt wiederum eine Steigerung der inflammationsbedingten Mutagenese und zahlreiche wichtige Tumorsuppressoren werden still gelegt (11).

Mit Infektionen assoziierte chronische Entzündungen können zu Umgebungen führen, welche Genomläsionen und Tumorentstehung begünstigen (9). Es wird vermutet, dass entzündliche Umgebungen die Mutationsrate erhöhen und die Vermehrung mutierter Zellen begünstigen (11).

Es wird außerdem eine Verbindung zwischen der Inflammation und der Prädisposition für die Entwicklung von Krebs vermutet, da langfristige Entzündungen zu der Entwicklung von Dysplasie führen können (14).

Entzündungszeichen, wie die Leukozyteninfiltration, werden bei Tumoren, welche mit Mikroben oder chronischen Reizen infiziert wurden, erwartet (9). Den ersten Hinweis eines möglichen Zusammenhangs zwischen Inflammation und Krebs lieferte im 19. Jahrhundert Rudolf Virchow durch die Beobachtung der Anwesenheit von Leukozyten in Tumoren (11). Virchows Hypothese lautete, dass manche Reizstoffe, zusammen mit der

Verletzung des Gewebes und der damit verbundenen anschließenden Entzündung, die Zellvermehrung steigerten. Mittlerweile weiß man, dass die Proliferation von Zellen alleine nicht zur Karzinogenese führt, dass jedoch anhaltende Zellvermehrung in einer Umgebung, welche reich an Entzündungszellen, Wachstumsfaktoren und DNA schädigenden Substanzen ist, das Tumorrisiko verstärken. Es bedarf vieler direkter und indirekter Vermittler, um eine Zellvermehrung zu induzieren, Entzündungszellen zu erneuern, die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies, welche zu oxidativem DNA-Schaden führen, zu steigern sowie die DNA-Reparatur zu reduzieren. Zelltod und / oder Reparaturprogramme treten in chronisch entzündetem Gewebe auf, was folglich zu einer DNA Replikation und einer Proliferation von Zellen, welche die normale Wachstumskontrolle verloren haben, führt (13).

Mechanismen für die Entwicklung eines Tumors bei bestehender chronischer Entzündung umfassen die ständige Anwesenheit von Zytokinen, Chemokinen, ROS, Onkogenen, der Cyclooxygenase 2 (COX-2), 5-Lipoxygenase (5-LOX) sowie die Aktivierung verschiedener Transkriptionsfaktoren (15).

Unter normalen Umständen besitzen Zellen Mechanismen, welche die unregulierte Zellvermehrung oder die Anhäufung von DNA-Mutationen verhindern. Dazu gehören die Tumorsuppressoren, welche die DNA-Reparatur herbeiführen, den Zellzyklus aufhalten oder den Zelltod herbeiführen. Angesichts des DNA-Schadens oder der onkogenen Aktivierung reparieren Zellen entweder deren DNA und unterbinden so Mutationen oder aber die Apoptose initierter Zellen wird herbeigeführt. Aufgrund des enormen Zelltodes, welcher in infektiösen oder nicht-infektiösen Gewebsverletzungen auftritt, müssen verloren gegangene Zellen neu besiedelt werden. Dies geschieht durch die Erweiterung anderer Zellen, meist undifferenzierter Vorläuferzellen, wie Gewebestammzellen. Manche Zellen müssen die Gewebsverletzungen überleben, um die Anzahl an Zellen, welche für eine einwandfreie Funktion des Gewebes notwendig sind, zu gewährleisten. Entzündungsreaktionen spielen daher eine wesentliche Rolle bei dem Überleben der Zellen und der Bereitstellung proliferativer Signale an initiierte Zellen, was wiederum zur Tumorpromotion führt (9).

2.2.3 Immun- und Entzündungszellen in Tumoren

Die Mikroumgebung eines Tumors enthält angeborene Immunzellen, wie beispielsweise Makrophagen, Neutrophile, Mastzellen, dendritische Zellen oder natürliche Killerzellen, und adaptive Immunzellen, wie die T und B Lymphozyten. Diese verschiedenen Zellen kommunizieren untereinander mittels direktem Kontakt oder der Produktion von Zytokinen

und Chemokinen und kontrollieren durch autokrine und parakrine Funktionen das Tumorwachstum (11). Zytokine und Chemokine, welche den größten Teil der Zytokine ausmachen, werden von Tumorzellen produziert und aktivieren Leukozyten. Chemokine werden als lösliche Faktoren definiert, welche die Migration der Leukozyten während der Entzündung regulieren. Manche Tumorzellen regulieren die Chemokinexpression nicht nur um die Entzündungszellen zu erneuern, sondern verwenden sie ebenfalls für ein weiteres Tumorwachstum und eine fortschreitende Progression (13). Unterschiedliche Zytokine können die Tumorentwicklung entweder fördern oder hemmen, ungeachtet ihrer Quelle. Sie kontrollieren das Immunsystem sowie die entzündliche Umwelt um die anti-Tumor-Immunantwort zu begünstigen oder aber die Tumorprogression zu fördern und haben somit direkten Einfluss auf das Wachstum der Krebszellen und deren Überleben (11). Das Vorhandensein der Zytokine und Chemokine an einem Entzündungsort spielt eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung chronischer Erkrankungen. Der Tumornekrosefaktor-alpha, ein entzündungsförderndes Zytokin, kontrolliert die Entzündungszellen und spielt eine wesentliche Rolle am Beginn der Tumorentstehung, indem er eine Kaskade an Zytokinen, Chemokinen und pro-angiogenen Faktoren reguliert (13). Der pro-inflammatorische Aspekt von TNF- α steht in Zusammenhang mit allen Schritten der Tumorgenese, einschließlich der zellulären Transformation, dem Überleben, der Vermehrung, der Invasion, der Gefäßneubildung und der Metastasenbildung. TNF- α wird von einer Vielzahl von Tumorzellen produziert, inklusive jener der Brust-, Kolorektal-, Lungen- und Pankreaskarzinome (15). Verschiedene Immunmediatoren sowie die Aktivierung unterschiedlicher Zelltypen in der Mikroumgebung des Tumors bestimmen in welche Richtung sich das Gleichgewicht bewegt und ob eine tumorfördernde Entzündung oder eine tumorhemmende Immunität folgt. Die am häufigsten vorkommenden Immunzellen in der Tumorumgebung sind Tumor-assoziierte Makrophagen und T-Zellen. TAMs fördern hauptsächlich das Tumorwachstum und scheinen mit der Angiogenese, Invasion und Metastasierung in Verbindung zu stehen. Bei Patienten wird daher ein hoher TAM-Gehalt mit einer schlechten Prognose assoziiert (11).

2.2.4 Mit chronischer Inflammation assoziierte Tumore

Eine Vielzahl chronisch inflammatorischer Bedingungen machen Zellen anfällig für eine neoplastische Transformation (10). Verschiedene Arten von Entzündungen, je nach Auslöser, Mechanismus, Endergebnis oder Intensität, können die Krebsentwicklung und deren Progression fördern (11). Die stärkste Assoziation zwischen chronischer Inflammation und malignen Erkrankungen besteht bei Kolorektalkarzinomen, welche durch entzündliche Darmerkrankungen, wie beispielsweise Colitis Ulcerosa oder Morbus

Crohn, entstehen (13,17). Patienten mit einer dieser Erkrankungen haben ein fünf- bis siebenfach erhöhtes Risiko ein Kolorektalkarzinom zu entwickeln (10). Das Risiko steigt mit der Dauer und dem Ausmaß der Erkrankung (10,16). Kolorektalkrebs ist einer der häufigsten Neoplasien im Menschen (16). Diese bösartigen Neubildungen treten im Durchschnitt nach ungefähr 15 Jahren auf. Die Kolonkarzinogenese ist ein mehrstufiger Prozess, beginnend mit der Vermehrung entarteter Zellen, der Bildung gutartiger drüsenvormiger Polypen und letztlich dem möglichen Fortschreiten zu malignen Adenokarzinomen (10).

Die stärkste Assoziation zwischen chronischer bakterieller Infektion und der Entstehung von Krebs besteht in dem Bakterium *Helicobacter pylori*, welches mit einem mindestens zweifach erhöhtem Risiko eines Adenokarzinoms im Magen im Zusammenhang steht. *Helicobacter pylori*-Infektionen sind immer von Schleimhautentzündungen begleitet, welche unbehandelt für Jahrzehnte anhalten können (10).

Auch verschiedene Viren können die Krebsinzidenz erhöhen, wie die Hepatitis B- und C-Viren, welche zur chronischen Hepatitis und letztlich zum hepatzellulären Karzinom führen (10,11).

Typische Eigenschaften des Pankreaskarzinoms sind die aggressiven und schnellen Metastasenbildungen. Dies wird mit der Überexpression pro-inflammatorischer Zytokine, wie Interleukin 6 (IL-6) und Interleukin 8 (IL-8) in Zusammenhang gebracht. IL-8 steht in enger Verbindung mit chronischer Pankreatitis, ein Zustand, der die Wahrscheinlichkeit der Bildung von Pankreaskrebs um das 20-fache erhöht. IL-8 wird durch Entzündungen aktiviert und reguliert dann sämtliche inflammatorische Mediatoren um die Entzündung aufrecht zu halten und die Gefäßneubildung zu fördern (18).

Gründe für die Inflammation der Prostata bleiben unklar. Viele verschiedene pathogene Mechanismen scheinen eine Entzündungsreaktion in der Prostata auszulösen. Dazu gehören sexuell als auch nicht sexuell übertragene Organismen sowie Bakterien, welche akute und chronische Prostatitis verursachen, vor allem das gramnegative Bakterium *Escherichia coli* (12). Einige Ernährungsfaktoren scheinen jedoch durch antioxidative und anti-inflammatoryische Mechanismen das Risiko als auch die Progression von Prostatakrebs zu reduzieren. Dazu zählen unter anderem Omega-3 (n-3) Fettsäuren und Fisch (19).

2.3 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren und Karzinogenese

2.3.1 Metabolismus der mehrfach ungesättigten Fettsäuren

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFAs) sind Kohlenstoffketten mit mehreren Doppelbindungen und einer Methylgruppe an einem und einer Carboxylgruppe am anderen Ende (20). Sie werden je nach Position der ersten Kohlenstoffdoppelbindung, ausgehend vom Methylende der Fettsäure klassifiziert. Omega-3 Fettsäuren haben demnach eine Doppelbindung am dritten Kohlenstoffatom und Omega-6 (n-6) Fettsäuren am sechsten (20-22). Omega-3 und Omega-6 Fettsäuren sind essentielle Fettsäuren, da sie vom Menschen nicht synthetisiert werden können und daher durch die Nahrung zugeführt werden müssen. Die n-3 Fettsäure Alpha-Linolensäure (ALA) wird in der Leber zu den langkettigen Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) metabolisiert (23). EPA und DHA werden dann weiters zu Resolvinen und Protektinen umgewandelt, welche Entzündungen einschränken oder sogar reduzieren können (24). EPA weist als Reaktion von Entzündungsreizen eine reduzierte Bildung der Prostaglandine auf. Es kann ebenfalls eine Reduktion in der Entwicklung pro-inflammatorischer Zytokine, vor allem des Tumornekrosefaktors und Interleukin 1 beobachtet werden (23). Mehrfach ungesättigte Fettsäuren spielen eine wichtige Rolle bei der Struktur und Funktion der Phospholipidmembran, bei der Signaltransduktion, bei dem Lipidstoffwechsel (20) und einige von ihnen sind Vorläufer der Prostaglandine (25). Eine der Hauptaufgaben der PUFAs ist die enzymatische Umwandlung in Eicosanoide. Diese sind hormonähnliche Lipide mit einer Kettenlänge von 20 Kohlenstoffatomen. Eicosanoide regulieren Entzündungs- und Immunreaktionen und übernehmen eine entscheidende Rolle im zellulären Wachstum und in der Differenzierung der Zellen. Vorprodukte für die Bildung der Eicosanoide sind die Dihomo- γ -Linolensäure (DGLA), die Arachidonsäure (ARA) sowie die Eicosapentaensäure. Linolsäure (LA) und Alpha-Linolensäure wiederum sind die Vorläufer der DGLA, AA und EPA (26). Die Bildung der Eicosanoide beginnt mit der Freisetzung der PUFAs durch Enzyme der Phospholipase A2 Familie (20). Anschließend dienen diese PUFAs als Substrate für die Cyclooxygenasen (COX-1, COX-2), Lipoxygenasen (5-LOX, 12-LOX, 15-LOX) oder cytochrome P450 Monoxygenasen (26) (Abbildung 1).

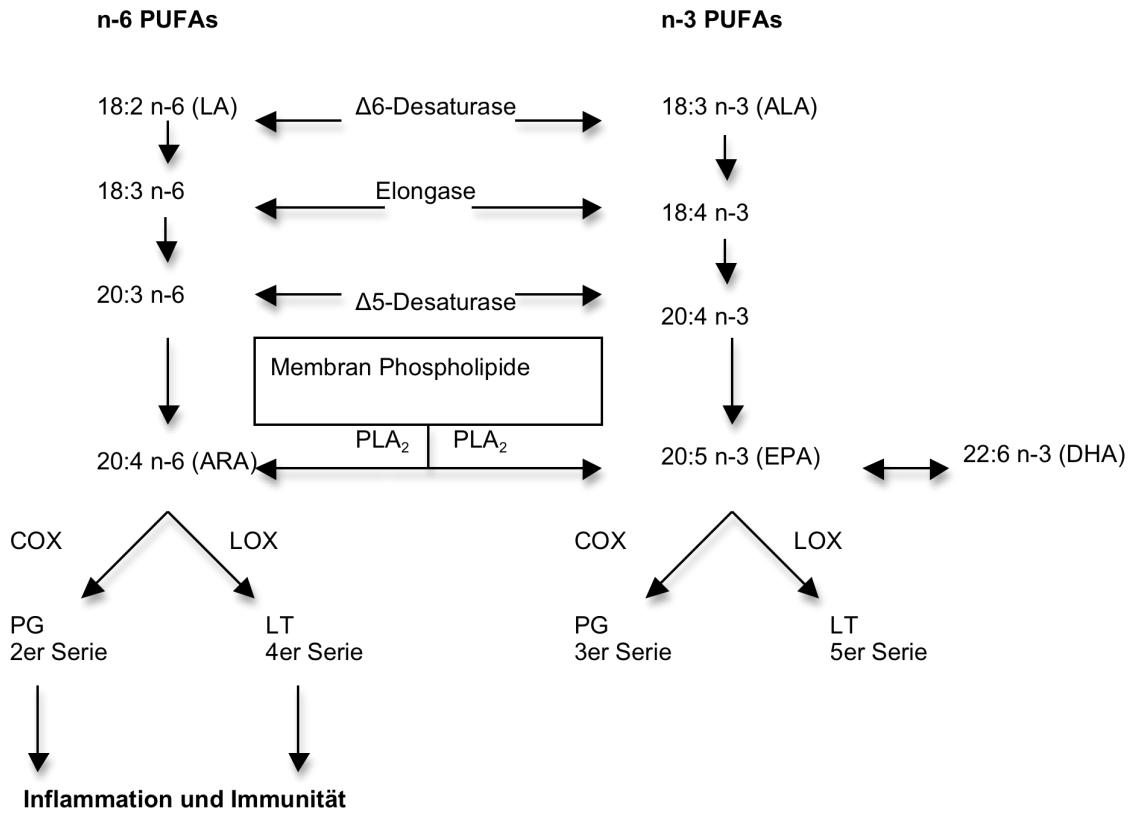


Abbildung 1. Metabolismus der mehrfach ungesättigten Fettsäuren (21).

2.3.2 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren in der Karzinogenese

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren spielen eine wesentliche Rolle in der Karzinogenese, vor allem durch das Enzym Cyclooxygenase (COX). COX, oder auch Prostaglandin H Synthase, katalysiert den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Prostaglandinsynthese. Während COX-1, die erste Form des Enzyms, in allen Gewebetypen vorkommt und auch im gesunden Organismus Prostaglandine bildet, wird COX-2 mit Verletzungen, Entzündungen und Proliferation assoziiert. Sowohl n-3 als auch n-6 Fettsäuren sind Substrate für COX und konkurrieren daher um dieses Enzym (19).

Die pro-inflammatorischen Omega-6 Fettsäuren Linolsäure und Arachidonsäure werden durch die Cyclooxygenase in inflammatorische Eicosanoide umgewandelt, wie das Prostaglandin E₂ (PGE₂), welches in Zusammenhang mit dem Beginn und der Progression der Karzinogenese steht (20,27). PGE₂ fördert durch die Hemmung der Apoptose sowie der Stimulierung der Zellvermehrung das Überleben der Krebszellen und ist in diesen in höheren Konzentrationen enthalten als in normalen Zellen. Das Fortschreiten des Tumors wird dann durch die Förderung der Tumorangiogenese verstärkt (26). Prostaglandin E₃ (PGE₃), ein Stoffwechselprodukt von Omega-3

Fettsäuren, wirkt weniger pro-inflammatorisch und besitzt eventuell antikanzerogene Eigenschaften (20). Anti-inflammatoryische n-3 Fettsäuren, wie Alpha-Linolensäure, Eicosapentaensäure, Docosapentaensäure (DPA) und Docosahexaensäure besitzen ihre antientzündlichen Eigenschaften durch die konkurrierende Hemmung der Arachidonsäure - Kaskade, hauptsächlich mittels COX. Diese Hemmung reduziert dann die Produktion entzündungsfördernder Prostaglandine welche von der Arachidonsäure stammen (19). Da Omega-3 und Omega-6 Fettsäuren dieselben Enzyme der Elongase, Desaturase, COX und manche der LOX verwenden, reduziert eine Ernährungsweise, die reich an n-3 Fettsäuren ist, die Umwandlung zu den Endprodukten der n-6 Fettsäuren, und umgekehrt. Ist die Zufuhr von EPA und DHA erhöht, wird die Produktion der Arachidonsäure in den Membranen der Entzündungs- und Immunzellen und die nachfolgende Umwandlung in pro-inflammatoryische Eicosanoide gesenkt (21,24). Da ARA die Haupt-PUFA in Zellmembranen ist, werden die meisten Eicosanoide auf diesem Wege gebildet (26). ARA wird durch das Enzym Phospholipase A₂ mobilisiert und kann anschließend als freie Arachidonsäure als Substrat für die Cyclooxygenase, welche Prostaglandine der 2er Serie bilden, oder für die Lipoxygenase, welche Leukotrine (LT) der 4er Serie bilden, wirken. EPA kann ebenfalls als Substrat für COX, welche jedoch nun Prostaglandine der 3er Serie bilden, als auch für LOX, welche nun Leukotrine der 5er Serie bilden, agieren (21,26) (Abbildung 1).

Omega-3 Fettsäuren scheinen somit das Krebsrisiko durch den unterdrückenden Effekt auf die Biosynthese der von der Arachidonsäure stammenden Eicosanoide zu senken. Dieser Effekt wird durch mehrere Mechanismen erzielt. Zunächst wird durch eine vermehrte Zufuhr von n-3 Fettsäuren die Eicosanoidproduktion der Arachidonsäure zugunsten der von der EPA stammenden 3er Serie Prostanoide und der 5er Serie Leukotrine unterdrückt. Weiters konkurrieren n-3 PUFAs mit n-6 PUFAs um die Desaturase und Elongase, und n-3 PUFAs weisen eine höhere Affinität zu diesen Enzymen auf als n-6 PUFAs. Omega-3 Fettsäuren unterdrücken außerdem COX-2 und konkurrieren mit den Omega-6 Fettsäuren um die Cyclooxygenase um Eicosanoide zu bilden (26).

Omega-3 Fettsäuren scheinen durch die Veränderung im zellulären Redoxzustand und dem gesteigerten oxidativen Stress einen antineoplastischen Effekt zu haben (20). Freie Radikale und reaktive Sauerstoffspezies können PUFAs sehr leicht angreifen, was eine Art Kettenreaktion auslöst und wiederum zu einer vermehrten Produktion freier Radikale führt (20,26). Eine Erhöhung intrazellulärer ROS-Werte durch n-3 PUFAs scheinen im Zusammenhang mit der Apoptose von Krebszellen zu stehen (20).

Laut Freeman et al. beeinflusst eher das Verhältnis der n-3 zu den n-6 Fettsäuren als die absoluten Werte dieser einzelnen die Eicosanoide und weiters den pathologischen Verlauf der Karzinome (28).

Abbildung 2 zeigt mögliche Mechanismen wie n-3 PUFAs beziehungsweise n-6 PUFAs die Karzinogenese fördern oder unterdrücken können. In initiierten Tumorzellen sind die Phospholipase A₂, Cyclooxygenase 2 und die Lipoxygenasen oftmals erhöht, was zu einer Überproduktion der aus der ARA stammenden Eicosanoide führt und in weiterer Folge die Inflammation begünstigt. Stickstoffmonoxid, welches in chronischen Entzündungen erhöht ist, spielt sowohl in der Initiation als auch in der Progression der Karzinogenese eine Rolle. Es steht in Verbindung mit der Stimulierung des Tumorwachstums und der Metastasierung, da es die Angiogenese und Migration der Tumorzellen verbessern kann. Omega-3 Fettsäuren unterdrücken die Inflammation, regen die Apoptose an und hemmen das Tumorwachstum und die Metastasenbildung (26) (Abbildung 2).

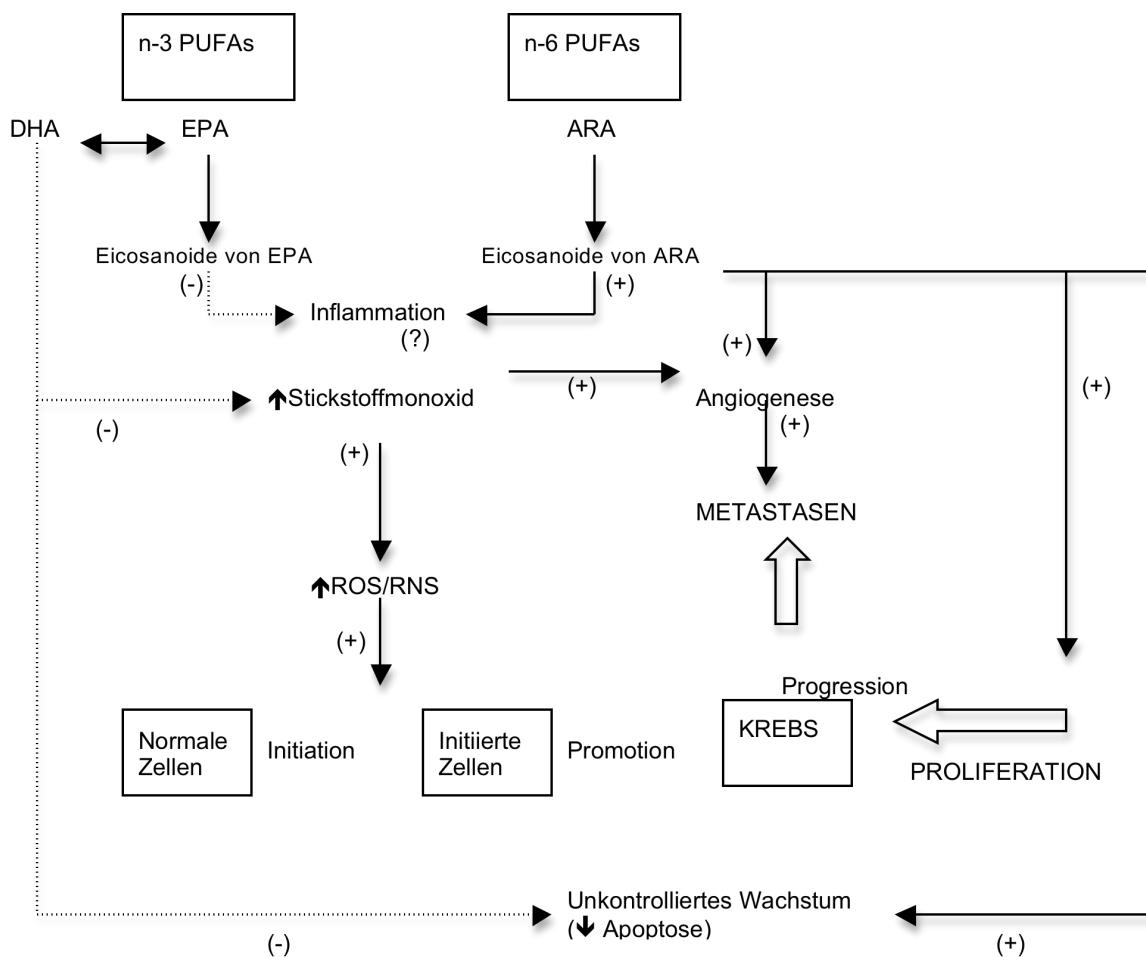


Abbildung 2. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren und Karzinogenese (26).

2.3.3 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren in der Ernährung

Die moderne westliche Ernährungsweise enthält nur einen sehr kleinen Anteil an Omega-3 Fettsäuren. In der frühen menschlichen Ernährung war das Verhältnis der Omega-6 zu Omega-3 Fettsäuren nahezu ausgeglichen (23). Mittlerweile übertrifft die Zufuhr an n-6 Fettsäuren bei weitem die der n-3 Fettsäuren (21). Laut österreichischem Ernährungsbericht 2012 liegt das durchschnittliche Verhältnis von Omega-6 zu Omega-3 Fettsäuren bei Frauen bei 11:1 und bei Männern bei 10:1 (29). Betrachtet man die Aufnahme der einzelnen Fettsäuren etwas genauer, zeigt der österreichische Ernährungsbericht, dass Frauen mit 5,9% der Gesamtenergiezufuhr etwas mehr Linolsäure aufnehmen als Männer mit 5,2%. Auch die Aufnahme der Alpha-Linolensäure liegt bei Frauen mit 0,6% der Gesamtenergie etwas höher als jene der Männer mit 0,5%. Betrachtet man die DACH Referenzwerte, welche eine Aufnahme der Linolsäure von 2,5% und der Alpha-Linolensäure von 0,5% empfehlen, sieht man das verschobene Verhältnis zugunsten der Linolsäure bereits sehr deutlich. Die Referenzwerte für die Summe von Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure liegen bei 250 mg. Die tatsächliche tägliche Aufnahme variiert im Durchschnitt von 132 mg bis 325 mg. Gerade Frauen in der Altersgruppe 51-64 Jahre und Männer im Alter von 18-24 Jahren können den empfohlenen Referenzwert meist nicht erreichen. Die tägliche Aufnahme der EPA liegt bei Frauen mit 81 mg deutlich unter jener der Männer mit 104 mg. Auch DHA nehmen Frauen mit 152 mg/Tag weniger auf als Männer, hier liegt der Durchschnittswert bei 185 mg/Tag. Bei der Arachidonsäure zeigen Frauen mit 139 mg eine deutlich niedrigere tägliche Aufnahme als Männer mit 189 mg.

EPA ist laut neuesten Erkenntnissen hinsichtlich der Bildung der Eicosanoide um bis zu zehnmal effektiver als ALA. Dadurch kann eine vermehrte Aufnahme alpha-Linolensäure-reicher Pflanzenöle, wie beispielsweise Raps-, Lein-, oder Sojaöl den Verzehr von Eicosapentaensäure-reichen und Docosahexaensäure-reichen Meeresfischen, wie Lachs, Makrele, Hering, hinsichtlich einer kardioprotektiven Wirkung nicht ersetzen (29).

2.3.4 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren und Mammakarzinome

Laut Statistik Austria war Brustkrebs im Jahr 2011 mit über 5000 Neuerkrankungen und einem Anteil von 30% die häufigste Krebserkrankung bei Frauen (30). Auch weltweit ist Brustkrebs bei Frauen die am häufigsten diagnostizierte Krebsart, mit 25,1% aller Krebsfälle (4).

Die Rolle der mehrfach ungesättigten Fettsäuren im Zusammenhang mit Brustkrebs scheint kontrovers (27,31,32). Der Zusammenhang zwischen der Zufuhr von Fisch, der

totalen PUFAs, der totalen n-3 PUFAs, EPA, DHA und ALA sowie der totalen n-6 PUFAs, LA und ARA und der Inzidenz von Brustkrebs wurde in zahlreichen Kohortenstudien untersucht (33-44). Es konnten keine Assoziationen bei der Zufuhr von totalen PUFAs (38), totalen n-6 PUFAs (34,42), LA, ARA und ALA beobachtet werden (37,38,42). Manche epidemiologischen Studien deuteten an, dass eine höhere Zufuhr an Omega-3 Fettsäuren das Risiko eines Mammakarzinoms reduzieren könnte (27,35,43). Ergebnisse dreier groß angelegter Studien aus Asien, wo der Fischkonsum deutlich höher liegt als in Amerika und Europa, zeigten einen gegensätzlichen Zusammenhang zwischen n-3 PUFAs und Risiko (34,37,44). Frauen mit einer hohen Zufuhr an n-6 PUFAs und gleichzeitig niedriger Zufuhr an marinen n-3 PUFAs haben ein erhöhtes Risiko an Brustkrebs zu erkranken (34,37). Stripp et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen der Zufuhr von Fisch und der Inzidenz von Brustkrebs und konnten beobachten, dass pro durchschnittlicher Aufnahme von 25g Fisch pro Tag die Inzidenzrate steigt (40).

2.3.5 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren und Kolorektalkarzinome

Kolorektalkarzinome stellen sowohl weltweit als auch in Österreich die dritthäufigste Krebserkrankung der Männer und die zweithäufigste der Frauen dar. Rund zwei Drittel der Fälle betreffen das Kolon, knapp 30% treten im Rektum auf (45). Ernährung scheint ein wichtiger vermeidbarer Risikofaktor in Bezug auf die Entstehung dieser Krebsart zu sein (46,47). Omega-3 Fettsäuren werden in Verbindung mit einem reduzierten Kolorektalkrebs-Risiko gebracht (20,46). Epidemiologische Studien, welche die Aufnahme von mehrfach ungesättigten Fettsäuren und das Risiko der Entwicklung eines Kolorektalkarzinoms untersuchten, ergaben widersprüchliche Ergebnisse (48-56). Eine 2007 durchgeführte Metaanalyse beschrieb ein reduziertes, jedoch nicht signifikantes, Risiko eines Kolorektalkarzinoms in Bezug auf die Aufnahme von n-3 Fettsäuren und ein signifikant reduziertes Risiko in der Gruppe des höchsten Fischkonsums (46). Eine amerikanische Studie zeigte bei Frauen sowohl bei einer hohen Zufuhr an totalen n-6 Fettsäuren als auch bei einer hohen Zufuhr an ALA eine positive Assoziation mit Kolorektalkrebs (49). Hall et al. beobachteten, dass die Zufuhr von Fisch und die der langketigen marinen Fettsäuren das Risiko eines Kolorektalkarzinoms senkt (50). In einer Studie aus Asien konnte kein Zusammenhang zwischen der Aufnahme von totalen n-6 PUFAs, LA, ALA, EPA, DPA, DHA oder totalen n-3 PUFAs beobachtet werden. ARA hingegen konnte mit einem Risiko assoziiert werden (52). Eine weitere asiatische Studie fand bei Frauen ein reduziertes Risiko bei der Zufuhr von marinen n-3 Fettsäuren und Darmkrebs, bei Männern jedoch konnte kein Zusammenhang beobachtet werden (55). Butler et al. untersuchten in ihrer Studie ebenfalls den Zusammenhang mit dem

Krankheitsstadium und fanden heraus, dass marine n-3 PUFAs mit fortgeschrittenem oder im Spätstadium befindenen Kolorektalkrebs assoziiert werden können (48).

2.3.6 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren und Pankreaskarzinome

Bauchspeicheldrüsenkrebs ist zwar nur für knapp über 4% aller malignen Tumore verantwortlich, stellt jedoch wegen seiner hohen Letalität die vierthäufigste Todesursache in Folge von Krebs bei Männern und Frauen in Österreich dar (57). Zahlreiche epidemiologische Studien untersuchten die Assoziation zwischen der Aufnahme von Fisch oder PUFAs und dem Risiko von Pankreaskrebs (58-63), kamen jedoch zu unschlüssigen Ergebnissen. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Zufuhr von Fisch (62), totalen PUFAs (58,60,61,63), LA, ALA, EPA, DHA beobachtet werden (60). He et al. beschrieben eine umgekehrte Assoziation zwischen marinen n-3 PUFAs und der Inzidenz eines Pankreaskarzinoms. Dieser entgegengesetzte Zusammenhang war bei der Aufnahme von DHA stärker als bei EPA. In dieser Studie wurden ebenfalls die Zubereitungsmethoden von Fisch untersucht und es kam zu dem Ergebnis, dass die Zufuhr nicht frittierter Fische die Inzidenz reduziert (59). Thiébaut et al. fanden einen positiven Zusammenhang zwischen ARA, DHA sowie der totalen n-3 PUFAs und dem Risiko an Pankreaskrebs zu erkranken (63).

2.3.7 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren und Prostatakarzinome

Das Prostatakarzinom stellt nach wie vor die häufigste maligne Krebsart bei Männern in Österreich dar und macht 23,9% ihrer Inzidenz aus (64). Weltweit ist Prostatakrebs mit einer Inzidenz von 14,8% die zweithäufigste diagnostizierte Krebserkrankung bei Männern (4). Der Prostatakrebs ist ein hormonabhängiger Tumor und genaue Risikofaktoren scheinen unklar (65). Viele Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen PUFAs und dem Prostatakarzinom Risiko (66-75), besonderes Interesse galt jedoch der Alpha-Linolensäure. Die generell positiven Effekte von ALA sollten gegen die eventuell negativen abgewogen werden. Manche Studien zeigten so zum Beispiel ein erhöhtes Risiko für Prostatakrebs bei Männern mit einer hohen ALA Zufuhr (69,76-78) oder hohen ALA Blutwerten (76). Eine Kohortenstudie von über 2000 europäischen Männern ergab, dass weder diätetisch zugeführte ALA noch ALA Serumwerte mit der Inzidenz von Prostatakrebs in Verbindung stehen (70). Drei amerikanische Studien, welche ebenfalls die unterschiedlichen Krankheitsstadien untersuchten, zeigten, dass eine vermehrte Zufuhr an ALA das Risiko eines fortgeschrittenen Prostatakarzinoms erhöht (69,71,74). Der Verzehr von Fisch öfter als dreimal pro Woche wurde mit einem erniedrigten Risiko

für Prostatakrebs assoziiert, vor allem für bereits metastasierende Tumore (66). Chavarro et al. fanden keinen Zusammenhang zwischen dem totalen Fischkonsum und dem Prostatakrebs Risiko. Es wurde jedoch beobachtet, dass die pre-diagnostische Fischaufnahme im umgekehrten Verhältnis zur Mortalität steht (67). EPA und DHA zeigten eine umgekehrte Relation mit Prostatakrebs, während LA und ARA keinen Zusammenhang zeigten (71). Eine erhöhte Zufuhr an EPA steht in Verbindung mit einem erniedrigten Risiko für ein tödliches Prostatakarzinom (74).

3. Material und Methoden

3.1 Literatursuche

Für die Literatursuche wurden die elektronischen Datenbanken PUBMED und EMBASE herangezogen. Folgende Schlagworte wurden für die Suche der durch die Nahrung aufgenommenen mehrfach ungesättigten Fettsäuren benutzt. "dietary fat" OR "polyunsaturated fat" OR "PUFA" OR "linoleic acid" OR "eicosapentaenoic acid" OR "docosahexaenoic acid" OR "linolenic acid" OR "omega-3 fatty acids" OR "fatty acid" OR "n-3" OR "n-6". Für die Suche nach dem Zusammenhang mit diversen Tumorarten wurde nach den Begriffen "cancer" OR "neoplasm" OR "neoplastic disease" gesucht. Das Studiendesign wurde durch die Schlagworte "prospective" OR "follow-up" OR "cohort" ermittelt. Weiters wurden die Literaturverzeichnisse von bereits gefundenen Studien oder Metaanalysen nach relevanten neuen Beobachtungsstudien, welche die Einschlusskriterien erfüllten, durchsucht. Alle in Frage kommenden Studien waren auf Englisch verfasst.

3.2 Auswahlkriterien

Folgende Einschlusskriterien für Studien in der Metaanalyse wurden festgelegt: Studien, welche die Effekte der mit der Nahrung aufgenommenen Omega-3 und / oder Omega-6 Fettsäuren, mit oder ohne deren Derivate, auf unterschiedliche Tumorerkrankungen beschreiben; prospektive Kohortenstudien; Humanstudien; Mindestalter der zu untersuchenden Population von 18 Jahren.

Tierstudien und experimentelle in vitro Studien wurden ausgeschlossen, weil deren Laborergebnisse nicht mit den physiologischen in vivo Ergebnissen vergleichbar wären. Für die Metaanalyse wurden nur prospektive Kohortenstudien herangezogen, da diese das stärkste Studiendesign aller Beobachtungsstudien vorweisen. Kohortenstudien ermöglichen eine direkte Bestimmung der Inzidenz und bieten somit die Möglichkeit, das Risiko einer Exposition gegenüber Krankheiten zu bestimmen. Fall-Kontroll-Studien wurden ausgeschlossen, da diese sehr anfällig für Fehler, vor allem des Recall Bias, sind. Ein weiteres Ausschlusskriterium war die Einnahme von Omega-3 und / oder Omega-6 Supplementen.

3.3 Studienwahl

Die Literatursuche mit den oben genannten Schlagworten endete mit Dezember 2014 und lieferte 3746 Treffer. 3511 Studien konnten aufgrund des Titels oder des Abstracts sofort ausgeschlossen werden. Von den verbliebenen 235 Treffern wurden zuerst die Abstracts gelesen und anschließend, falls diese mit den Einschlusskriterien übereinstimmten, weiter überprüft. Abstracts, bei welchen kein Volltext verfügbar war, wurden nicht in die Metaanalyse eingeschlossen. Für den Einstieg in die Metaanalyse brauchte es mindestens drei Studien pro Krebsart, weshalb zwei Studien der Haut, zwei des Magens und eine der Leber nicht mit eingeschlossen wurden.

Nach den Ausschlüssen blieben somit 37 prospektive Kohortenstudien aus 3 Kontinenten, Amerika, Asien und Europa, übrig. 12 dieser Studien beschäftigten sich mit Brustkrebs, 9 mit Kolorektalkarzinomen, 6 mit Pankreas- und 10 mit Prostatakrebs (Abbildung 3). Der Publikationszeitraum liegt bei diesen Studien bei 1997 bis 2014.

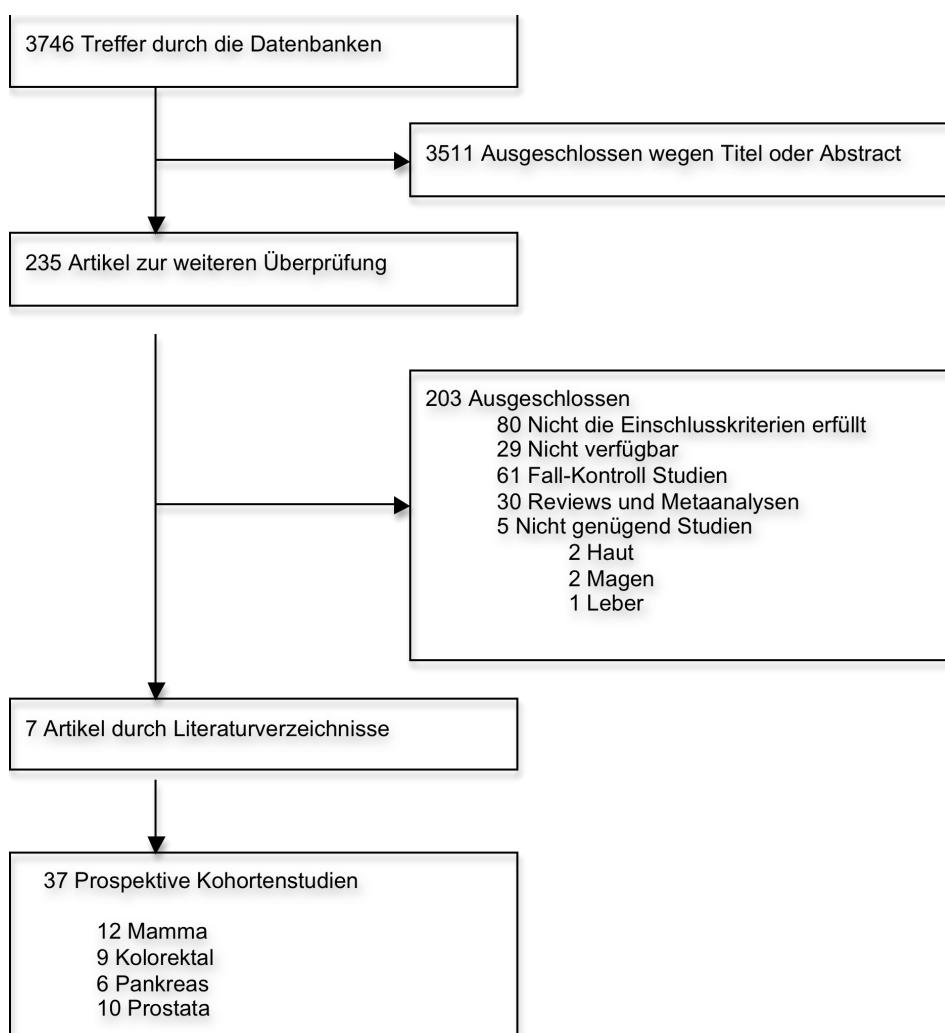


Abbildung 3. Studienwahl

3.4 Datenextraktion, Datensynthese

Kohortenstudien, welche die Einschlusskriterien erfüllten, sind in Tabelle 1 je nach Krebsart gelistet. Detaillierte Daten über den Studienautor sowie das Erscheinungsjahr, das Land, die Größe der Studienpopulation, das Geschlecht der Studienpopulation sowie dessen Alter, die Verlaufskontrolle in Jahren, die Ermittlung der Krebsfälle, die Inzidenz, die Bestimmung der Fettsäureaufnahme, die untersuchten Fettsäuren, der Vergleich der Gruppen und die Anpassungsvariablen sind in Tabelle 1 aufgelistet (Tabelle 1).

Die Fettsäuren wurden dabei kategorisiert in „Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFAs) gesamt“, „Omega-6 (n-6) Fettsäuren gesamt“, „Arachidonsäure (ARA)“, „Linolsäure (LA)“. Weiters in „Omega-3 Fettsäuren (n-3) gesamt“, „Alpha-Linolensäure (ALA)“, „Eicosapentaensäure (EPA)“, „Docosapentaensäure (DPA)“, „Docosahexaensäure (DHA)“, „marine Omega 3 Fettsäuren (EPA + DHA)“ und „Hoch ungesättigte Fettsäuren (HUFAs) (EPA + DPA + DHA)“. Einige Studien verwendeten ebenfalls den Begriff „langketige Fettsäuren“ für die beiden Fettsäuren Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure, welcher mit dem der „marinen Omega-3 Fettsäuren“ gleichzusetzen ist. Ebenfalls wurden die Verhältnisse der Omega-6 zu Omega-3 Fettsäuren sowie Omega-6 zu marinen Omega-3 Fettsäuren erhoben.

Es wurden nicht nur die „totalen PUFAs“ als Outcome der Tumorentstehung untersucht, sondern ebenfalls alle individuellen Omega-6 und Omega-3 Fettsäuren sowie die Gesamt-Fischzufuhr als auch die Zufuhr von frittiertem Fisch.

Die Subgruppen der Outcomes wurden kategorisiert in „Mammakarzinom“, „Mammakarzinom-postmenopausal“, „Kolorektalkarzinom“, „Kolorektalkarzinom-lokalisiert“, „Kolorektalkarzinom-fortgeschritten“, „Kolorektalkarzinom-Kolon“, „Kolorektalkarzinom-Rektum“, „Pankreaskarzinom“ sowie „Prostatakarzinom“.

3.5 Statistische Analyse

Das relative Risiko (RR) und das Hazard-Ratio (HR) waren die wesentlichen Auswertungsmaße. Die Metaanalyse wurde durch die Kombination der multivariabel angepassten RRs und HRs der höchsten verglichen mit der niedrigsten Kategorie der Zufuhr ausgeführt, basierend auf einem random-effects Modell. RR oder HR wurden in den natürlichen Logarithmus (ln) umgewandelt, und mit Hilfe des 95%-Konfidenzintervalls (CI) wurde der entsprechende Standardfehler (SE) ermittelt. Die Heterogenität der Studien wurde mittels Cochrane Q Test und der I^2 Statistik geschätzt. I^2 Werte von 25%, 50% beziehungsweise 75% repräsentieren eine niedrige, mittlere beziehungsweise hohe Heterogenität. Funnel Plots wurden angewendet um einen möglichen Publikationsbias

feststellen zu können. Um das Vorhandensein von Publikationsbias erkennen zu können, wurden die Symmetrien der Funnel Plots bewertet. Alle Analysen wurden mit Hilfe des Review Managers 5.3 ausgeführt.

Tabelle 1. Überblick der Kohortenstudien

Kohortenstudien - Mammakarzinom							
Studien Autor (Jahr)	Land	Studien Population (Jahre)	Erlaufs- kontrolle der Krebsfälle	Ermittlung der Omega- Fettsäuren - Inzidenz	Omega- Fettsäuren Aufnahme	Vergleich der Gruppen	Anpassungsvariablen
Boeke et äl., 2014	Amerika	182671 Frauen 25-55 Jahre	20 Jahre	Krankenakten	9979 FFQ	alle 4 Jahre semiquantitativer MUFS gesamt, n-3: marine n-3	Alter, körperliche Aktivität, BMI, BMI im Alter von 18, Alter bei erster Geburt, Energieaufnahme, Cholesterinaufnahme, Alkoholkonsum, orale Kontrazeptiva, Familienanamnese, Mammographie, postmenopausaler Status, Hormonersatztherapie
Gago- Dominguez et al., 2003	Asien	34734 Frauen 45-74 Jahre	5,3 Jahre	Krebsregister	314 FFQ (165 Artikel)	MUFS gesamt, n-3: gesamt, marine, Alpha- marine, Alpha- Linolensäure, Eicosapentaensä ure,	Alter, BMI, Bildung, Alkoholkonsum, Familienanamnese, Anzahl an Geburten, Alter der ersten Periode
Holmes et al., 1999	Amerika	88795 Frauen 30-55 Jahre	14 Jahre	Krankenakten	2956 Selbstbericht, Artikel)	4 mal FFQ (61 Artikel) MUFS gesamt, 3: marine, Alpha- Linolensäure, Eicosapentaensä ure, n- 6: Linolensäure, Arachidonsäure RR	Alter, Energieaufnahme, Vitamin A Aufnahme, Alkoholkonsum, Alter bei erster Geburt, BMI, menopausaler Status, Hormonersatztherapie, Familienanamnese
Kim et al., 2006	Amerika	80375 Frauen - postmenopa usal	20 Jahre	Pathologieberi chte	3537 FFQ (130 Artikel)	MUFS gesamt, n-3: marine, Alpha- Linolensäure FFQ (61 Artikel), 4 Jahre danach FFQ (130 Artikel)	Alter, Energieaufnahme, Alkoholkonsum, Größe, Alter bei erster Geburt, BMI im Alter von 18, Alter Menopause, Hormonersatztherapie, Familienanamnese

Tabelle 1. Überblick der Kohortenstudien (Fortsetzung)

					Alter, BMI, Energieaufnahme, Familienanamnese, Alkoholkonsum, Raucherstatus, Bildung, Hormonersatztherapie, Diabetes mellitus, menopausaler Status, Schwangerschaftsalter, Alter Menopause, körperliche Aktivität, Verzehr rotes Fleisch, Vitamin E Aufnahme
Murff et al., 2011	Asien	72571 Frauen 40-70 Jahre	Krebsregister, Krankenakten 11 Jahre	2 FFQs (Beginn - 712 2 Jahre danach) n=6/n=3 MUFS gesamt, n=3; Alpha- Linolensäure, marine, n=6; Linolsäure, Arachidonsäure	Alter, Rasse, Alter bei erster Geburt, Familienanamnese, Mammographie, Hormonersatztherapie, BMI, körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, Energieaufnahme
Sczaniecka et al., 2012	Amerika	30252 Frauen postmenopa usal	Krebsregister 50-76 Jahre	2 FFQs (Beginn - 712 2 Jahre danach) n=6/n=3 MUFS gesamt, n=3; Alpha- Linolensäure, marine, n=6; Linolsäure, Arachidonsäure	Alter, Rasse, Alter bei erster Geburt, Familienanamnese, Mammographie, Hormonersatztherapie, BMI, körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, Energieaufnahme
Sieri et al., 2008	Europa	319826 Frauen 20-70 Jahre	Krebsregister, Pathologieberi chte 8,8 Jahre	772 FFQ (120 Artikel) Arachidonsäure MUFS gesamt Quintile	Alter, BMI, Bildung, Raucherstatus, Alkoholkonsum, menopausaler Status, Hormonersatztherapie
Stripp et al., 2003	Europa	23693 Frauen - postmenopa usal	Fisch (g/Tag) gesamt, nach Fettgehalt, nach Zubereitung	Alter, Alter bei erster Geburt, Hormonersatztherapie, Bildung, BMI, Alkoholkonsum, Brusttumor Operationen	
Thiébaut et al., 2007	Amerika	50-64 Jahre 50-71 Jahre	Krebsregister 6,8 Jahre 5,2 Jahre	424 FFQ (192 Artikel) MUFS gesamt Quartile	Alter, BMI, Bildung, Rasse, Energieaufnahme, Alkoholkonsum, Familienanamnese, Brust-Biopsie, Raucherstatus, Alter bei erster Geburt, orale Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie

Tabelle 1. Überblick der Kohortenstudien (Fortsetzung)

				n=3: gesamt, Alpha- Linolensäure, marine, n=6: gesamt, Linolsäure, Arachidonsäure, 1650 FFQ (208 Artikel) n=6/n=3	Quintile körperliche Aktivität
Thiébaut et al., 2009	Europa	56007 Frauen 40-65 Jahre	Selbstbericht, Pathologiebericht chte	MUFS gesamt, n=3: Alpha- Linolensäure, Eicosapentaensä ure, Docosahexaensä ure, 6: Linolsäure, konjugierte Linolsäure, 941 FFQ (150 Artikel)	Alter, Bildung, Familienanamnese, Alkoholkonsum, Familienanamnese, Raucherstatus, BMI, Alter bei erster Geburt, menopausaler Status, körperliche Aktivität
Voorrips et al., 2002	Europa	62573 Frauen - postmenopa usal 55-69 Jahre	Krebsregister, Pathologieberi chte	MUFS gesamt, n=3: gesamt, marine, n=6: gesamt, n=6/n=3	Alter, Familienanamnese, Alter Menopause, Alter bei erster Geburt, Einnahme oraler Kontrazeptiva, BMI, Bildung, Alkoholkonsum, Raucherstatus, Energieaufnahme
Wakai et al., 2005	Asien	26291 Frauen 40-79 Jahre	9,4 Jahre Krebsregister	129 FFQ (40 Artikel)	Quartile Energieaufnahme, Fettaufnahme

Tabelle 1. Überblick der Kohortenstudien (Fortsetzung)

Kohortenstudien - Kolorektalkarzinom									
									MUFS gesamt, n-3; gesamt, marine, n-6; gesamt, quantitativer FFQ (165 Artikel)
Butler et al., 2009	Asien	61321 Frauen + Männer	45-74 Jahre	9,8 Jahre	Krebsregister	961	(165 Artikel)	marine n-3/n-6	Quartile
Daniel et al., 2009	Amerika	99080 Frauen + Männer	6 Jahre	6 Jahre	Krankenakten, Sterbeurkund e	869	FFQ (152 Artikel)	n-6/marine n-3	Quartile
Hall et al., 2008	Amerika	21406 Männer	22 Jahre	chte	Krankenakten, Pathologieberi	500	semiquantitativer Fisch (pro Woche)		
Lin et al., 2004	Amerika	37547 Frauen	>45 Jahre	8,7 Jahre	Selbstbericht, Krankenakten, Pathologieberi	202 FFQ (131 Artikel)	Fisch (pro Tag)	Quintile	n-3: Eicosapentaensäure, Docosahexaensäure n-6: Linolsäure, Arachidonsäure,
									Alter, BMI, Raucherstatus, Hormonersatztherapie, Energieaufnahme, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, Familienanamnese, Polypen- Anamnese

Tabelle 1. Überblick der Kohortenstudien (Fortsetzung)

Murff et al., 2009	Asien	73242 Frauen 40-70 Jahre	Krebsregister, Krankenakten	n-3/n-3, 2 FFQs (Beginn - 2 FFQs (Beginn - 2 Jahre danach))	Fisch (g/Tag)	Quintile	n-3: gesamt, Alpha-Linolensäure, HUFA, n-6: gesamt, Linolsäure, Arachidonsäure, Alter, Energieaufnahme, BMI, Raucherstatus, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, menopausaler Status, Hormonersatztherapie, Multivitaminsupplemente, Aspirin Einnahme, Verzehr rotes Fleisch
Norat et al. 2005	Europa	478040 Frauen + Männer 35-70 Jahre	ca. 4,8 Jahre	Krebsregister	FFQ (88-266 Artikel)	Fisch (g/Tag)	HR
Oh et al., 2005	Amerika	34451 Frauen 30-55 Jahre	18 Jahre	Krankenakten, Sterberkund e	1329 Artikel	Alter, BMI, Raucherstatus, körperliche Aktivität, Familienanamnese, Endoskopie, Hormonersatztherapie, Alkoholkonsum, Energieaufnahme	
Sasazuki et al., 2011	Asien	88574 Frauen + Männer 40-69 Jahre	9,3 Jahre	Krebsregister	n-3 FFQ (61 Artikel)	Quintile	n-3: gesamt, Eicosapentaensä ure, Docosahexaensä ure, Docosapentaens äure, HUFA, Alpha-Linolensäure, n-6: gesamt, Calciumaufnahme, Vitamin D Aufnahme, Ballaststoffe, Verzehr rotes Fleisch
				1719 FFQ (61 Artikel)	n-3/n-6		Alter, BMI, Raucherstatus, körperliche Aktivität, Krebs-Screening, Energieaufnahme, Calciumaufnahme, Vitamin D Aufnahme, Ballaststoffe, Verzehr rotes Fleisch

Tabelle 1. Überblick der Kohortenstudien (Fortsetzung)

Terry et al., 2001	Europa	61463	Frauen	9,6 Jahre	Krebsregister	460 FFQ (67 Artikel)	6: Linolsäure Quartile	n-3: Alpha-Linolensäure, Eicosapentaensäure, Docosahexaensäure n: Energieaufnahme, Alkoholkonsum, Calciumaufnahme, Vitamin D Aufnahme, Vitamin C Aufnahme, Folsäure, Verzehr rotes Fleisch

Tabelle 1. Überblick der Kohortenstudien (Fortsetzung)

Kohortenstudien - Pankreaskarzinom									
Arem et al., 2013	111416 Frauen + Männer Amerika	55-74 Jahre 8,4 Jahre Selbstbericht	411	FFQ (124 Artikel)	MUFS gesamt	Quintile	Alter, Geschlecht, Raucherstatus, BMI, Diabetes mellitus, Bildung, Familienanamnese, Verzehr rotes Fleisch		
He et al., 2013	66616 Frauen + Männer Amerika	50-76 Jahre 6,8 Jahre Krebsregister	151	FFQ (120 Artikel)	MUFS gesamt	Quintile	n-3: Eicosapentaensäure, Docosahexaensäure, HUFA, Fisch (gesamt pro Woche, Arten)	Alter, Geschlecht, BMI, Bildung, körperliche Aktivität, Raucherstatus, Alkoholkonsum, Diabetes mellitus, Familienanamnese, NSAIDs, Energieaufnahme	
Heinen et al., 2009	120852 Frauen + Männer Europa	55-69 Jahre 13,3 Jahre Krebsregister, Pathologieberi chte	350	FFQ (150 Artikel)	MUFS gesamt	Quintile	n-3: Alpha-Linolensäure, Eicosapentaensäure, Docosahexaensäure	Geschlecht, Alter, Energieaufnahme, Raucherstatus, Alkoholkonsum, Diabetes mellitus, Familienanamnese, Bildung, BMI	
Michaud et al., 2003	88802 Frauen Amerika	30-55 Jahre 18 Jahre Krankenakten, Pathologieberi chte			MUFS gesamt	Quintile	n-3: Alpha-Linolensäure, FFQ (61 Artikel), n-6: Linolsäure, 4 Jahre später Fisch (pro Woche)	Alter, BMI, Diabetes mellitus, Cholezystektomie, Raucherstatus, Rasse, Energieaufnahme, körperliche Aktivität, menopausaler Status	
Nöthlings et al. 2005	190545 Frauen + Männer Amerika	45-75 Jahre 7 Jahre Krebsregister		Fisch (g/1000kca/Tag)	MUFS gesamt	Quintile	482 quantitativer FFQ)	Alter, Geschlecht, BMI, Raucherstatus, Diabetes mellitus, Familienanamnese, Rasse	

Tabelle 1. Überblick der Kohortenstudien (Fortsetzung)

				MUFs gesamt, n-3: gesamt, Alpha-Linolensäure, Eicosapentaensäure, Docosahexaensäure, n-6: gesamt, Linolsäure, Arachidonsäure, 525473 Frauen + Männer 50-71 Jahre 7,2 Jahre Krebsregister	Alter, BMI, körperliche Aktivität, Raucherstatus, Diabetes mellitus, Alkoholkonsum, Bildung, Rasse, Energieaufnahme, Kohlenhydrat-, Proteinaufnahme
Thiébaut et al., 2009	Amerika	1337 FFQ (124 Artikel) n-3/n-6	1337 FFQ (124 Artikel) n-3/n-6	Quintile	

Tabelle 1. Überblick der Kohortenstudien (Fortsetzung)

Kohortenstudien - Prostatakarzinom									
Augustsson et al., 2003	Amerika	47882 Männer	40-75 Jahre	12 Jahre	Selbstbericht, Krankenakten	2482	semiquantitativer Fisch (pro FFQ (131 Artikel)) Woche	RR	Alter, Energieaufnahme, Multivitamin-supplemente, Serum PSA Level, Vasektomie, Raucherstatus, BMI, körperliche Aktivität
Chavarro et al., 2008	Amerika	20167 Männer	40-84 Jahre	19 Jahre	Krankenakten, Pathologiebericht	2161	Fisch (pro Woche)	Quintile	Alter, BMI, körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, Raucherstatus, Rasse, Multivitamin-, Vitamin E Supplamente , Fleischkonsum
Crowe et al., 2008	Europa	142520 Männer	8,7 Jahre	Krebsregister, Krankenakten	2727	FFQ	MUFS gesamt	Quintile	Alter, Größe, Gewicht, Raucherstatus, Bildung, Familienstand, Energieaufnahme
Giovannucci et al., 2007	Amerika	47750 Männer	40-75 Jahre	16 Jahre	Krankenakten, Pathologiebericht	3544	alle 4 Jahre semiquantitativer n-3: Alpha-FFQ (131 Artikel) Linolensäure	Quintile	Alter, BMI im Alter von 21, Größe, Raucherstatus, körperliche Aktivität, Familienanamnese, Diabetes mellitus, Rasse, Energieaufnahme, Vitamin E Supplamente, Fleischkonsum, Fischkonsum

Tabelle 1. Überblick der Kohortenstudien (Fortsetzung)

Laaksonen et al., 2004	Europa	2002 Männer 42-60 Jahre	12,6 Jahre Krebsregister	46	wiederholte 24-Stunden Protokolle	MUFS gesamt, n-3: Alpha-Linolensäure, Eicosapentaensäure, Docosahexaensäure, marine, semiquantitativer n-6: Linolsäure, 2965 FFQ (131 Artikel) Arachidonsäure	Alter, Energieaufnahme, Ballaststoffe, Calciumaufnahme, Plasmalipid alpha-tocopherol level, BMI, nüchtern Insulin- & Glucosespiegel, nichtveresterte FS Konzentrationen
Leitzmann et al., 2004	Amerika	47866 Männer 40-75 Jahre	14 Jahre	chte	Selbstbericht, Krankenakten, Pathologiebericht	n-3: Alpha-Linolensäure, Eicosapentaensäure, Docosahexaensäure, marine, semiquantitativer n-6: Linolsäure, 2965 FFQ (131 Artikel) Arachidonsäure	Alter, Kultur, Familienanamnese, BMI, Diabetes mellitus, Vasektomie, Raucherstatus, körperliche Aktivität, Energieaufnahme, Calciumaufnahme, Vitamin E Supplemente, Lycopinaufnahme
Neuhouser et al., 2007	Amerika	12025 Frauen + Männer, Raucher			Krebsregister, Krankenakten	MUFS gesamt, n-6: gesamt	Alter, Geschlecht, Rasse, Bildung, BMI, Raucherstatus, Familienanamnese
Park et al., 2007	Amerika	82483 Männer >45 Jahre	8 Jahre	Krebsregister	890 alle 2 Jahre FFQ	MUFS gesamt, n-3: gesamt, Alpha-Linolensäure, Eicosapentaensäure, Docosahexaensäure, quantitativer FFQ (180 Artikel), 3-n-6: gesamt, 4404 Tages Protokoll n-6/n-3	Alter, Rasse, Familienanamnese, Bildung, BMI, Raucherstatus, Energieaufnahme

Tabelle 1. Überblick der Kohortenstudien (Fortsetzung)

				MUFS gesamt, n-3; gesamt, Alpha-Linolensäure, Eicosapentaensäure, Docosapentaensäure, Docosahexaensäure, marine, n-6: gesamt, Linolsäure, MUFS gesamt, n-6/n-3 Quintile	Alter, Rasse, Familienanamnese, Familienstand, Bildung, Diabetes mellitus, PSA screening, Energiaufnahme, Alkoholkonsum, BMI, körperliche Aktivität, Raucherstatus
Pelser et al., 2013	Amerika	288268 Männer 50-71 Jahre	9 Jahre Krebsregister	23281 FFQ (124 Artikel) n-6/n-3 Quintile	Alter, Rasse, Familienanamnese, Familienstand, Bildung, Diabetes mellitus, PSA screening, Energiaufnahme, Alkoholkonsum, BMI, körperliche Aktivität, Raucherstatus
Veierord et al., 1997	Europa	25708 Männer 16-56 Jahre	15,8 Jahre Krebsregister	semiquantitativer 72 FFQ (80 Artikel) MUFS gesamt Quintile	Alter, BMI, Energiaufnahme, Raucherstatus, körperliche Aktivität, Bildung

4. Ergebnisse

4.1 Literatursuche und Studiencharakteristika

Wie in Abbildung 3 ersichtlich, wurden 37 prospektive Kohortenstudien für die Metaanalyse herangezogen, 21 dieser Studien wurden in Amerika (33,35,36,38,41,49-51,54,58,59,61-63,66,67,69,71-74), 6 in Asien (34,37,44,48,52,55) und 10 in Europa (39,40,42,43,53,56,60,68,70,75) durchgeführt.

12 prospektive Kohortenstudien (33-44) untersuchten den Zusammenhang mehrfach ungesättigter Fettsäuren beziehungsweise der Fischzufuhr und der Entstehung eines Mammakarzinoms. Die Kohortengröße variierte von 23693 bis 319826, mit einer Gesamtsumme von 1166524 Frauen. Die Anzahl der neu diagnostizierten Krebsfälle schwankte von 129 bis 9979, mit einer Gesamtzahl von 32788 Neuerkrankungen. Die durchschnittliche Länge der Verlaufskontrolle betrug 10,1 Jahre und variierte von 5,2 bis 20 Jahren.

9 prospektive Kohortenstudien (48-56) untersuchten die Assoziation zwischen mehrfach ungesättigten Fettsäuren oder der Fischaufnahme und dem Risiko eines Kolorektalkarzinoms. Die Größe der Studienpopulation variierte von 21406 bis 478040, mit einer Gesamtzahl von 955124 Frauen und Männern. Die Anzahl der Neuerkrankungen lag zwischen 202 und 1719, mit insgesamt 7702 neu diagnostizierten Krebsfällen. Die durchschnittliche Länge der Verlaufskontrolle betrug 11 Jahre und schwankte von 4,8 bis 22 Jahren.

6 prospektive Kohortenstudien (58-63) berichteten über den Zusammenhang mehrfach ungesättigter Fettsäuren oder der Fischzufuhr und einem Pankreaskarzinom. Die Kohortengröße variierte von 66616 bis 525473, mit einer Gesamtstudienpopulation von 1103704 Frauen und Männern. Die Anzahl der neu diagnostizierten Krebsfälle schwankte von 151 bis 1337, mit insgesamt 2909 Fällen an Neuerkrankungen. Die Länge der durchschnittlichen Verlaufskontrolle lag zwischen 6,8 und 18 Jahren, mit einem Gesamtdurchschnitt von 10,1 Jahren.

10 prospektive Kohortenstudien (66-75) untersuchten die Assoziation zwischen mehrfach ungesättigten Fettsäuren beziehungsweise der Fischzufuhr und dem Risiko eines Prostatakarzinoms. Die Kohortengröße variierte von 2002 bis 288268, mit einer gesamt Studienpopulation von 716671 Männern. Die Anzahl der neu diagnostizierten Krebsfälle schwankte von 46 bis 23281, mit einer Gesamtzahl von 42572 Neuerkrankungen. Die durchschnittliche Länge der Verlaufskontrolle betrug 12,6 Jahre und variierte von 8 bis 19 Jahren.

Beinahe alle Studien verwendeten zur Bestimmung der Aufnahme der mehrfach ungesättigten Fettsäuren beziehungsweise der Zufuhr von Fisch einen selbst verwalteten Verzehrs-Häufigkeits-Fragebogen (FFQ) mit unterschiedlicher Anzahl an verschiedenen Lebensmitteln. Eine Studie erhob die Aufnahme mittels mehrfach durchgeföhrter 24-Stunden Protokolle und schätzte so die Aufnahme der Fettsäuren pro Tag (70). Vergleiche der Fettsäurenzufuhr wurden in Tertile, Quartile oder Quintile klassifiziert und mittels multivariabel angepassten RRs oder HRs und einem 95%-CI ausgewertet. Die Ermittlung der Krebsfälle erfolgte durch Krankenakten, Krebsregister, Pathologieberichte, Sterbeurkunden und Selbstberichte. Die inkludierten Studien wurden für eine Vielzahl potentieller Störfaktoren angepasst. Anpassungsvariablen waren vor allem das Alter, der BMI, die körperliche Aktivität, die Energieaufnahme, der Alkoholkonsum, der Raucherstatus und die Familienanamnese.

Von den insgesamt 37 prospektiven Kohortenstudien untersuchten 19 Studien die Zufuhr der totalen PUFAs (33-36,38,39,41,43,44,48,58,60,61,63,68,72-75), 12 der totalen n-3 PUFAs (34,42,44,48-52,55,63,73,74), 3 der HUFAs (52,55,59), 13 der marinen n-3 PUFAs (33-37,42,44,48,49,54,63,71,74), 18 der ALA (34-38,42,43,49,52,55,56,60,61,63,69,71,73,74), 12 der EPA (35,43,51,55,56,59,60,63,71,73,74), 2 der DPA (55,74), 11 der DHA (35,43,51,55,56,59,60,63,71,73,74), 12 der totalen n-6 PUFAs (34,42,44,48,49,51,52,55,63,72-74), 9 der ARA (35,37,38,42,43,51,52,63,71), 14 der LA (35,37,38,42,43,51,52,56,60,61,63,70,71,74), 11 des Verhältnisses der n-6/n-3 PUFAs (37,42,44,48,49,52,54,55,63,73,74), 3 des Verhältnisses der n-6/marinen n-3 PUFAs (37,48,49), 13 von Fisch (34,40,50-54,58-62,66,67) und 2 von frittiertem Fisch (40,59).

4.2 Ergebnisse der Auswertungen

Die Ergebnisse der Auswertungen werden in den nachfolgenden Abbildungen 4-18 gezeigt. Es wurde die Inzidenz 4 verschiedener Tumorlokalisationen in Verbindung mit der Zufuhr mehrfach ungesättigter Fettsäuren sowie der Fischzufuhr untersucht.

Im Gesamten betrachtet konnte einzig bei der Zufuhr der ARA ein signifikanter Zusammenhang mit der Inzidenz eines Tumors beobachtet werden (RR 1,07, 95%-CI 1,00-1,15, P=0,04) (Abbildung 13), während bei den übrigen n-6- als auch n-3 PUFAs sowie der Fischzufuhr keine Assoziation erkennbar war.

Betrachtet man die einzelnen Subgruppen der Outcomes, konnten Thiébaut et al. (63) einen signifikant positiven Zusammenhang bei der Zufuhr der totalen n-3 PUFAs und einem Pankreaskarzinom beobachten (RR 1,21, 95%-CI 1,02-1,44, P=0,03) (Abbildung

5). Eine Studie aus Amerika (59) zeigte ein signifikant reduziertes Risiko zwischen der Aufnahme der totalen n-3 HUFAs und der Entstehung eines Pankreaskarzinoms (RR 0,62, 95%-CI 0,40-0,96, P=0,03) (Abbildung 6). Die Zufuhr der marinen n-3 PUFAAs wies bei einem fortgeschrittenen Kolorektalkarzinom ein signifikant erhöhtes Risiko auf (RR 1,34, 95%-CI 1,06-1,71, $I^2=0\%$, P= 0,02) (Abbildung 7). Die Aufnahme der marinen n-3 PUFAAs zeigte ebenfalls bei einem Pankreaskarzinom ein signifikant erhöhtes Risiko (RR 1,21, 95%-CI 1,02-1,44, P=0,03) (Abbildung 7). EPA (RR 1,06, 95%-CI 1,02-1,10, P=0,003) (Abbildung 9) als auch DHA (RR 1,04, 95%-CI 1,01-1,07, P= 0,009) (Abbildung 11) wiesen bei einem Mammakarzinom eine signifikante, minimal positive Assoziation auf. Betreffend der Zufuhr der LA zeigte sich ein leicht reduziertes Risiko hinsichtlich der Entstehung eines Mammakarzinoms (RR 0,95, 95%-CI 0,92-0,98, $I^2=0\%$, P=0,001) (Abbildung 14). Das Risiko eines fortgeschrittenen Kolorektalkarzinoms ist bei dem Verhältnis der n-6/marinen n-3 PUFAAs signifikant erhöht (RR 1,44, 95%-CI 1,11-1,86, $I^2=0\%$, P=0,006) (Abbildung 16).

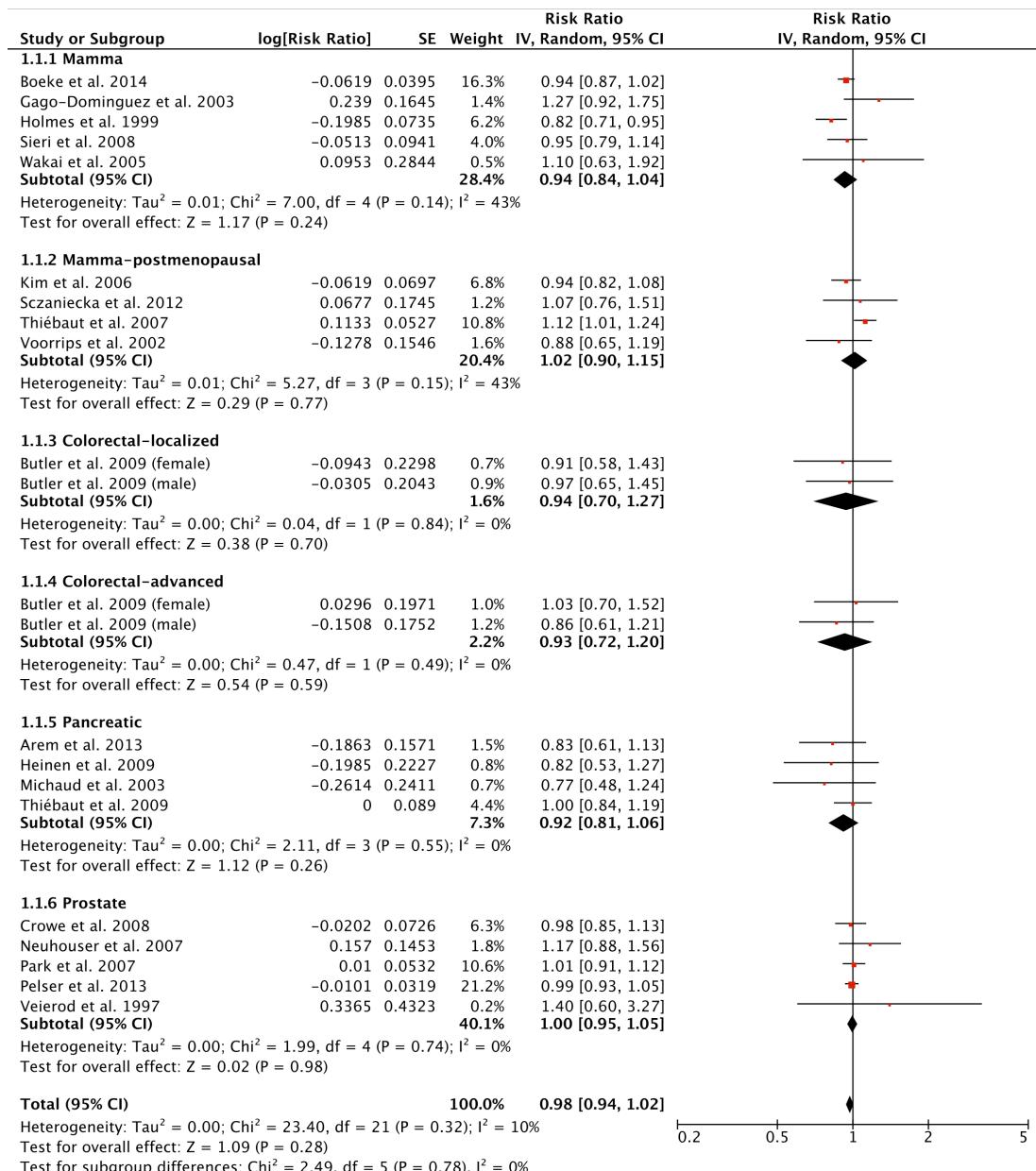


Abbildung 4. Forest Plot mit Relativem Risiko und zugehörigem 95%-CI für die Inzidenz verschiedener Tumorlokalisierungen aus 37 prospektiven Kohortenstudien zur Beschreibung des Effektes der Zufuhr der „totalen PUFAs“. Für jede Kohorte wird durch das Quadrat der Punktschätzer angegeben, die horizontale Linie repräsentiert das 95%-CI. Die Fläche des Quadrats reflektiert das Gewicht der einzelnen Kohorte innerhalb der Meta-Analyse. Die schwarzen Rauten geben den Effektschätzer für die untersuchten Subgruppen bzw. den Gesamt-Effektschätzer über alle Kohorten hinweg an. PUFAs: Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, CI: Konfidenzintervall, RR: Relatives Risiko, I^2 : Inkonsistenz. SE: Standardfehler. Tau: Schätzer zwischen der Studienvarianz.

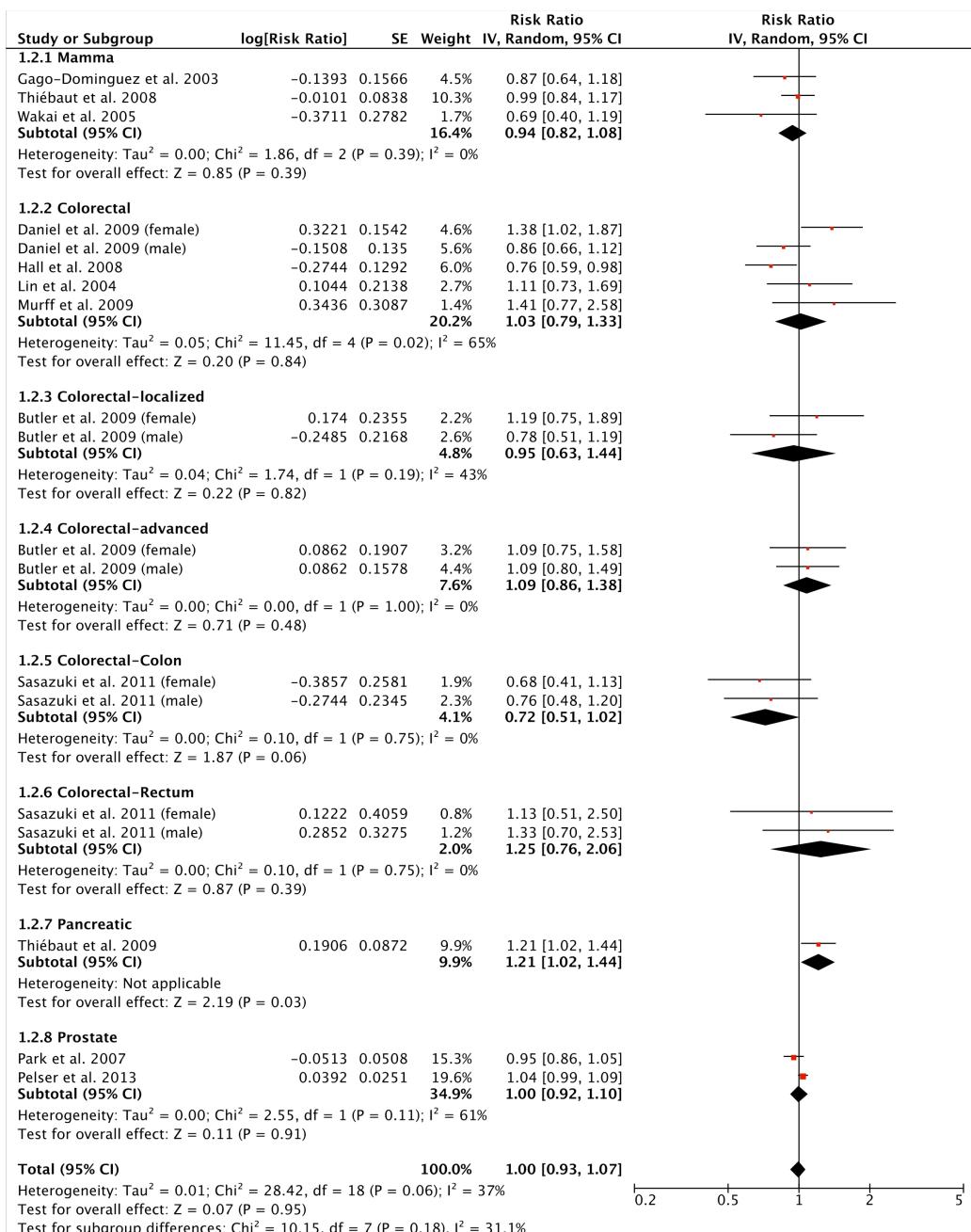


Abbildung 5. Forest Plot mit Relativem Risiko und zugehörigem 95%-CI für die Inzidenz verschiedener Tumorlokalisierungen aus 37 prospektiven Kohortenstudien zur Beschreibung des Effektes der Zufuhr der „totalen n-3 PUFAs“. Für jede Kohorte wird durch das Quadrat der Punktschätzer angegeben, die horizontale Linie repräsentiert das 95%-CI. Die Fläche des Quadrats reflektiert das Gewicht der einzelnen Kohorte innerhalb der Meta-Analyse. Die schwarzen Rauten geben den Effektschätzer über alle Kohorten hinweg an. PUFAs: Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, CI: Konfidenzintervall, RR: Relatives Risiko, I^2 : Inkonsistenz. SE: Standardfehler. Tau: Schätzer zwischen der Studienvarianz.

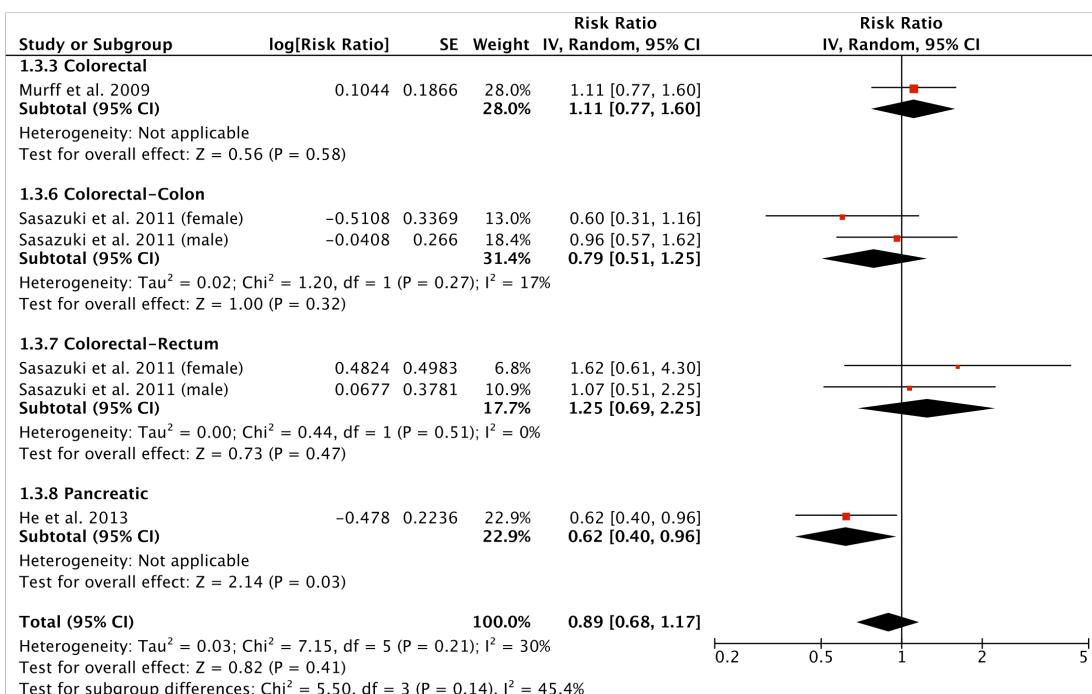


Abbildung 6. Forest Plot mit Relativem Risiko und zugehörigem 95%-CI für die Inzidenz verschiedener Tumorlokalisierungen aus 37 prospektiven Kohortenstudien zur Beschreibung des Effektes der Zufuhr der „totalen n-3 HUFAs“. Für jede Kohorte wird durch das Quadrat der Punktschätzer angegeben, die horizontale Linie repräsentiert das 95%-CI. Die Fläche des Quadrats reflektiert das Gewicht der einzelnen Kohorte innerhalb der Meta-Analyse. Die schwarzen Rauten geben den Effektschätzer für die untersuchten Subgruppen bzw. den Gesamt-Effektschätzer über alle Kohorten hinweg an. HUFAs: Hoch ungesättigte Fettsäuren, CI: Konfidenzintervall, RR: Relatives Risiko, I²: Inkonsistenz. SE: Standardfehler. Tau: Schätzer zwischen der Studienvarianz.

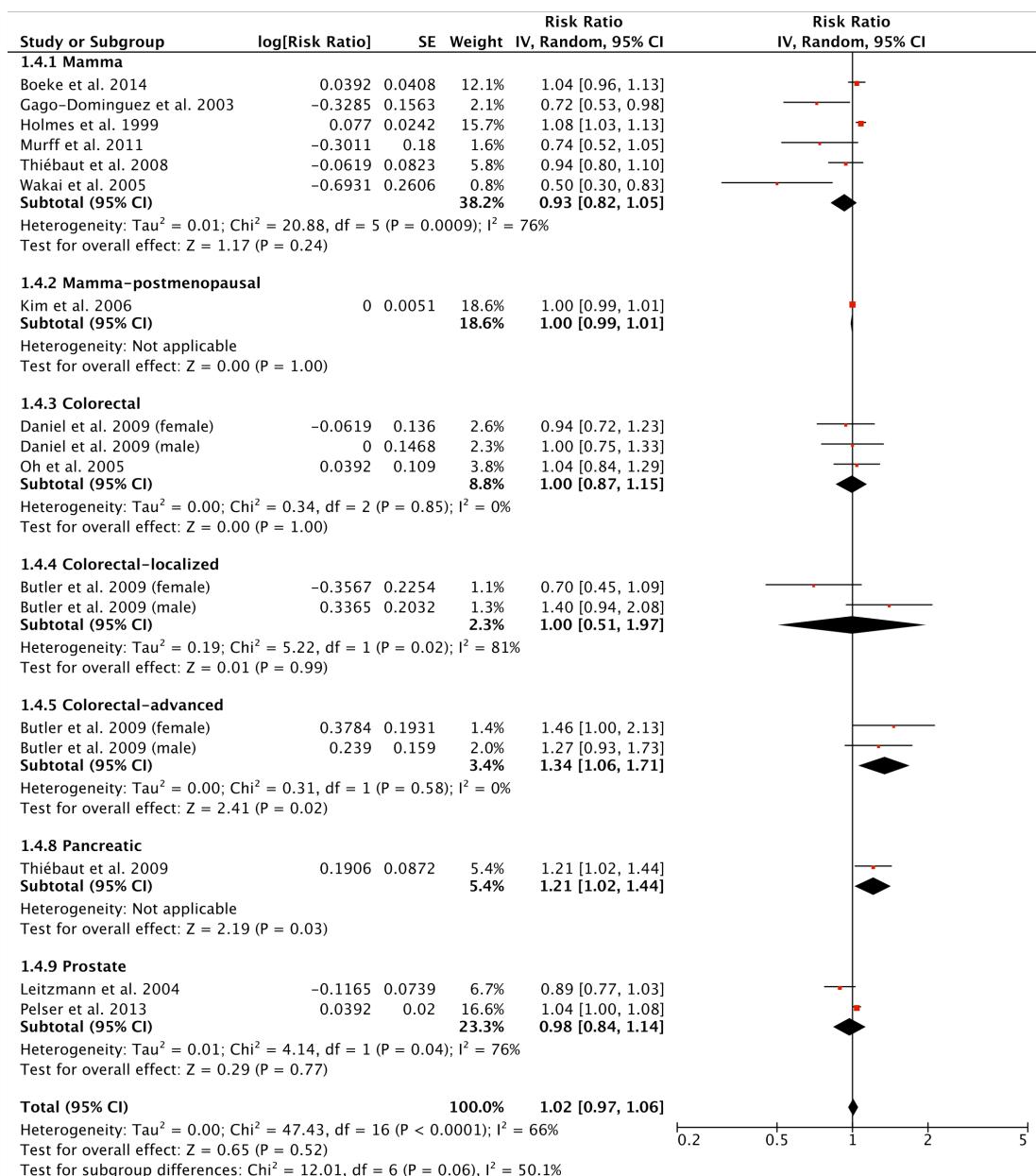


Abbildung 7. Forest Plot mit Relativem Risiko und zugehörigem 95%-CI für die Inzidenz verschiedener Tumorlokalisierungen aus 37 prospektiven Kohortenstudien zur Beschreibung des Effektes der Zufuhr der „marinen n-3 PUFAs“. Für jede Kohorte wird durch das Quadrat der Punktschätzer angegeben, die horizontale Linie repräsentiert das 95%-CI. Die Fläche des Quadrats reflektiert das Gewicht der einzelnen Kohorte innerhalb der Meta-Analyse. Die schwarzen Rauten geben den Effektschätzer für die untersuchten Subgruppen bzw. den Gesamt-Effektschätzer über alle Kohorten hinweg an. PUFAs: Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, CI: Konfidenzintervall, RR: Relatives Risiko, I^2 : Inkonsistenz. SE: Standardfehler. Tau: Schätzer zwischen der Studienvarianz.

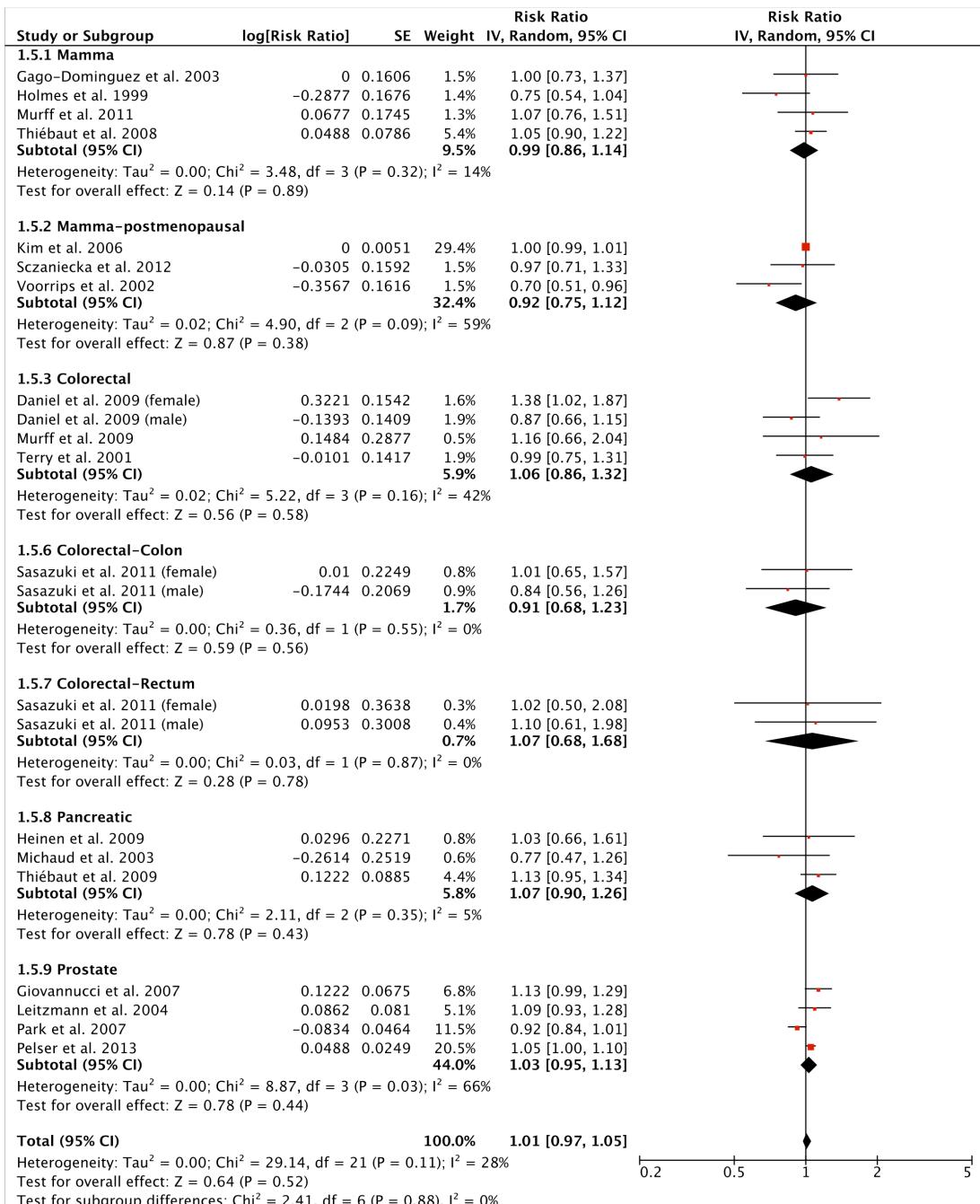


Abbildung 8. Forest Plot mit Relativem Risiko und zugehörigem 95%-CI für die Inzidenz verschiedener Tumorlokalisierungen aus 37 prospektiven Kohortenstudien zur Beschreibung des Effektes der Zufuhr der „ALA“. Für jede Kohorte wird durch das Quadrat der Punktschätzer angegeben, die horizontale Linie repräsentiert das 95%-CI. Die Fläche des Quadrats reflektiert das Gewicht der einzelnen Kohorte innerhalb der Meta-Analyse. Die schwarzen Rauten geben den Effektschätzer für die untersuchten Subgruppen bzw. den Gesamt-Effektschätzer über alle Kohorten hinweg an. ALA: Alpha-Linolensäure, CI: Konfidenzintervall, RR: Relatives Risiko, I^2 : Inkonsistenz, SE: Standardfehler, Tau: Schätzer zwischen der Studienvarianz.

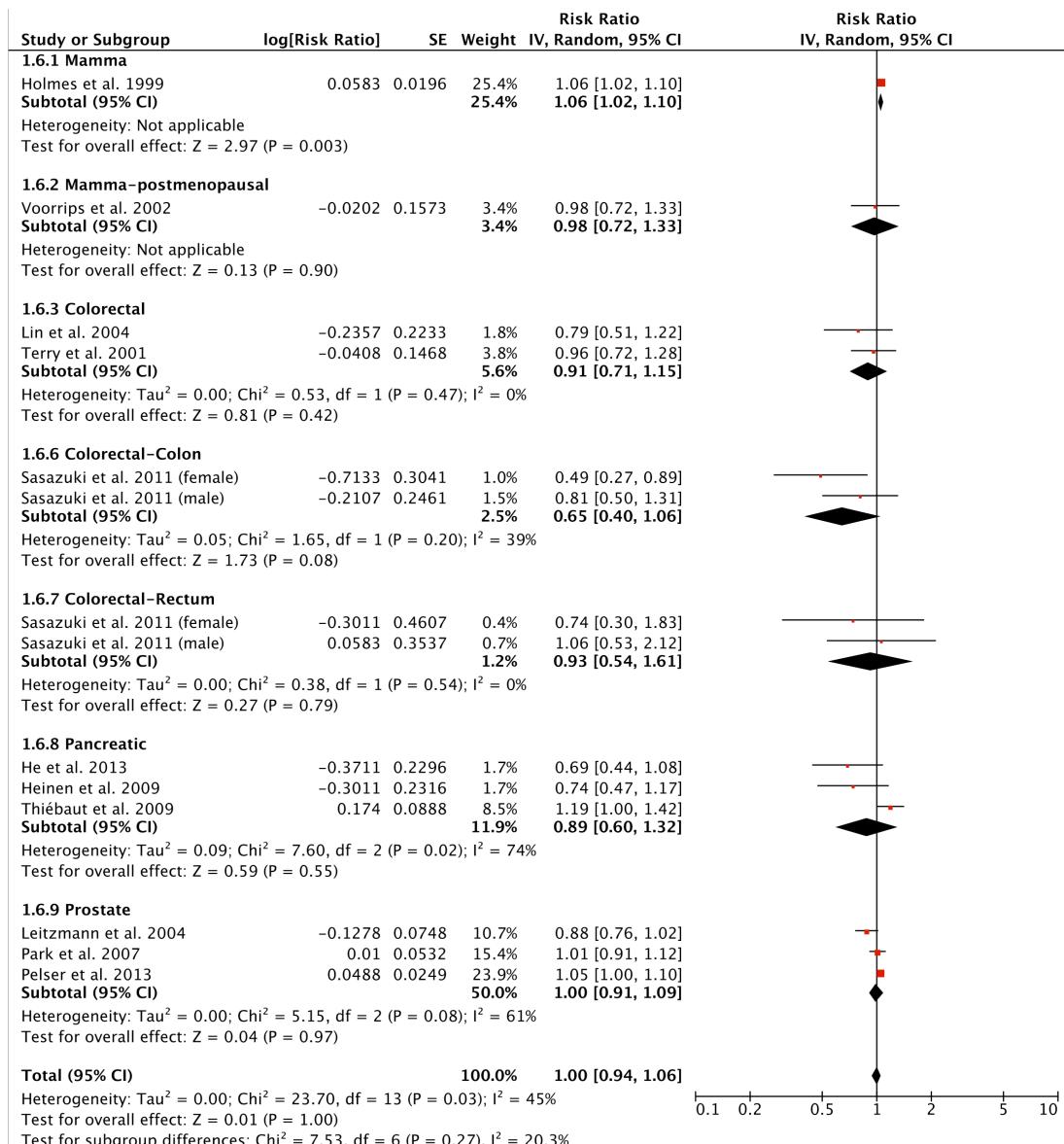


Abbildung 9. Forest Plot mit Relativem Risiko und zugehörigem 95%-CI für die Inzidenz verschiedener Tumorlokalisierungen aus 37 prospektiven Kohortenstudien zur Beschreibung des Effektes der Zufuhr der „EPA“. Für jede Kohorte wird durch das Quadrat der Punktschätzer angegeben, die horizontale Linie repräsentiert das 95%-CI. Die Fläche des Quadrats reflektiert das Gewicht der einzelnen Kohorte innerhalb der Meta-Analyse. Die schwarzen Rauten geben den Effektschätzer für die untersuchten Subgruppen bzw. den Gesamt-Effektschätzer über alle Kohorten hinweg an. EPA: Eicosapentaensäure, CI: Konfidenzintervall, RR: Relatives Risiko, I²: Inkonsistenz. SE: Standardfehler. Tau: Schätzer zwischen der Studienvarianz.

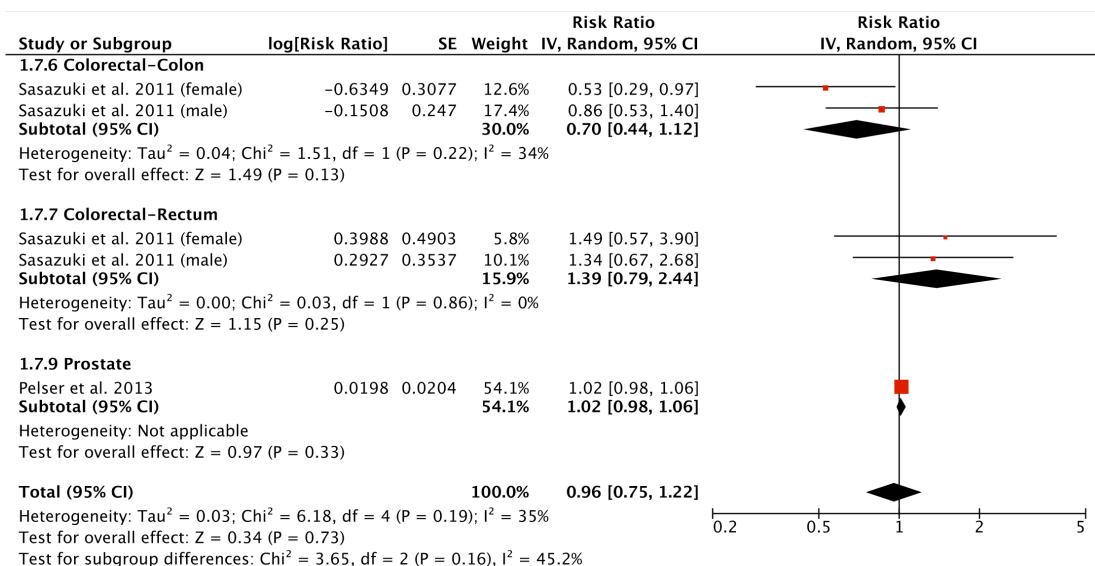


Abbildung 10. Forest Plot mit Relativem Risiko und zugehörigem 95%-CI für die Inzidenz verschiedener Tumorlokalisierungen aus 37 prospektiven Kohortenstudien zur Beschreibung des Effektes der Zufuhr der „DPA“. Für jede Kohorte wird durch das Quadrat der Punktschätzer angegeben, die horizontale Linie repräsentiert das 95%-CI. Die Fläche des Quadrats reflektiert das Gewicht der einzelnen Kohorte innerhalb der Meta-Analyse. Die schwarzen Rauten geben den Effektschätzer für die untersuchten Subgruppen bzw. den Gesamt-Effektschätzer über alle Kohorten hinweg an. DPA: Docosapentaensäure, CI: Konfidenzintervall, RR: Relatives Risiko, I²: Inkonsistenz. SE: Standardfehler. Tau: Schätzer zwischen der Studienvarianz.

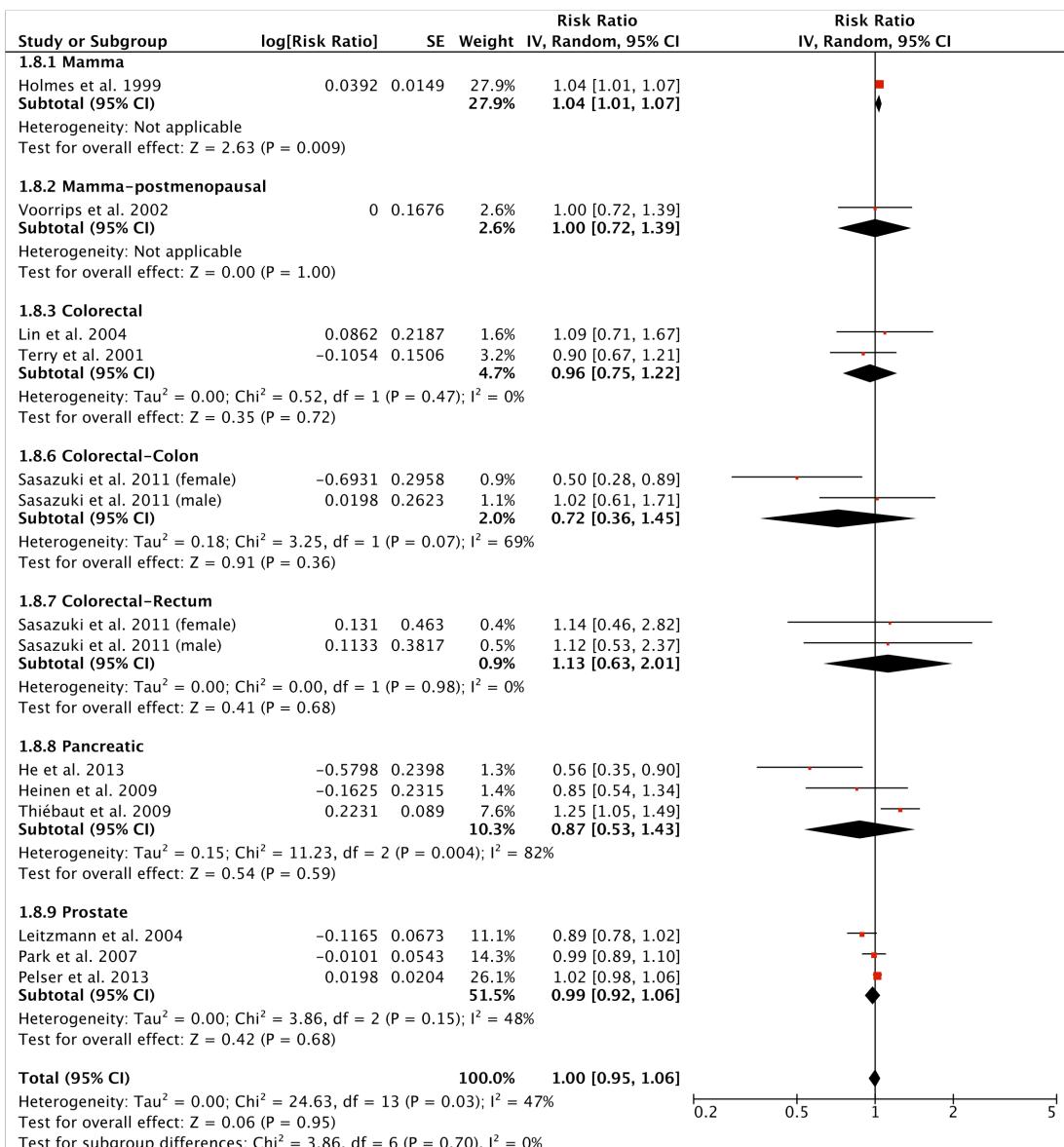


Abbildung 11. Forest Plot mit Relativem Risiko und zugehörigem 95%-CI für die Inzidenz verschiedener Tumorlokalisierungen aus 37 prospektiven Kohortenstudien zur Beschreibung des Effektes der Zufuhr der „DHA“. Für jede Kohorte wird durch das Quadrat der Punktschätzer angegeben, die horizontale Linie repräsentiert das 95%-CI. Die Fläche des Quadrats reflektiert das Gewicht der einzelnen Kohorte innerhalb der Meta-Analyse. Die schwarzen Rauten geben den Effektschätzer für die untersuchten Subgruppen bzw. den Gesamt-Effektschätzer über alle Kohorten hinweg an. DHA: Docosahexaensäure, CI: Konfidenzintervall, RR: Relatives Risiko, I²: Inkonsistenz. SE: Standardfehler. Tau: Schätzer zwischen der Studienvarianz.

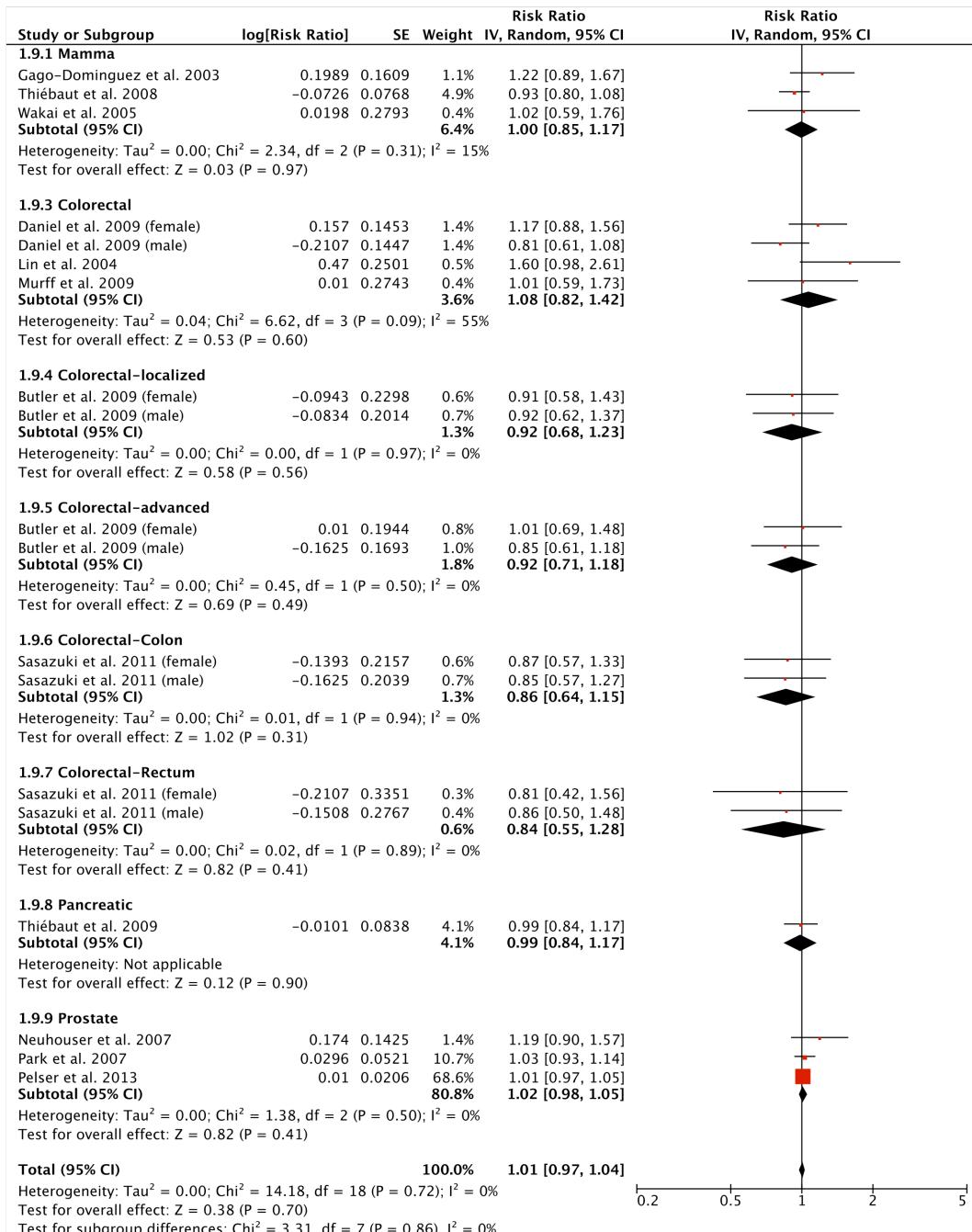


Abbildung 12. Forest Plot mit Relativem Risiko und zugehörigem 95%-CI für die Inzidenz verschiedener Tumorlokalisierungen aus 37 prospektiven Kohortenstudien zur Beschreibung des Effektes der Zufuhr der „totalen n-6 PUFAs“. Für jede Kohorte wird durch das Quadrat der Punktschätzer angegeben, die horizontale Linie repräsentiert das 95%-CI. Die Fläche des Quadrats reflektiert das Gewicht der einzelnen Kohorte innerhalb der Meta-Analyse. Die schwarzen Rauten geben den Effektschätzer über alle Kohorten hinweg an. PUFAs: Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, CI: Konfidenzintervall, RR: Relatives Risiko, I²: Inkonsistenz. SE: Standardfehler. Tau: Schätzer zwischen der Studienvarianz.

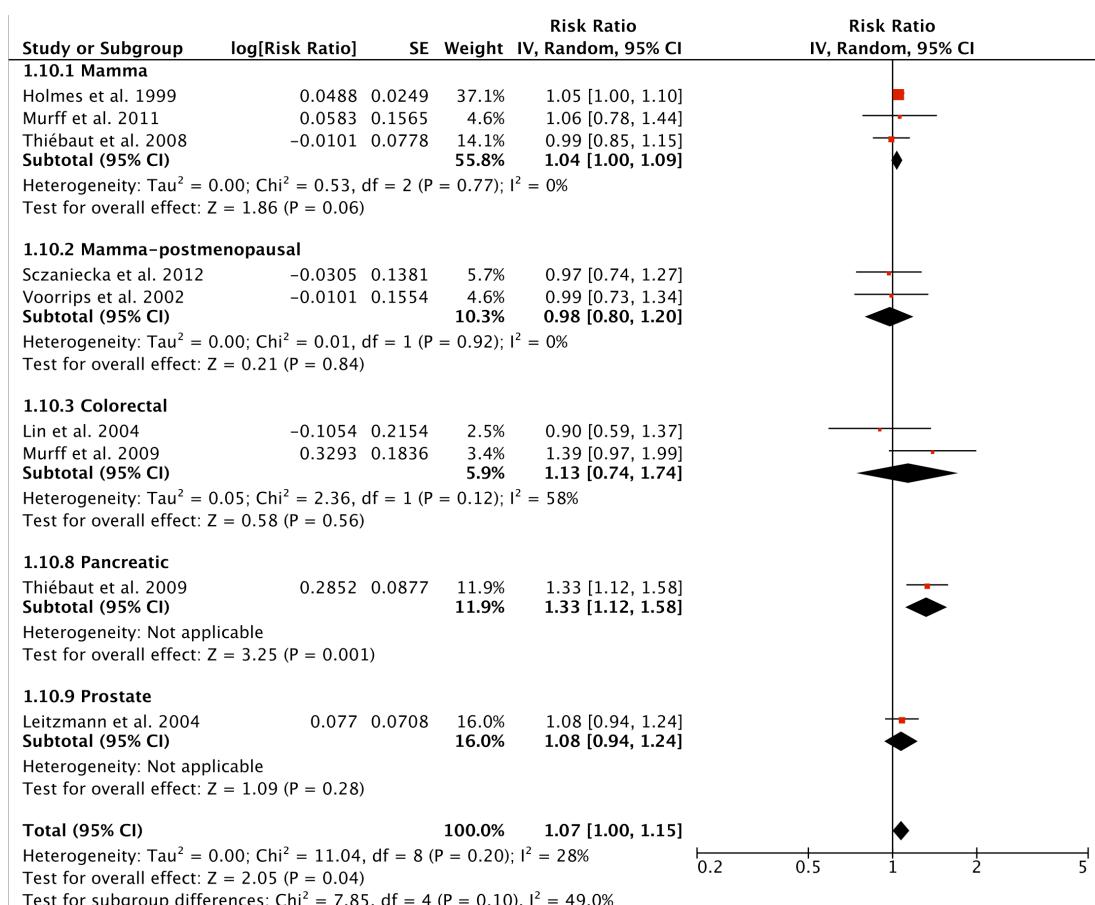


Abbildung 13. Forest Plot mit Relativem Risiko und zugehörigem 95%-CI für die Inzidenz verschiedener Tumorlokalisierungen aus 37 prospektiven Kohortenstudien zur Beschreibung des Effektes der Zufuhr der „ARA“. Für jede Kohorte wird durch das Quadrat der Punktschätzer angegeben, die horizontale Linie repräsentiert das 95%-CI. Die Fläche des Quadrats reflektiert das Gewicht der einzelnen Kohorte innerhalb der Meta-Analyse. Die schwarzen Rauten geben den Effektschätzer für die untersuchten Subgruppen bzw. den Gesamt-Effektschätzer über alle Kohorten hinweg an. ARA: Arachidonsäure, CI: Konfidenzintervall, RR: Relatives Risiko, I²: Inkonsistenz. SE: Standardfehler. Tau: Schätzer zwischen der Studienvarianz.

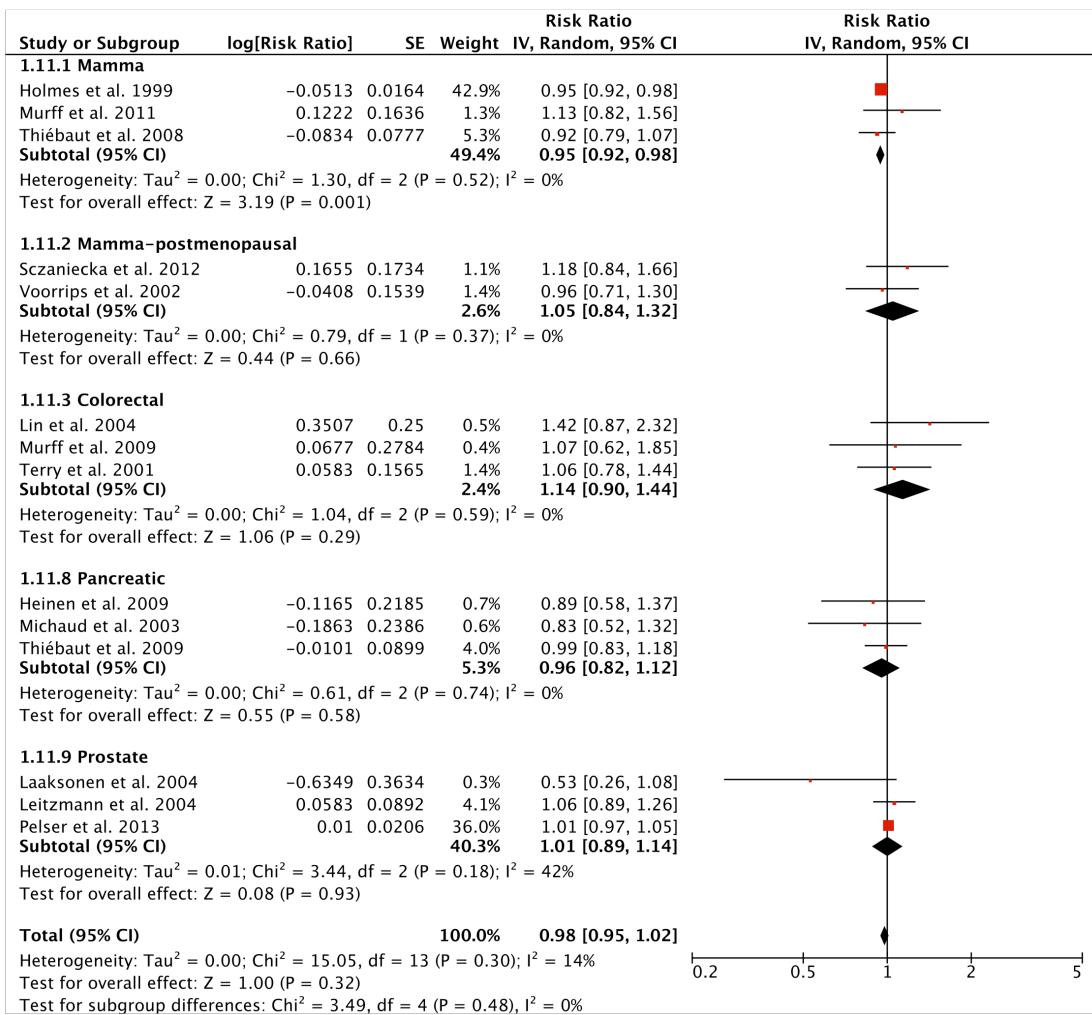


Abbildung 14. Forest Plot mit Relativem Risiko und zugehörigem 95%-CI für die Inzidenz verschiedener Tumorlokalisationen aus 37 prospektiven Kohortenstudien zur Beschreibung des Effektes der Zufuhr der „LA“. Für jede Kohorte wird durch das Quadrat der Punktschätzer angegeben, die horizontale Linie repräsentiert das 95%-CI. Die Fläche des Quadrats reflektiert das Gewicht der einzelnen Kohorte innerhalb der Meta-Analyse. Die schwarzen Rauten geben den Effektschätzer für die untersuchten Subgruppen bzw. den Gesamt-Effektschätzer über alle Kohorten hinweg an. LA: Linolsäure, CI: Konfidenzintervall, RR: Relatives Risiko, I²: Inkonsistenz. SE: Standardfehler. Tau: Schätzer zwischen der Studienvarianz.

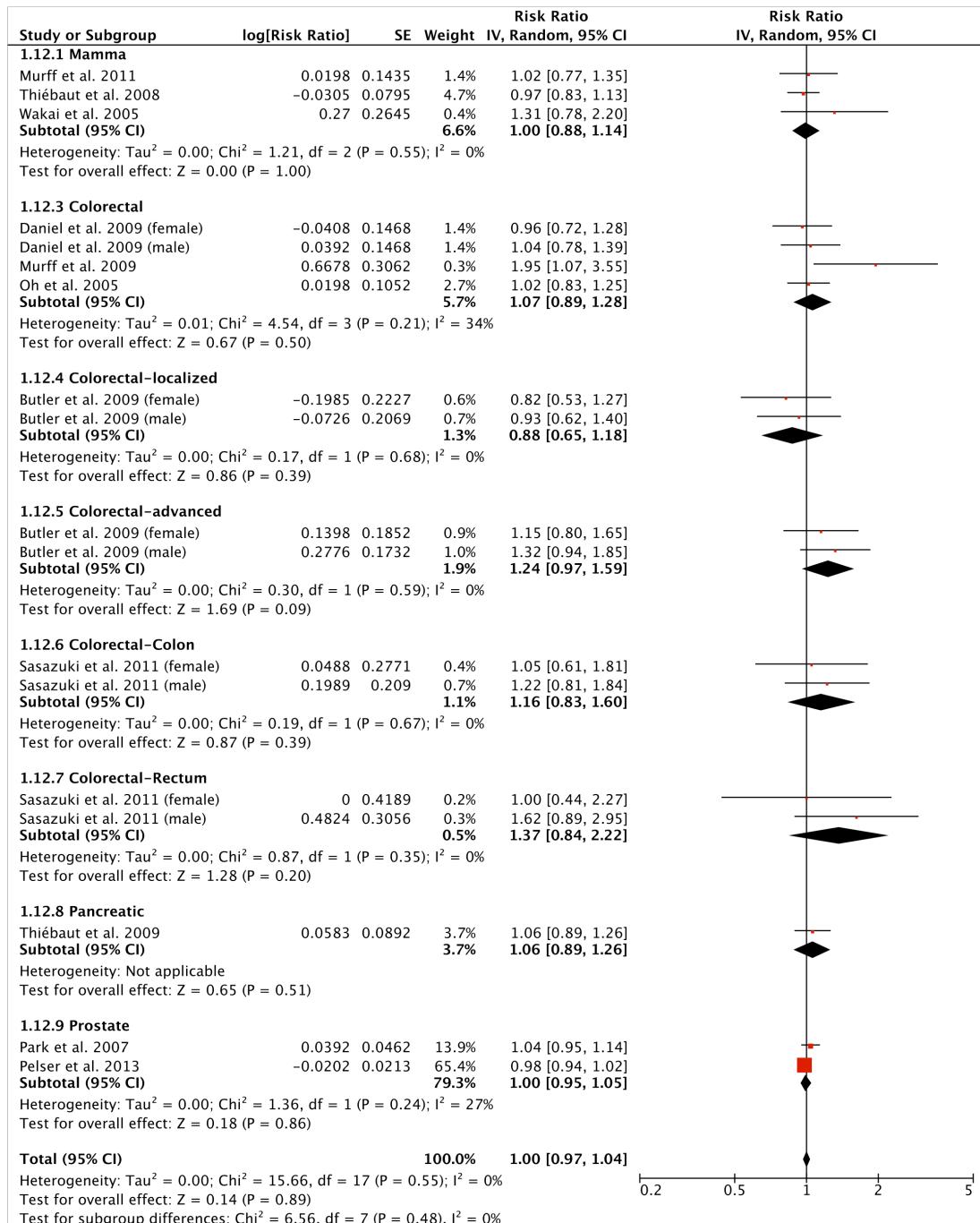


Abbildung 15. Forest Plot mit Relativem Risiko und zugehörigem 95%-CI für die Inzidenz verschiedener Tumorlokalisierungen aus 37 prospektiven Kohortenstudien zur Beschreibung des Effektes der Zufuhr des Verhältnisses „n-6/n-3 PUFAs“. Für jede Kohorte wird durch das Quadrat der Punktschätzer angegeben, die horizontale Linie repräsentiert das 95%-CI. Die Fläche des Quadrats reflektiert das Gewicht der einzelnen Kohorte innerhalb der Meta-Analyse. Die schwarzen Rauten geben den Effektschätzer für die untersuchten Subgruppen bzw. den Gesamt-Effektschätzer über alle Kohorten hinweg an. PUFAs: Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, CI: Konfidenzintervall, RR: Relatives Risiko, I^2 : Inkonsistenz. SE: Standardfehler. Tau: Schätzer zwischen der Studienvarianz.

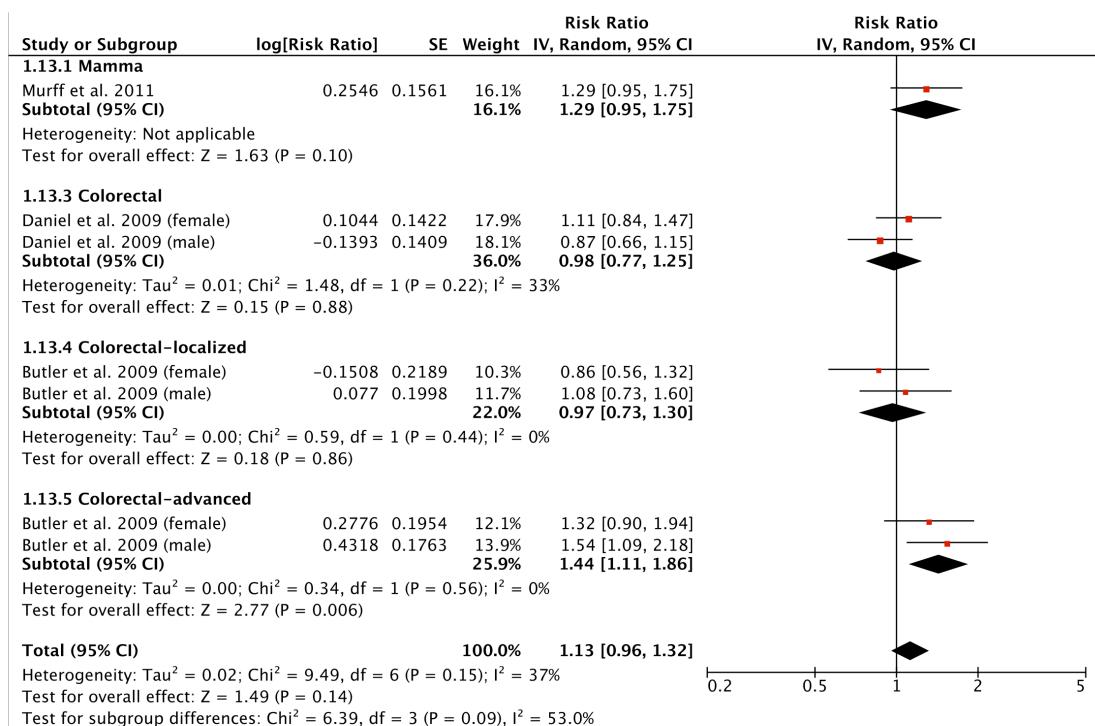


Abbildung 16. Forest Plot mit Relativem Risiko und zugehörigem 95%-CI für die Inzidenz verschiedener Tumorlokalisierungen aus 37 prospektiven Kohortenstudien zur Beschreibung des Effektes der Zufuhr des Verhältnisses „n-6/marine n-3 PUFAs“. Für jede Kohorte wird durch das Quadrat der Punktschätzer angegeben, die horizontale Linie repräsentiert das 95%-CI. Die Fläche des Quadrats reflektiert das Gewicht der einzelnen Kohorte innerhalb der Meta-Analyse. Die schwarzen Rauten geben den Effektschätzer für die untersuchten Subgruppen bzw. den Gesamt-Effektschätzer über alle Kohorten hinweg an. PUFAs: Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, CI: Konfidenzintervall, RR: Relatives Risiko, I²: Inkonsistenz. SE: Standardfehler. Tau: Schätzer zwischen der Studienvarianz.

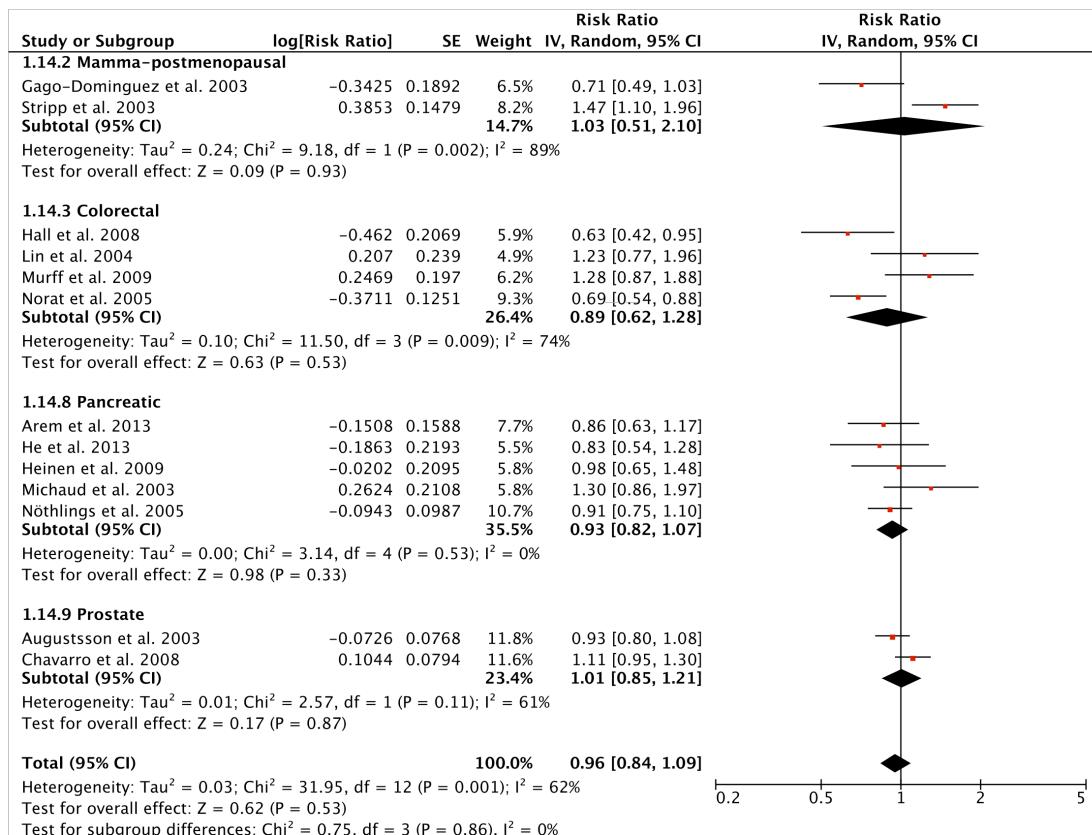


Abbildung 17. Forest Plot mit Relativem Risiko und zugehörigem 95%-CI für die Inzidenz verschiedener Tumorlokalisierungen aus 37 prospektiven Kohortenstudien zur Beschreibung des Effektes der Zufuhr von Fisch. Für jede Kohorte wird durch das Quadrat der Punktschätzer angegeben, die horizontale Linie repräsentiert das 95%-CI. Die Fläche des Quadrats reflektiert das Gewicht der einzelnen Kohorte innerhalb der Meta-Analyse. Die schwarzen Rauten geben den Effektschätzer für die untersuchten Subgruppen bzw. den Gesamt-Effektschätzer über alle Kohorten hinweg an. CI: Konfidenzintervall, RR: Relatives Risiko, I²: Inkonsistenz. SE: Standardfehler. Tau: Schätzer zwischen der Studienvarianz.

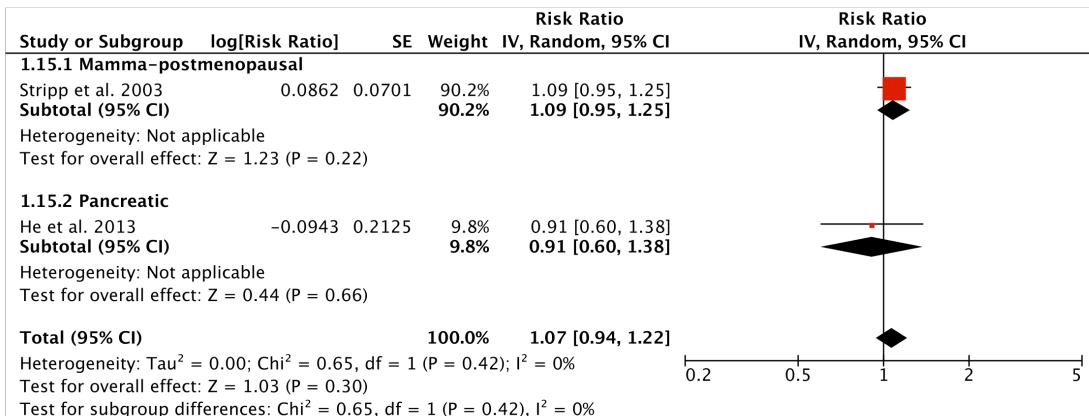


Abbildung 18. Forest Plot mit Relativem Risiko und zugehörigem 95%-CI für die Inzidenz verschiedener Tumorlokalisierungen aus 37 prospektiven Kohortenstudien zur Beschreibung des Effektes der Zufuhr von frittiertem Fisch. Für jede Kohorte wird durch das Quadrat der Punktschätzer angegeben, die horizontale Linie repräsentiert das 95%-CI. Die Fläche des Quadrats reflektiert das Gewicht der einzelnen Kohorte innerhalb der Meta-Analyse. Die schwarzen Rauten geben den Effektschätzer für die untersuchten Subgruppen bzw. den Gesamt-Effektschätzer über alle Kohorten hinweg an. CI: Konfidenzintervall, RR: Relatives Risiko, I²: Inkonsistenz. SE: Standardfehler. Tau: Schätzer zwischen der Studienvarianz.

4.6 Sensitivitätsanalyse

Es wurde eine Sensitivitätsanalyse für Kolorektalkarzinome bei Männern verglichen mit Frauen vollzogen. Bei Frauen konnte eine signifikant positive Assoziation bei der Zufuhr der totalen n-3 PUFAs beobachtet werden (RR 1,30, 95%-CI 1,03-1,63, P=0,02). Bei Männern konnte eine signifikant negative Assoziation bei derselben Zufuhr veranschaulicht werden (RR 0,81, 95%-CI 0,67-0,97, P=0,02). Die Aufnahmen von EPA (RR 0,49, 95%-CI 0,27-0,89, P=0,02), DPA (RR 0,53, 95%-CI 0,29-0,97, P=0,04) als auch DHA (RR 0,50, 95%-CI 0,28-0,89, P= 0,02) zeigten bei Frauen ein signifikant reduziertes Risiko im Bereich des Kolons. Bei Männern zeigte sich ein signifikantes Ergebnis hinsichtlich des Verhältnisses der n-6/marinen n-3 PUFAs und einem fortgeschrittenen Kolorektalkarzinom (RR 1,54, 95%-CI 1,09-2,18, P= 0,01). Die totale Fischzufuhr zeigte ein signifikant reduziertes Risiko bei Männern (RR 0,63, 95%-CI 0,42-0,95, P=0,03), nicht aber bei Frauen.

Es wurde ebenfalls eine Sensitivitätsanalyse für Pankreaskarzinome bei Männern verglichen mit Frauen durchgeführt, jedoch konnten hier keine Unterschiede beobachtet werden.

4.7 Heterogenität und Publikationsbias

Die Heterogenität innerhalb der Studien wurde mittels Cochrane Q Test und der I^2 Statistik quantifiziert und kann als gering bis moderat beschrieben werden. Eventuelle Gründe für die teilweise vorkommenden Heterogenitäten werden im Kapitel 5.2 genauer beschrieben.

Um einen möglichen Publikationsbias feststellen zu können, wurden Funnel Plots entsprechend ihrer Symmetrie bewertet. Funnel Plots wurden nur dann angewendet, wenn ausreichend Studien für einen Vergleich verfügbar waren. Die visuelle Überprüfung konnte eine niedrige (Abbildung 19-24) beziehungsweise im Falle der totalen Fischzufuhr eine moderate (Abbildung 25) Asymmetrie feststellen. Somit kann ein Publikationsbias als Einflussfaktor auf diese Metaanalyse nicht vollkommen ausgeschlossen werden.

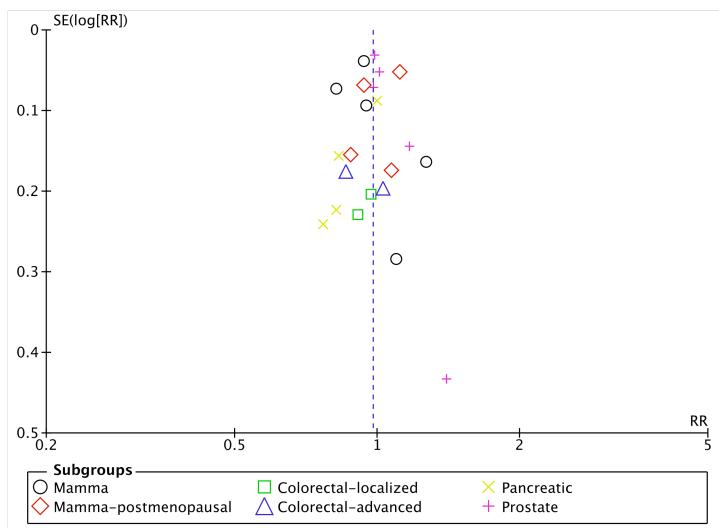


Abbildung 19. Funnel Plot. Grafische Darstellung eines möglichen Publikationsbias für den Outcome-Parameter „totale PUFAs“. Die Präzision der Studienergebnisse ist als Standardfehler der Werte für das Relative Risiko angegeben. Auf der X-Achse ist das zugehörige Relative Risiko aufgetragen. PUFAs: Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, SE: Standardfehler.

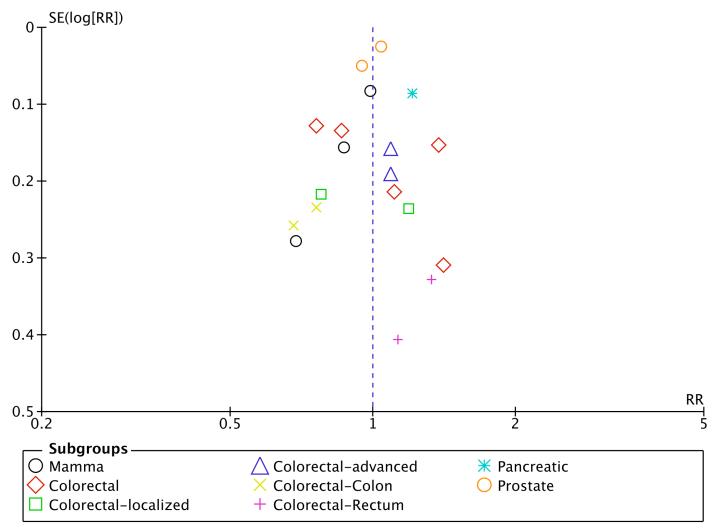


Abbildung 20. Funnel Plot. Grafische Darstellung eines möglichen Publikationsbias für den Outcome-Parameter „totale n-3 PUFAs“. Die Präzision der Studienergebnisse ist als Standardfehler der Werte für das Relative Risiko angegeben. Auf der X-Achse ist das zugehörige Relative Risiko aufgetragen. PUFAs: Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, SE: Standardfehler.

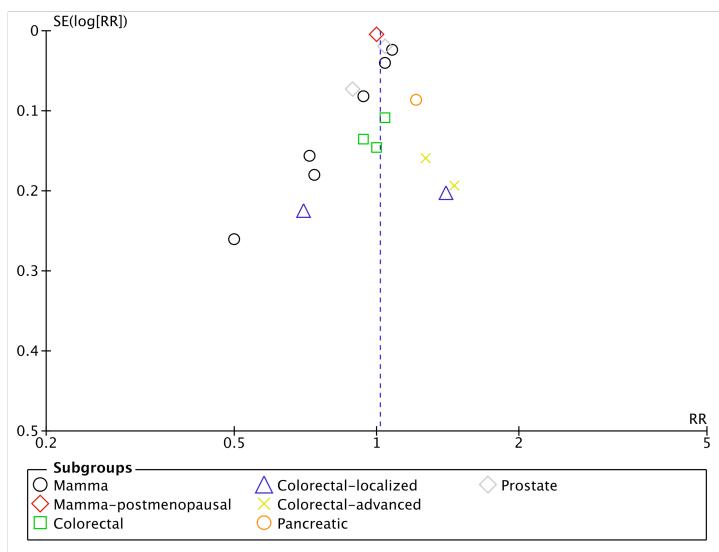


Abbildung 21. Funnel Plot. Grafische Darstellung eines möglichen Publikationsbias für den Outcome-Parameter „marine n-3 PUFAs“. Die Präzision der Studienergebnisse ist als Standardfehler der Werte für das Relative Risiko angegeben. Auf der X-Achse ist das zugehörige Relative Risiko aufgetragen. PUFAs: Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, SE: Standardfehler.

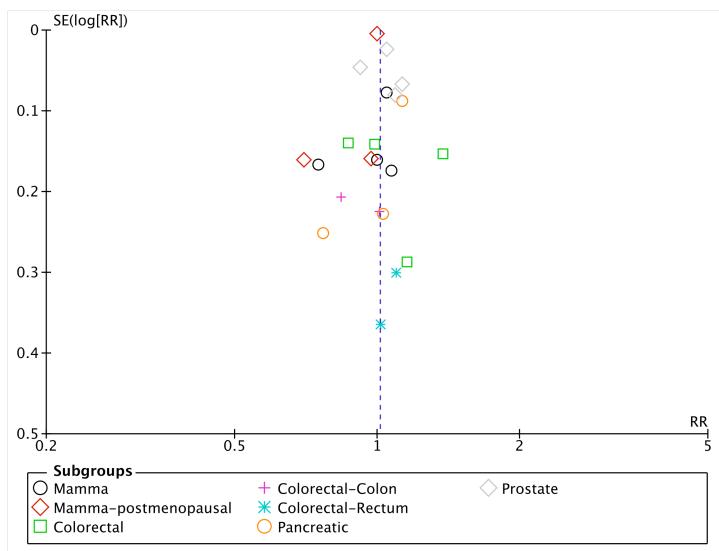


Abbildung 22. Funnel Plot. Grafische Darstellung eines möglichen Publikationsbias für den Outcome-Parameter „ALA“. Die Präzision der Studienergebnisse ist als Standardfehler der Werte für das Relative Risiko angegeben. Auf der X-Achse ist das zugehörige Relative Risiko aufgetragen. ALA: Alpha-Linolensäure, SE: Standardfehler.

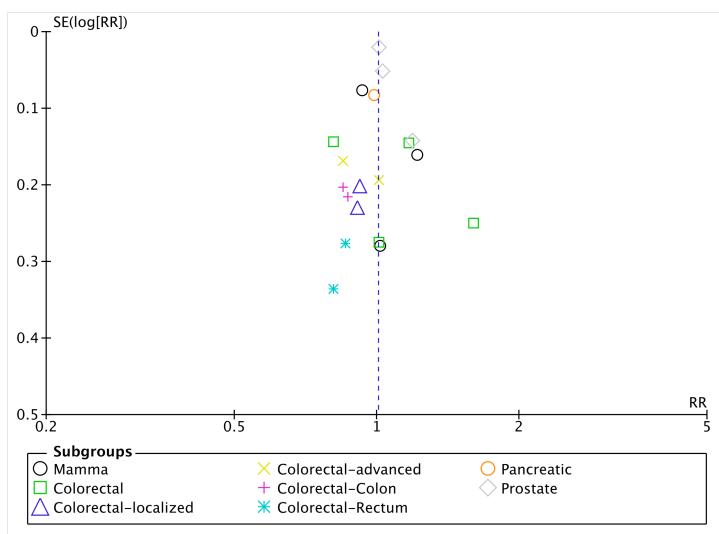


Abbildung 23. Funnel Plot. Grafische Darstellung eines möglichen Publikationsbias für den Outcome-Parameter „totale n-6 PUFAs“. Die Präzision der Studienergebnisse ist als Standardfehler der Werte für das Relative Risiko angegeben. Auf der X-Achse ist das zugehörige Relative Risiko aufgetragen. PUFAs: Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, SE: Standardfehler.

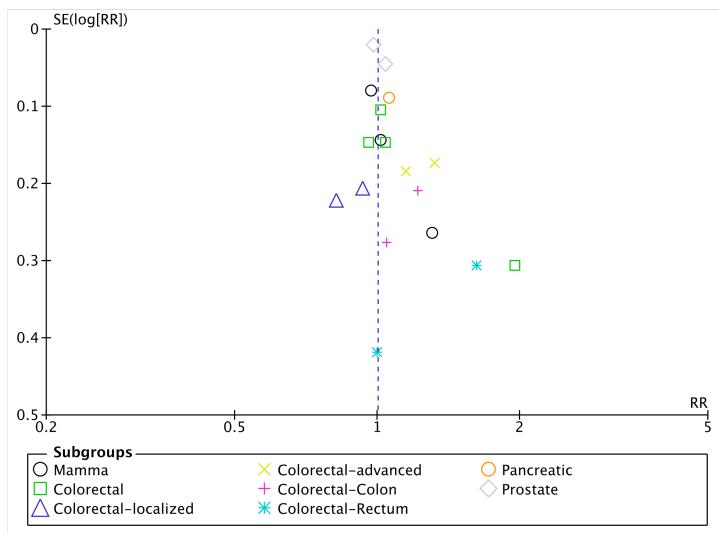


Abbildung 24. Funnel Plot. Grafische Darstellung eines möglichen Publikationsbias für den Outcome-Parameter „Verhältnis der n-6/n-3 PUFAs“. Die Präzision der Studienergebnisse ist als Standardfehler der Werte für das Relative Risiko angegeben. Auf der X-Achse ist das zugehörige Relative Risiko aufgetragen. PUFAs: Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, SE: Standardfehler.

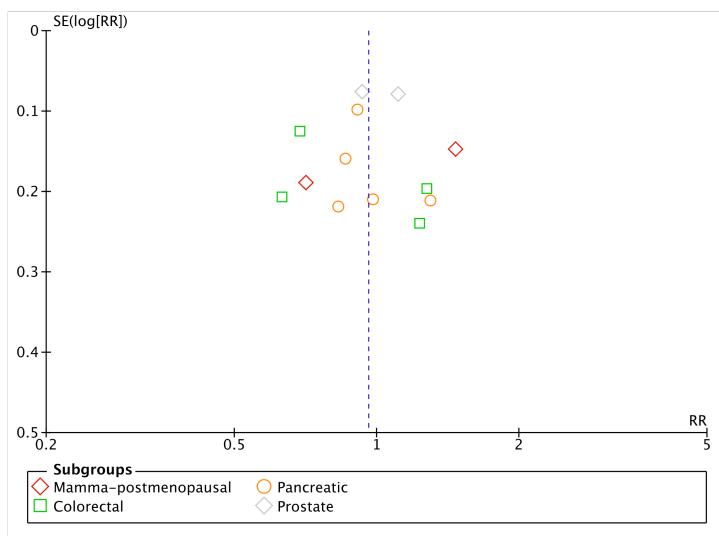


Abbildung 25. Funnel Plot. Grafische Darstellung eines möglichen Publikationsbias für den Outcome-Parameter „Fischzufuhr“. Die Präzision der Studienergebnisse ist als Standardfehler der Werte für das Relative Risiko angegeben. Auf der X-Achse ist das zugehörige Relative Risiko aufgetragen. SE: Standardfehler.

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Gesamten betrachtet konnten die in dieser Metaanalyse inkludierten prospektiven Kohortenstudien keinen Zusammenhang zwischen der Zufuhr mehrfach ungesättigter Fettsäuren sowie der Fischzufuhr und der Inzidenz eines Tumors zeigen. Diese Ergebnisse stimmen auch mit früheren Reviews überein (65,80,81). Einzig ARA zeigte ein signifikantes, um 7% erhöhtes Risiko bei der Entstehung eines Karzinoms.

Laut Statistik Austria erkrankten im Jahr 2011 insgesamt 16556 Menschen an den in dieser Metaanalyse untersuchten Tumorlokalisationen, 5512 davon an einem Mammakarzinom, 4577 an einem Kolorektalkarzinom, 1667 an einem Pankreas- und 4800 an einem Prostatakarzinom (5). Ein um 7% erhöhtes Risiko würde demnach eine Gesamtzahl von 1159 Neuerkrankungen ausmachen, welche auf die Aufnahme der ARA zurückzuführen ist.

Die Literatur beschreibt, dass die pro-inflammatorischen Omega-6 Fettsäuren ARA, als auch LA, durch das Enzym Cyclooxygenase in entzündungsfördernde Eicosanoide, wie beispielsweise das PGE₂, umgewandelt werden. PGE₂ steht wiederum in Zusammenhang mit dem Beginn und der Progression der Karzinogenese, da es unter anderem durch die Hemmung der Apoptose das Überleben der Krebszellen fördert (20,27).

Angesichts der Ergebnisse dieser Metaanalyse scheint jedoch vielmehr die Quelle der Fettsäuren von entscheidender Bedeutung zu sein, da LA keinen signifikant positiven Zusammenhang mit der Tumorentstehung aufwies. Während LA vorwiegend in pflanzlichen Lebensmitteln vorkommt, stammt ARA hauptsächlich aus tierischen Produkten. Dies könnte darauf hindeuten, dass tierische Quellen ausschlaggebend sind für dieses Ergebnis. Für zukünftige Studien wäre es demnach von essentieller Bedeutung, die exakten Quellen der Fettsäurezufuhr zu berücksichtigen. Dies taten beispielsweise Thiébaut et al. (42) und untersuchten die exakte Quelle der Zufuhr der ALA und konnten unterschiedliche Ergebnisse einerseits aus Früchten, Gemüse und Pflanzenölen und andererseits aus Nüssen und verarbeiteten Lebensmitteln feststellen. Dieses Ergebnis könnte weiters darauf hinweisen, dass in Ländern, in welchen der Fleischkonsum sehr hoch ist, auch dieser die Hauptquelle darstellt und es in weiterer Folge deshalb zu widersprüchlichen Ergebnissen der Fettsäureaufnahme kommt.

Anti-inflammatory Omega-3 Fettsäuren hingegen, wie ALA, EPA, DPA oder DHA besitzen ihre antientzündlichen Eigenschaften durch die konkurrierende Hemmung der Arachidonsäure – Kaskade (19). Omega-3 Fettsäuren scheinen somit das Krebsrisiko

durch den unterdrückenden Effekt auf die Biosynthese der von der Arachidonsäure stammenden Eicosanoide zu senken (26).

Entgegen dieser Theorie konnte in dieser Metaanalyse kein Zusammenhang zwischen der Zufuhr der n-3 Fettsäuren und der Karzinogenese beobachtet werden.

In dieser Metaanalyse wurden nicht nur die „totalen PUFAs“ als Outcome der Tumorentstehung untersucht, sondern ebenfalls alle individuellen Omega-6 und Omega-3 Fettsäuren sowie die Gesamt-Fischzufuhr als auch die Zufuhr von frittiertem Fisch. Bei manchen Fettsäuren waren jedoch nur wenige Studien vorhanden, mehr Studien beziehungsweise größere Kohorten könnten eventuell bereits zu einem signifikanten Ergebnis führen. Dies ist ein Grund, weshalb zukünftige systematische Untersuchungen auf Basis einer größeren Anzahl weiterer Studien zu deutlicheren Ergebnissen kommen könnten.

Da sich jede Krebsart in ihrer Entstehung unterscheidet, kommt es bei manchen Fettsäuren nur bei bestimmten Subgruppen zu einem signifikanten Ergebnis, während der Gesamteffekt keinen Zusammenhang veranschaulichen lässt.

So konnte in dieser Metaanalyse beispielsweise ein signifikant positiver Zusammenhang bei der Zufuhr der totalen n-3 PUFAs sowie der marinen n-3 PUFAs und einem Pankreaskarzinom beobachtet werden, während die totalen n-3 HUFAs ein reduziertes Risiko zeigten. Diese Ergebnisse stammen jedoch aus jeweils nur einer Studie, was einen Vergleich mit weiteren Studien nicht ermöglicht. Die Aufnahme der marinen n-3 PUFAs wies ebenfalls bei einem fortgeschrittenen Kolorektalkarzinom ein signifikant erhöhtes Risiko auf. EPA und DHA zeigten einzig bei einem Mammakarzinom eine signifikante, minimal positive Assoziation, jedoch wurden die Aufnahmen dieser Fettsäuren nur von Holmes et al. (35) untersucht, womit auch in diesem Fall ein Vergleich mit weiteren Studien nicht möglich ist. Betreffend der Zufuhr der LA zeigte sich ein leicht reduziertes Risiko hinsichtlich der Entstehung eines Mammakarzinoms. Das Verhältnis der n-6/marinen n-3 PUFAs wies bei einem fortgeschrittenen Kolorektalkarzinom ein signifikant erhöhtes Risiko auf.

Ergebnisse der Kohortenstudien bei einem Kolorektalkarzinom sind widersprüchlich. Da sowohl das Geschlecht als auch die Lokalisation des Karzinoms, Colon oder Rektum, die Ergebnisse vorangegangener Studien beeinflussten, wurden diese Faktoren auch in dieser Metaanalyse berücksichtigt. Nach Durchführung einer Sensitivitätsanalyse zeigte diese Metaanalyse geschlechterspezifische Unterschiede hinsichtlich eines Kolorektalkarzinoms. So wies beispielsweise eine hohe Zufuhr an totalen n-3 PUFAs bei Männern eine signifikant negative, bei Frauen allerdings eine signifikant positive

Assoziation auf. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit vorherigen Kohortenstudien. Hall et al. berichteten einen gegensätzlichen Zusammenhang bei Männern (50), während Daniel et al. einen signifikant positiven bei Frauen beobachteten (49). Dieser nachgewiesene positive Zusammenhang der totalen n-3 PUFA scheint durch die ALA ausgelöst zu sein, denn marine n-3 PUFA konnten keinen Zusammenhang aufweisen. EPA, DPA sowie DHA zeigten bei Frauen ein signifikant reduziertes Risiko im Bereich des Kolons. Das Verhältnis der n-6/marinens n-3 PUFA zeigte bei Männern ein signifikantes Ergebnis bei einem fortgeschrittenen Kolorektalkarzinom. Ein weiterer geschlechtsspezifischer Unterschied zeigte sich in der totalen Fischzufuhr. Während bei Männern ein signifikant reduziertes Risiko beobachtet werden konnte, zeigte sich bei Frauen ein nicht signifikantes erhöhtes Risiko. Das bei Männern signifikante, um 37% reduzierte Risiko für Kolorektalkrebs in der höchsten Kategorie des Fischkonsums wurde mit über 5 mal pro Woche kategorisiert.

Obwohl einige Studien einen Zusammenhang zwischen der Zufuhr der ALA und der Entwicklung eines Prostatakarzinoms vermuteten (69,76-78), konnte in dieser Metaanalyse keine signifikante Assoziation zwischen ALA oder anderen PUFA beziehungsweise der Fischzufuhr beobachtet werden.

5.2 Heterogenität innerhalb der Studien

In dieser Metaanalyse wurden sehr viele verschiedene Ergebnisse beurteilt und die Heterogenität innerhalb der Studien kann durch eine Vielzahl von Faktoren erklärt werden: die unterschiedliche Zufuhr der jeweiligen Fettsäuren sowie deren Quellen, populationsbedingte Unterschiede des Ernährungsverhaltens, die unterschiedliche Menge der Aufnahmen, die Verwendung unterschiedlicher Verzehrs-Häufigkeits-Fragebögen sowie der Gebrauch unterschiedlicher Anpassungsvariablen.

Auffallend waren die teils höheren Heterogenitäten bei den marinens n-3 PUFA, der EPA, der DHA sowie der totalen Fischzufuhr. Dies ist mitunter auf die unterschiedlichen Quellen dieser Fettsäuren zurückzuführen. Eine weitere Erklärung ist sicherlich der weitläufige Begriff der „totalen Fischzufuhr“. Konzentrationen von beispielsweise EPA und DHA variieren stark je nach Fischart, so weisen fette Fische, wie der Lachs, Hering oder Makrelen, höhere Konzentrationen auf als vergleichsweise magere Fischarten. Des Weiteren spielt die untersuchte Population eine entscheidende Rolle. Das Ernährungsverhalten ist in Amerika anders als in Europa, welches sich wiederum ebenfalls von jenem aus Asien differenziert. So könnte beispielsweise die totale Fischzufuhr in einem asiatischen Land eine höhere Aufnahme an fetten Fischen

widerspiegeln als dieselbe totale Fischzufuhr in Amerika oder Europa. Des Weiteren wäre es von großem Vorteil, die verschiedenen Zubereitungsmethoden von Fisch zu berücksichtigen, was den Zusammenhang zwischen der Fischzufuhr und der Krebsentstehung durch Veränderung des Lipidprofils und durch eventuelle unerwartete Chemikalien, welche bei manchen Kochmethoden entstehen können, verändern könnte. Ein weiterer Aspekt, welcher bei der Fischzufuhr beachtet werden sollte ist das mögliche Vorhandensein von Kontaminanten oder Schwermetallen, welche ein Untersuchungsergebnis deutlichen verändern könnten.

Weitere Gründe für das Auftreten von Heterogenität sind die unterschiedlichen Angaben sowie die unterschiedlichen Mengen der tatsächlichen Fettsäureaufnahme innerhalb der Studien. Jede Studie gab unterschiedliche Mengen für jede Tertile, Quartile oder Quintile an, was einen exakten Vergleich der Fettsäurenzufuhr erschwerte. Zudem variierte die Bezeichnung der Mengenangaben. Die meisten Studien unterschieden die Fettsäurezufuhr nach Gramm pro Tag (g/d) oder Prozent der Energieaufnahme (%/energy). Manche verwendeten jedoch Gramm pro 1000 kcal (g/1000 kcal), Portionen pro Tag (servings/day) oder Mahlzeiten pro Woche (times/week).

Die unterschiedliche Menge der Fettsäurenzufuhr innerhalb der Studien könnte auch ein Grund der teils fehlenden Signifikanz darstellen, da in den meisten Studien die zugeführten Mengen innerhalb der Empfehlungen lagen und es dadurch möglicherweise zu keinem bemerkenswerten Effekt kam.

Die meisten Studien verwendeten einen von der Studienpopulation selbst verwalteten Verzehrs-Häufigkeits-Fragebogen (FFQ), jedoch mit einer sehr unterschiedlichen Anzahl an darin vorkommenden Lebensmitteln. Nur eine Studie verwendete keinen FFQ sondern wiederholte 24-Stunden Protokolle (70). Nur 8 der 37 Kohortenstudien führten zumindest einen zweiten FFQ im Laufe der Verlaufskontrolle durch, womit eine genauere Abschätzung des Ernährungsverhaltens ermöglicht werden konnte (Tabelle 1). Mehrmals durchgeführte Fragebögen könnten ebenfalls wichtige Informationen bezüglich unterschiedlicher Krankheitsstadien und der Tumorprogression liefern. Des Weiteren ist es bei nur einer Durchführung eines FFQs fraglich, ob die Fettsäurenzufuhr über die lange Zeit der Verlaufskontrolle konstant bleibt.

Obwohl alle Studien angepasste RRs oder HRs darstellten, waren die Anpassungsvariablen sehr unterschiedlich. Die häufigsten Anpassungsvariablen waren vor allem das Alter, der BMI, die körperliche Aktivität, die Energieaufnahme, der Alkoholkonsum, der Raucherstatus und die Familienanamnese. Studien betreffend des Mammakarzinoms enthielten außerdem Fragen über das Alter bei der ersten Geburt, die

Anzahl an Geburten, das Alter der ersten Periode, einer Mammographie, dem postmenopausalen Status, dem Alter der Menopause oder einer Hormonersatztherapie. Nur in manchen Studien wurde ebenfalls nach Diabetes mellitus, der Rasse, entzündungshemmenden Medikamenten, Vitaminsupplementen, der Aspirineinnahme oder der Zufuhr an rotem Fleisch gefragt (Tabelle 1). Gerade Letzteres würde mehr Rückschlüsse auf die Quellen beziehungsweise das Ernährungsverhalten ermöglichen.

5.3 Einschränkungen und Stärken dieser Metaanalyse

Einige Einschränkungen dieser Metaanalyse sollten in Betracht gezogen werden. Alle verfügbaren Daten stammen aus epidemiologischen Studien, da Daten aus randomisierten kontrollierten Studien aus ethischen Gründen bedenklich sind. Die Messung der Fettsäureaufnahme durch selbst verwaltete Fragebögen ist schwierig und meist ungenau. Hinzu kommen die unterschiedlichen Mengenangaben innerhalb der Studien, welche einen exakten Vergleich deutlich erschweren. Jedoch konnten durch das Verwenden der RRs und HRs für die höchsten gegen die niedrigsten Kategorien der Zufuhr der mehrfach ungesättigten Fettsäuren beziehungsweise der Fischzufuhr jene Bias, welche durch die unterschiedlichen Einheiten oder Methoden verursacht wurden, minimiert werden. Eine weitere Limitation ist die begrenzte Verfügbarkeit von Studien mancher individueller Fettsäuren. Bei manchen Outcomes könnten ein paar weitere Studien oder größere Kohorten eventuell zu einem signifikanten Ergebnis führen, welches durch die geringe Anzahl nicht beobachtet werden konnte. Weitere prospektive Studien sind nötig, um eine detaillierte Analyse eines Zusammenhangs zwischen individuellen n-3 und n-6 PUFAs und dem Risiko der Entstehung eines Karzinoms zu gewährleisten.

Diese Metaanalyse hat allerdings auch einige Stärken. Alle inkludierten Studien sind prospektive Kohortenstudien, welche die Wahrscheinlichkeit eines Recallbias oder Selektionsbias stark reduzieren. Des Weiteren erlauben die hohe Anzahl an inkludierten prospektiven Kohortenstudien sowie die durchaus großen Studienpopulationen eine quantitative Bewertung des Zusammenhangs der mehrfach ungesättigten Fettsäuren beziehungsweise der Fischzufuhr und der Karzinogenese. In dieser Metaanalyse wurden nicht nur die „totalen PUFAs“ analysiert, sondern alle wichtigen n-3 und n-6 Fettsäuren, womit ein genauerer Vergleich gewährleistet wurde. Ein zusätzlicher Vorteil dieser Metaanalyse ist, dass 4 unterschiedliche Krebstypen untersucht und verglichen wurden. Eine weitere Stärke ist die Verfügbarkeit und somit Vergleichbarkeit von Studien aus unterschiedlichen Ländern, wie Amerika, Asien oder Europa.

6. Schlussfolgerungen

Basierend auf vorhandener Literatur stellen die pro-inflammatoryischen und anti-inflammatoryischen Eigenschaften der PUFAs den grundlegenden Mechanismus in der Vermittlung ihrer biologischen Effekte dar. Diese Ergebnisse erweitern zwar das Wissen auf molekularer Ebene, das Ausmaß der PUFAs auf den Menschen bleibt jedoch noch etwas unklar. Zudem ist Krebs eine sehr heterogene Erkrankung und Tumore können sich von Mensch zu Mensch stark unterscheiden. Genetische und genomische Unterschiede in Tumoren können zu Differenzen im Tumor-Phänotyp und weiters zu Unterschieden im Metabolismus der PUFAs führen. Ein besseres Verständnis dieser genetischen und genomischen Differenzen und deren Auswirkungen auf den Stoffwechsel könnten genauere Rückschlüsse auf unterschiedlich dosierte, mit der Nahrung zugeführte PUFAs und deren Effekte auf die Tumorentstehung zulassen.

Insgesamt betrachtet deuten die Ergebnisse der Kohortenstudien darauf hin, dass PUFAs eine Rolle hinsichtlich eines Tumorrisikos oder der Progression spielen, der genaue Effekt ist jedoch noch unklar. Dies ist mitunter sicherlich auf die Schwierigkeiten eines selbst verwalteten Verzehrs-Häufigkeits-Fragebogens (FFQ) zurück zu führen, welcher stets Fehler der Mengenangaben oder der Bewertung dieser beinhaltet kann. Zudem besteht die Vermutung, dass hohe Fettsäremengen nötig sind, um eventuelle Effekte auf das Krebsrisiko beobachten zu können, während die diätetisch zugeführten PUFAs in den jeweiligen Kohortenstudien meist gering waren beziehungsweise im Rahmen der aktuellen Empfehlungen lagen. Obwohl die vorhandenen Studien Aufschlüsse über die individuellen Fettsäuren erlauben, muss stets beachtet werden, dass die exakte Quelle der Zufuhr meist nicht bekannt ist und diese sehr bedeutende Unterschiede zeigen kann, was Thiébaut et al. anhand der Quelle der ALA veranschaulichen konnten (42). So zeigte in dieser Metaanalyse in der Gruppe der n-6 Fettsäuren ausschließlich ARA ein signifikantes Ergebnis, während LA keinen Zusammenhang aufwies. Ein weiterer Aspekt, welcher mit der Diskordanz zwischen den PUFAs und Krebs assoziiert wird, sind genetische Veränderungen.

Abschließend lässt sich sagen, dass PUFAs biologisch aktive Nahrungsbestandteile darstellen, welche täglich aus sehr unterschiedlichen Quellen aufgenommen werden. Individuelle PUFAs produzieren Prostaglandine und Leukotriene mit unterschiedlichen biologischen Funktionen, welche pro- und anti-inflammatoryische Antworten auslösen durch Signale, welche die Zellproliferation, die Apoptose sowie die Angiogenese regulieren. Der Stoffwechsel der PUFAs ist sehr komplex und wird außerdem durch polymorphe Enzyme kontrolliert. Um den Zusammenhang zwischen PUFAs und

Karzinomen besser beschreiben zu können, sollten zukünftige Studien die diätetische Aufnahme von mehrfach ungesättigten Fettsäuren exakter berücksichtigen.

7. Zusammenfassung

Im Gesamten betrachtet konnten die in dieser Metaanalyse inkludierten prospektiven Kohortenstudien keinen Zusammenhang zwischen der Zufuhr mehrfach ungesättigter Fettsäuren sowie der Fischzufuhr und der Inzidenz eines Tumors zeigen. Einzig ARA zeigte einen signifikant positiven Zusammenhang mit der Karzinogenese.

Die Fragestellung „Gibt es einen Zusammenhang zwischen mehrfach ungesättigten Fettsäuren sowie der Fischzufuhr und der Tumorentstehung?“ lässt anhand der Daten dieser Metaanalyse somit die Vermutung zu, dass kein Zusammenhang zwischen der Aufnahme von PUFAs und der Inzidenz eines Karzinoms besteht, mit Ausnahme der n-6 Fettsäure ARA, deren Zufuhr mit einem um 7% erhöhten Risiko assoziiert war. Da LA jedoch keinen Zusammenhang aufweist, scheint der ausschlaggebende Effekt in der Quelle der Fettsäureaufnahme zu liegen, da ARA hauptsächlich aus tierischen Produkten aufgenommen wird.

Es bedarf einer Vielzahl weiterer Studien um bessere Rückschlüsse zwischen dem Zusammenhang mehrfach ungesättigter Fettsäuren und dem Krebsrisiko zu ermöglichen sowie die in der Literatur bereits teilweise vermuteten anti-kanzerogenen Eigenschaften der Omega-3 Fettsäuren genauer zu untersuchen. Für zukünftige Studien wäre es von besonderer Bedeutung, die exakten Quellen der Fettsäurezufuhr zu erheben, die totale Fischzufuhr genauer zu spezifizieren sowie außerdem die Zubereitungsmethoden zu berücksichtigen.

Die Durchführung dieser Metaanalyse konnte durch die hohe Anzahl an prospektiven Kohortenstudien sowie die durchaus großen Studienpopulationen eine quantitative Bewertung des Zusammenhangs der mehrfach ungesättigten Fettsäuren beziehungsweise der Fischzufuhr und der Tumorentstehung gewährleisten. Stärken dieser Metaanalyse sind zum Einen der Vergleich 4 verschiedener Tumorlokalisationen sowie die Verfügbarkeit und somit Vergleichbarkeit von Studien aus unterschiedlichen Ländern, wie Amerika, Asien oder Europa.

8. Literaturverzeichnis

1. Jemal A, Bray F, Center M, et al. Global Cancer Statistics. CA Cancer J Clin 2011;61:69-90.
2. Globocan. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (1. März 2015).
3. Weltgesundheitsorganisation. Europa. <http://www.euro.who.int/de/media-centre/sections/press-releases/2010/02/up-to-40-of-cancer-cases-could-be-prevented> (1. März 2015).
4. Globocan. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx (1. März 2015).
5. Statistik Austria. http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/index.html (1. März 2015).
6. International Agency for Research on Cancer. <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Country.aspx?ISOCountryCd=40> (1. März 2015).
7. Weltgesundheitsorganisation. Europa. <http://www.euro.who.int/de/media-centre/sections/press-releases/2010/02/up-to-40-of-cancer-cases-could-be-prevented> (1. März 2015).
8. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. Cell 2000;100:57-70.
9. Rakoff-Nahoum S. Why Cancer and Inflammation? Yale Journal of Biology and Medicine 2006;79:123-130.
10. Shacter E, Weitzman SA. Chronic Inflammation and Cancer. Cancer Network 2002
11. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. Cell 2010;140:883-899.
12. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. Nat Rev Cancer 2007;7:256-269.
13. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature 2002;420:860-867.
14. Kuper H, Adami HO, Trichopoulos D. Infections as a major preventable cause of human cancer. Journal of Internal Medicine 2000;248:171-183.
15. Sethi G, Shanmugam MK, Ramachandran L, et al. Multifaceted link between cancer and inflammation. Biosci Rep 2012;32:1-15.
16. Klampfer L. Cytokines, inflammation and colon cancer. Curr Cancer Drug Targets 2011;11:451-464.
17. Terzic J, Grivennikov S, Karin E, et al. Inflammation and colon cancer. Gastroenterology 2010;138:2101-2114.
18. Li W, Albrecht AM, Li M. Inflammation and pancreatic cancer: A tale of two Cytokines. Cell Biol 2012;1:1.
19. Reese AC, Fradet V, Witte JS. Omega-3 fatty acids, genetic variants in COX-2 and prostate cancer. J Nutrigenet Nutrigenomics 2009;2:149-158.
20. Cockbain AJ, Toogood GJ, Hull MA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment and prevention of colorectal cancer. Gut 2012;61:135-149.

21. Calder PC, Grimble RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. European Journal of Clinical Nutrition 2002;56:14-19.
22. Kolonel LN, Nomura A, Cooney RV. Dietary fat and prostate cancer: current status. Journal of the National Cancer Institute 1999;91:414-428.
23. Boutros C, Somasundar P, Razzak A, et al. Omega-3 fatty acids. Investigations from Cytokine regulation to pancreatic cancer gene suppression. Arch Surg 2010;145:515-520.
24. Fabian CJ, Kimler BF. Marine-derived omega-3 fatty acids: Fishing for clues for cancer prevention. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2013;97-101.
25. Sakai M, Kakutani S, Horikawa C, et al. Arachidonic acid and cancer risk: a systematic review of observational studies. BMC Cancer 2012;12:606.
26. Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, et al. Dietary long-chain n 3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. Am J Clin Nutr 2004;79:935-945.
27. Terry PD, Rohan TE, Wolk A. Intakes of fish and marine fatty acids and the risks of cancers of the breast and prostate and of other hormone-related cancers: a review of the epidemiologic evidence. Am J Clin Nutr 2003;77:532-543.
28. Freeman VL, Meydani M, Hur K, et al. Inverse Association between Prostatic Polyunsaturated Fatty Acid and Risk of Locally Advanced Prostate Carcinoma. Cancer 2004;101:2744-2754.
29. Österreichischer Ernährungsbericht 2012. <http://www.bmg.gv.at/cms/home/attachments/4/5/3/CH1048/CMS1348749794860/oeb12.pdf> (16. März 2015).
30. Statistik Austria. http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html (18. März 2015).
31. Boyd NF, Stone J, Vogt KN, et al. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. British Journal of Cancer 2003;89:1672-1685.
32. Saadatian-Elahi M, Norat T, Goudable J, et al. Biomarkers of dietary fatty acid intake and the risk of breast cancer: a meta-analysis. Int J Cancer 2004;111:584-591.
33. Boeke CE, Eliassen AH, Chen WY, et al. Dietary fat intake in relation to lethal breast cancer in two large prospective cohort studies. Breast Cancer Res Treat 2014;146:383-392.
34. Gago-Dominguez M, Yuan JM, Sun CL, et al. Opposing effects of dietary n-3 and n-6 fatty acids on mammary carcinogenesis: The Singapore Chinese Health Study. British Journal of Cancer 2003;89:1686-1692.
35. Holmes MD, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Associations of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer. Jama 1999;281:914-920.
36. Kim E, Willett WC, Colditz GA, et al. Dietary Fat and Risk of Postmenopausal Breast Cancer in a 20-year Follow-up. Am J Epidemiol 2006;164:990-997.

37. Murff HJ, Shu XO, Li H, et al. Dietary Polyunsaturated Fatty Acids and Breast Cancer Risk in Chinese Women: A Prospective Cohort Study. *Int J Cancer* 2011;128:1434-1441.
38. Sczaniecka AK, Brasky TM, Lampe JW, et al. Dietary intake of specific fatty acids and breast cancer risk among postmenopausal women in the VITAL cohort. *Nutr Cancer* 2012;64:1131-1142.
39. Sieri S, Krogh V, Ferrari P, et al. Dietary fat and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1304-1312.
40. Stripp C, Overvad K, Christensen J, et al. Fish Intake Is Positively Associated with Breast Cancer Incidence Rate. *J Nutr* 2003;133:3664-3669.
41. Thiébaut A, Kipnis V, Chang SC, et al. Dietary Fat and Postmenopausal Invasive Breast Cancer in the National Institutes of Health–AARP Diet and Health Study Cohort. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:451-462.
42. Thiébaut A, Chajès V, Gerber M, et al. Dietary intakes of Omega-6 and Omega-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of breast cancer. *Int J Cancer* 2009;124:924-931.
43. Voorrips LE, Brants H, Kardinaal A, et al. Intake of conjugated linoleic acid, fat, and other fatty acids in relation to postmenopausal breast cancer: the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Am J Clin Nutr* 2002;76:873-882.
44. Wakai K, Tamakoshi K, Date C, et al. Dietary intakes of fat and fatty acids and risk of breast cancer: A prospective study in Japan. *Cancer Sci* 2005;96:590-599.
45. Statistik Austria. http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/dickdarm_enddarm/index.html (18. März 2015).
46. Geelen A, Schouten JM, Kamphuis C, et al. Fish Consumption, n-3 Fatty Acids, and Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Am J Epidemiol* 2007;166:1116-1125.
47. Shen XJ, Zhou JD, Dong JY, et al. Dietary intake of n-3 fatty acids and colorectal cancer risk: a meta-analysis of data from 489 000 individuals. *British Journal of Nutrition* 2012;108:1550-1556.
48. Butler LM, Wang R, Koh WP, et al. Marine n-3 and saturated fatty acids in relation to risk of colorectal cancer in Singapore Chinese: A prospective study. *Int J Cancer* 2009;124:678-686.
49. Daniel CR, McCullough ML, Patel RC, et al. Dietary Intake of Omega-6 and Omega-3 Fatty Acids and Risk of Colorectal Cancer in a Prospective Cohort of U.S. Men and Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:516-525.
50. Hall MN, Chavarro JE, Lee IM, et al. A 22-year Prospective Study of Fish, n-3 Fatty Acid Intake, and Colorectal Cancer Risk in Men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:1136-1143.
51. Lin J, Zhang SM, Cook NR, et al. Dietary Fat and Fatty Acids and Risk of Colorectal Cancer in Women. *Am J Epidemiol* 2004;160:1011.1022.

52. Murff HJ, Shu XO, Li H, et al. A Prospective Study of Dietary Polyunsaturated Fatty Acids and Colorectal Cancer Risk in Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2283-2291.
53. Norat T, Bingham S, Ferrari P, et al. Meat, Fish, and Colorectal Cancer Risk: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:906-916.
54. Oh K, Willett WC, Fuchs CS, et al. Dietary Marine n-3 Fatty Acids in Relation to Risk of Distal Colorectal Adenoma in Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:835-841.
55. Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, et al. Intake of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids and development of colorectal cancer by subsite: Japan Public Health Center-based prospective study. *Int J Cancer* 2011;129:1718-1729.
56. Terry P, Bergkvist L, Holmberg L, et al. No Association between Fat and Fatty Acids Intake and Risk of Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:913-914.
57. Statistik Austria. http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/bauchspeicheldruese/index.html (18. März 2015).
58. Arem H, Mayne ST, Sampson J, et al. Dietary fat intake and risk of pancreatic cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *Ann Epidemiol* 2013;23:571-575.
59. He K, Xun P, Brasky TM, et al. Types of Fish Consumed and Fish Preparation Methods in Relation to Pancreatic Cancer Incidence. The Vital Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2013;177:152-160.
60. Heinen MM, Verhage B, Goldbohm RA, et al. Meat and fat intake and pancreatic cancer risk in the Netherlands Cohort Study. *Int J Cancer* 2009;125:1118-1126.
61. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, et al. Dietary Meat, Dairy Products, Fat, and Cholesterol and Pancreatic Cancer Risk in a Prospective Study. *Am J Epidemiol* 2003;157:1115-1125.
62. Nöthlings U, Wilkens LR, Murphy SP, et al. Meat and Fat Intake as Risk Factors for Pancreatic Cancer: The Multiethnic Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1458-1465.
63. Thiébaut A, Jiao L, Silverman DT, et al. Dietary Fatty Acids and Pancreatic Cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1001-1011.
64. Statistik Austria. http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/prostata/index.html (18. März 2015).
65. Gerber M. Omega-3 fatty acids and cancers: a systematic update review of epidemiological studies. *British Journal of Nutrition* 2012;107:228-239.
66. Augustsson K, Michaud DS, Rimm EB, et al. A Prospective Study of Intake of Fish and Marine Fatty Acids and Prostate Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:64-67.

67. Chavarro JE, Stampfer MJ, Hall MN, et al. A 22-year prospective study of fish intake in relation to prostate cancer incidence and mortality. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1297-1303.
68. Crowe FL, Key TJ, Appleby PN, et al. Dietary fat intake and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1405-1413.
69. Giovannucci E, Liu Y, Platz EA, et al. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *Int J Cancer* 2007;121:1571-1578.
70. Laaksonen DE, Laukkanen JA, Niskanen L, et al. Serum linoleic and total polyunsaturated fatty acids in relation to prostate and other cancers: a population-based cohort study. *Int J Cancer* 2004;111:444-450.
71. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Michaud DS, et al. Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr* 2004;80:204-216.
72. Neuhouser ML, Barnett MJ, Kristal AR, et al. (n-6) PUFA Increase and Dairy Foods Decrease Prostate Cancer Risk in Heavy Smokers. *J Nutr* 2007;137:1821-1827.
73. Park SY, Murphy SP, Wilkens LR, et al. Fat and meat intake and prostate cancer risk: The Multiethnic Cohort Study. *Int J Cancer* 2007;121:1339-1345.
74. Pelsner C, Mondul AM, Hollenbeck AR, et al. Dietary Fat, Fatty Acids and Risk of Prostate Cancer in the NIH- AARP Diet and Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:697-707.
75. Veierod MB, Laake P, Thelle DS. Dietary fat intake and risk of prostate cancer: A prospective study of 25,708 norwegian men. *Int J Cancer* 1997;73:634-638.
76. Brouwer IA, Katan MB, Zock PL. Dietary Alpha-Linolenic Acid Is Associated with Reduced Risk of Fatal Coronary Heart Disease, but Increased Prostate Cancer Risk: A Meta-Analysis. *J Nutr* 2004;134:919-922.
77. Carleton AJ, Sievenpiper JL, de Souza R, et al. Case-control and prospective studies of dietary α -linolenic acid intake and prostate cancer risk: a meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3.
78. Dennis LK, Snetselaar LG, Smith BJ, et al. Problems with the Assessment of Dietary Fat in Prostate Cancer Studies. *Am J Epidemiol* 2004;160:436-444.
79. Qin B, Xun P, He K. Fish or Long-Chain (n-3) PUFA Intake is not associated with Pancreatic cancer risk in a Meta-analysis and Systematic Review. *J Nutr* 2012;142:1067-1073.
80. Maclean CH, Newberry SJ, Mojica WA, et al. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cancer Risk. A Systematic Review. *Jama* 2006;295:403-415.
81. Sanders T. Protective effects of dietary PUFA against chronic disease: evidence from epidemiological studies and intervention trials. *Proceedings of the Nutrition Society* 2014;73:73-79.

9. Anhang

Curriculum vitae



Christina WEBER, BSc

Ausbildung

1995 - 1999	Volksschule, 1110 Wien
1999 - 2007	Bundesgymnasium, 1110 Wien
	Matura am 14. Juni 2007
2008 – 2011	Fachhochschule St. Pölten, Lehrgang „Diätologie“
	Bachelor of Science am 15. Juli 2011
Seit 2011	Masterstudium „Ernährungswissenschaften – public health“
Seit 2013	Diplomstudiengang "Sporternährungswissenschaft"

Berufspraktika

Januar 2009	2-wöchiges Pflegepraktikum im Krankenhaus St. Pölten
Juni 2009	2-wöchiges Küchenpraktikum im ORF Zentrum Wien / Boehringer Ingelheim Regional Center Vienna
Juli 2009	2-wöchiges Küchenpraktikum im Hegau-Jugendwerk Gailingen, Deutschland
Dezember 2009	2-wöchiges Praktikum „Ernährungserziehung“ in einem Kindergarten in St. Pölten
Januar 2010	einwöchiges Praktikum im Geriatriezentrum Favoriten
Mai 2010	3-wöchiges klinisches Praktikum im Kaiser-Franz-Josef-Spital
Juni 2010	3-wöchiges klinisches Praktikum im Landesklinikum Baden
Dezember 2010	3-wöchiges klinisches Praktikum im Hanusch-Krankenhaus
Januar 2011	3-wöchiges klinisches Praktikum in der Krankenanstalt Rudolfstiftung
April 2011	4-wöchiges Praktikum bei der Österreichischen Gesellschaft für Ernährung, ÖGE
Mai 2011	4-wöchiges Praktikum in der Kinder- und Jugendheilkunde, Wilhelminenspital
Juni 2011	4-wöchiges Praktikum im IMSB Austria

Berufserfahrung

Aug. 2011 – März 2013	Vertragsbedienstete im Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung, Stabstelle Protokoll
Seit März 2013	Freier Dienstnehmer in der Gesundheits- und Krankenpflegeschule Baden Unterricht „Ernährung-, Kranken- und Diätkost“
Juni 2013 – März 2015	Geringfügig beschäftigt bei Nutricia – Bereich Order Desk

Auslandsaufenthalte

März – Juni 2008	Sprachaufenthalt und Architekturpraktikum in Los Angeles
Juli – August 2012	Sprachaufenthalt in Málaga, Spanien

Sprachen

Deutsch (Muttersprache), Englisch, Französisch, Spanisch

EDV - Kenntnisse

MS Office (Outlook, Word, Excel, Power Point)
ELAK, SAP, SPSS, Review Manager 5.3

Führerschein B seit 07. August 2006