

Teetrinken beugt Magen- und Darmkrebs vor

Dr. Barbara Bertram, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Bis zum Jahr 2020 rechnet die Weltgesundheitsorganisation (WHO) mit einer Verdoppelung aller Krebserkrankungen. An Magenkrebs, der in der Häufigkeit an fünfter Stelle aller bösartigen Neubildungen bei Männern und Frauen steht, erkranken in Deutschland jährlich 9.700 Männer und 8.300 Frauen. An Tumoren des Dickdarms (Colon und Rectum), bei Frauen an zweiter Stelle und bei Männern an dritter Stelle, erkranken im gleichen Zeitraum 24.100 Männer und 27.600 Frauen (Robert-Koch-Institut 1999).

Fatal an diesen Zahlen ist die seit einiger Zeit bekannte Tatsache, dass für die Krebserkrankungen weniger die Umwelt, also z. B. Industrie- und Autoabgase, verantwortlich ist, sondern vom Menschen selbst verursachte Faktoren (Doll & Peto 1981). Dabei gehen zwei Drittel aller Tumoren auf Zigarettenrauchen und fehlerhafte Ernährung bzw. unzureichende körperliche Betätigung zurück. Bei Einhaltung einer adäquaten Lebensweise wären also 60 Prozent aller Dickdarmtumoren und 34 Prozent aller Magentumoren vermeidbar (Robert-Koch-Institut 1999).

Risikofaktoren

Als Risikofaktoren für Magenkrebs gelten ethnische Zugehörigkeit, niedriger sozioökonomischer Status, atrophische Gastritis, Magengeschwüre, Zigarettenrauchen, hoher Alkoholkonsum sowie ein hoher Anteil an gesalzener und gepökelter Nahrung (Nomura 1982). Als weitere Ursache für ein erhöhtes Magenkrebsrisiko gelten N-Nitrosoverbindungen, die entweder als solche aufgenommen werden oder im Magen aus den Vorläufersubstanzen Nitrit (aus Pökelsalz) und aminhaltigen Substanzen (z. B. Käse, Milch etc.) entstehen können (Stich 1992). Bei der Entstehung von Darmkrebs spielen z. B. nicht resorbierbare Bestandteile der Nahrung eine Rolle, die zu einer Erniedrigung des pH-Wertes im Darm führen. In der Folge bilden sich sekundäre Gallensäuren, die an der Darmkrebsentstehung beteiligt sind.

Prävention

Die Ernährung spielt aber nicht nur bei der Auslösung, sondern auch bei der Prävention von Tumoren eine große Rolle. Das Vorbeugen von Krankheiten ist dabei kurativen Maßnahmen vorzuziehen.

In den vergangenen zwei Jahrzehnten hat sich vor allem die Krebsvorbeugung durch Pflanzeninhaltsstoffe zu einem wichtigen, eigenständigen Gebiet biomedizinischer Forschung entwickelt (Hong und Sporn 1997, Bartsch et al. 1997, Ohigashi 1997). Eine Ernährung mit einem hohen Anteil an Gemüse, Obst sowie Getreide und grünem Tee, steht an allererster Stelle der risikosenkenden Faktoren bei Magenkrebs. Als schützende Faktoren gelten hier Carotinoide, Polyphenole und Vitamin C. Grüner Tee wird auch bei Darmtumoren als Schutzfaktor diskutiert, hier sind die Fakten aber nicht so überzeugend wie beim Magenkrebs.

Prävention durch Inhaltsstoffe des Tees

Seit den 90er Jahren beschäftigt sich die Krebsforschung zunehmend mit den Mechanismen präventiver Teeinhaltsstoffe. Die Ergebnisse wurden in einem Symposium über die präventiven Wirkungen von Tee im Jahr 1998 [2nd Int. Scient. Symp. on Tea and Health 1998] einer breiteren Öffentlichkeit zugänglich gemacht.

Für die krebsvorbeugende Wirkung sind vor allem die Polyphenole im Tee von Bedeutung. Diese auch als Catechine bezeichneten Stoffe finden sich im grünen Tee zu ca. zehn bis 25 Prozent. Nach der Fermentation, bei der schwarzer Tee entsteht, werden die Catechine zum Teil in höhermolekulare Verbindungen umgelagert. Zehn Tassen grüner Tee (1 Tasse = 150 ml) enthalten rund ein Gramm Polyphenole, davon 360 – 540 mg Epigallocatechingallat, dem die stärkste biomedizinische Wirkung zugeschrieben wird (Übersicht bei Bertram und Bartsch 2002). Weitere biologisch wirksame Polyphenole im Tee sind Catechin, Epicatechin, Epicatechingallat und Epigallocatechin.

Der schwarze Tee hat in Bezug auf Colon- und Rectumtumoren eine geringere präventive Wirkung. Eine erst kürzlich publizierte Untersuchung von Cerhan und Mitarb. (2001) an 3.774 Menschen erbrachte keinen Zusammenhang zwischen dem Konsum von schwarzem Tee und der Prävention von Darmtumoren.

Trotz gravierender Unterschiede in der Häufigkeit bzw. Menge des Teeverzehrs, unterscheiden sich die Krebsraten international gesehen nicht entscheidend. Das macht eine Bewertung des Einflusses von Nahrungsbestandteilen bzw. von besonderen Ernährungsgewohnheiten, in unserem Falle also von Tee, auf die Entstehung bzw. Verhinderung von Tumoren schwierig. Wie aus den Tabellen hervorgeht, hat jedoch ein höherer Teeverbrauch ganz offensichtlich eine größere präventive Wirkung. Sowohl auf die Entstehung von Darmkrebs (Tab. 1), als auch auf diejenige von Magenkrebs (Tab. 2). Dies spricht für eine Beteiligung von grünem Tee in der Prävention von Tumoren.

Mechanismen der krebsvorbeugenden Wirkung von Teeinhaltsstoffen

Viele der Mechanismen, die für die chemopräventiven Effekte von Tee verantwortlich sind, konnten auf molekularer Ebene aufgeklärt werden. Dazu gehört vor allem die antioxidative Wirkung (Katiyar et al. 2001). Diese ist gegen die zerstörerische Wirkung der so genannten reaktiven Sauerstoffspezies gerichtet. Die meisten Stoffwechsellvorgänge im Körper benötigen Sauerstoff, damit sie ablaufen können. Ein Zuviel an diesem lebenswichtigen Stoff kann jedoch das empfindliche Gleichgewicht zwischen nützlicher und schädlicher Wirkung so nachhaltig stören, dass es zu Entzündungsreaktionen im Körper kommt. Werden sie chronisch, kann dies zu Tumoren führen.

Neben Sauerstoff ist auch Stickstoffmonoxid (NO) an chronischen Entzündungen beteiligt, die letztlich zur Krebsauslösung führen können. Die durch EGCG unterdrückte Freisetzung der induzierbaren NO-Synthase (iNOs) ist ein weiterer wichtiger Mechanismus in der Krebsprävention. Das Enzym ist an der Entstehung von NO beteiligt (Srivastava 2000, Chan 1997).

Da sich Krebszellen von gesunden Zellen vor allem dadurch unterscheiden, dass sie sich ungehemmt teilen, ist die Hemmung von Enzymen, die an Zellteilungs- und Zellalterungsprozessen beteiligt sind, von besonderer Bedeutung. EGCG kann in einer sehr niedrigen Konzentration die Telomerase – ein Enzym, das die Teilungskapazität einer Zelle mitbestimmt – in vitro um 80 Prozent hemmen (Naasani 1998).

Teeinhaltsstoffe, insbesondere EGCG, können die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B und die Freisetzung von TNF- α hemmen (Okabe 1999, Fujiki 2000). TNF- α ist an

der Entartung von Zellen beteiligt (Komori 1993). Die in Krebszellen gestörte Regulation der Apoptose (programmierter Zelltod), (Liu 1998) und des Tumorsuppressor-Gens p53 (Yang 1998), können durch Inhaltsstoffe des Tees, zumindest teilweise, wieder instand gesetzt werden. Außerdem verhindern sie die Angiogenese, indem sie die Neubildung von Blutgefäßen, die für ein rasches Tumorwachstum benötigt werden, unterbinden. Der Tumor wird quasi ausgehungert (Cao 1999).

Schließlich können Tee-Catechine verschiedene so genannte proteolytische Enzyme hemmen. Diese sind an der Entstehung von Metastasen beteiligt und daher kommt diesem Befund besondere Bedeutung zu. Die beteiligten Enzyme Urokinase (Jankun 1997) und Collagenase werden durch EGCG gehemmt (Sazuka 1997).

In unserer eigenen Arbeitsgruppe wurde kürzlich erstmalig Folgendes nachgewiesen: Bestimmte Mechanismen – die bei der Reparatur von kanzerogen-induzierten DNA-Schäden in der Zelle eine Rolle spielen – können durch EGCG aktiviert werden (Bertram et al., Mut. Res., im Druck). Interessanterweise manifestieren sich die wachstumshemmenden Effekte von EGCG bevorzugt an vorgeschädigten Zellen. So waren aus Darmtumoren und Brustkrebstumoren gewonnene Zelllinien des Menschen etwa zehnmal empfindlicher gegen EGCG als die entsprechenden gesunden Zellen (Otsuka 1998).

Wirkung von Tee, Ermittlung in epidemiologischen Untersuchungen

In den Tabellen 1 und 2 sind Literaturdaten zur Beeinflussung der Darm- und der Magenkrebsentstehung durch grünen und schwarzen Tee aufgeführt. Die Resultate sind als Odds ratio angegeben. Die Odds ratio ergibt sich aus der Zahl der beobachteten Fälle, dividiert durch die Zahl der statistisch zu erwartenden Fälle. Eine Zahl unter eins zeigt an, dass der Tee eine Schutzwirkung besitzt. Eine Zahl über eins steht für eine vermehrte Krebsentstehung.

Es fällt auf, dass beim Darmkrebs (Tab. 1) die präventiven Effekte bei Frauen größer sind als bei Männern. Auch die Menge des genossenen Tees spielt eine Rolle bei der Teewirkung. Ein hoher Teekonsum weist eine größere Schutzwirkung auf. Einige Studien zur Beeinflussung der Darmkrebsentstehung enthalten keine Angaben über das Geschlecht der untersuchten Personen und auch keine über die Menge des Tees.

Wie beim Darmkrebs sind auch beim Magenkrebs (Tab. 2) die präventiven Effekte bei Frauen größer als bei Männern und ein hoher Teekonsum zeigt eine größere Schutzwirkung als ein geringerer. Angaben über das Geschlecht der untersuchten Personen und über die Menge des Tees fehlen weitgehend. Nur eine Studie macht Angaben zur Temperatur des Teegetränks. Die von Lee und Mitarbeitern (1990) gemachten Beobachtungen eines massiven Anstiegs an Magentumoren nach Teeverzehr halten einer genauen Analyse nicht Stand, da hier praktisch alle wichtigen Daten fehlen (Art, Menge und Temperatur des getrunkenen Tees, Angaben über einen möglichen Einfluss des Bakteriums *Helicobacter pylori*). Dieses Bakterium kann den Magen besiedeln und dort zu präkanzerösen Veränderungen führen, wie z. B. zu atrophischer Gastritis. Bei den neueren Studien wird *H. pylori*, ebenso wie Tabakrauchen und Alkoholgenuss, als Störfaktor in die statistischen Berechnungen einbezogen.

An der Studie von Sun et al. (2002) ist die Verwendung von Biomarkern bemerkenswert, d.h. die Autoren haben im Urin der untersuchten Personen die Menge an ausgeschiedenen Tee-Catechinen bestimmt. Dabei haben sie eine negative Korrelation mit der Entstehung von Magenkrebs herausgefunden. Das heißt: Je mehr Tee getrunken wurde, desto höher ist die gefundene Menge an Catechinen und desto geringer ist die Magenkrebsrate. Da die im Urin bestimmten Polyphenole aus Tee sowohl im grünen als auch im schwarzen Tee vorkommen, wurde über die Art des Tees keine Angabe gemacht.

Fazit

Bei der Interpretation der in den Tabellen 1 und 2 aufgeführten Ergebnisse einer möglichen Krebsprävention durch Tee, die vorwiegend aus asiatischen Ländern stammen, muss bedacht werden, dass hier neben Tee auch andere Ernährungsfaktoren eine Rolle spielen können. Die asiatische Küche unterscheidet sich in vielerlei Hinsicht wesentlich von der des Westens. Die unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten können für einen Teil der beobachteten Effekte verantwortlich sein.

Manche der in Tab. 1 und 2 wiedergegebenen Daten sprechen nicht für eine gravierende Erniedrigung der Tumorentstehung in Magen und Darm, manche scheinen sogar eher eine Erhöhung der Tumorentstehung durch Tee nahe zu legen. Insgesamt sprechen die



Deutsches Tee-Institut

Wissenschaftlicher Informationsdienst Tee

Daten jedoch in der Tendenz für eine Schutzwirkung von Tee, insbesondere auf die Entstehung von Magenkrebs. Zusammen mit den Daten aus Tierexperimenten, in denen die Schutzwirkung von Tee und Teeinhaltsstoffen eindrucksvoll belegt ist, kann man davon ausgehen, dass Tee vor der Entstehung von Tumoren in Magen und Darm schützt.

Literaturhinweise

1. Bartsch, H., Frank, N., Bertram, B.: Prävention. In: Hämatologie, Onkologie. Ostendorf, C., Seeber, S. (Hrsg.), Urban & Schwarzenberg, 1997
2. Bertram, B., Bartsch, H.: Krebsprävention durch grünen Tee: Wirklichkeit und Wunschdenken. Wiener Medizinische Wochenschrift 5/6 (2002), 153 – 158
3. Bertram, B., Bollow, U., Rajaei-Behbahani, N., Bürkle, A., Schmezer, P.: Induction of poly(ADP-ribose)ation and DNA damage in human peripheral blood lymphocytes after treatment with (-)-epigallocatechin-gallate. Mutation Research, im Druck
4. Cao, Y. H., Cao, R., H.: Angiogenesis inhibited by drinking tea. Nature 398 (1999) 381
5. Cerhan, J. R., Putnam, S. D., Binchi, G., Parker, A. S., Lynch, C. F., Cantor, K. P.: Tea consumption and risk of cancer on the colon and rectum. Nutrition and Cancer 4 (2001), 33 - 40
6. Chan, M. M.-Y., Fong, D., Ho, C.-T., Huang, H.-I.: Inhibition of inducible nitric oxide synthase gene expression and enzyme activity by epigallocatechin gallate, a natural product from green tea. Biochemical Pharmacology 54 (1997), 1281 – 1286
7. Doll, R., Peto, R.: The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J. Natl. Cancer Inst. 66 (1981), 191 - 1308
8. Fujiki, H., Suganuma, M., Okabe, S., Sueoka, E., Suga, K., Imai, K., Nakachi, K: A new concept of tumor promotion by tumor necrosis factor- α , and cancer preventive agents (-)-epigallocatechin gallate and green tea – a review. Cancer Detection and Prevention (2000) 91 – 99
9. Hong, W. K., Sporn, M. B.: Recent advances in chemoprevention of cancer. Science 278 (1997), 1073 – 1077
10. Jankun, J., Selman, S. H., Swiercz, R.: Why drinking green tea could prevent cancer. Nature 387 (1997) 561
11. Katiyar, S. K., Afaq, F., Perez, A., Mukhtar, H.: Green tea polyphenol (-) epigallocatechin gallate treatment of human skin inhibits ultraviolet radiation-induced oxidative stress. Carcinogenesis 22 (2001) 287 – 294
12. Komori, A., Yatsunami, J., Suganuma, M. et al.: Tumor necrosis factor acts as a tumor promoter in BALB/3T3 cell transformation. Cancer Res. (1993) 1982 – 1985
13. Lee, H.-H., Wu, H.-Y., Chuang, Y.-C., Chang, A.-S. et al.: Epidemiologic characteristics and multiple risk factors of stomach cancer in Taiwan. Anticancer Res. 10 (1990) 875 - 882

14. Liu, Q., Wang, Y., Crist, K. A.: Effect of green tea on p53 mutation distribution in ultraviolet B radiation-induced mouse skin tumors. *Carcinogenesis* 19 (1998) 1257 - 1262
15. Naasani, I., Seimiya, H., Tsuruo, T.: Telomerase inhibition, telomere shortening and senescence of cancer cells by tea catechins. *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 249 (1998) 391 - 396
16. Nomura, A: Stomach. In: Schottenfeld, D. and Fraumeni, J.F. Jr (eds.): *Cancer epidemiology and prevention*. Philadelphia, WB Saunders, 1982, pp 624 - 637
17. Ohigashi, H., Osawa, T., Terao, J., Watanabe, S., Yoshikawa, T. (Hrsg.): *Food Factors for Cancer Prevention*. Springer, Tokyo 1997
18. Okabe, S., Ochiai, Y., Aida, M, Park, K., Kim, S.-J., Nomura, T., Suganuma, N. and Fujiki, H. : Mechanistic aspects of green tea as a cancer preventive: effects of components on human stomach cancer cell lines. *Jpn. J. Cancer Res.* 90 (1999) 733 – 739
19. Otsuka, T., Ogo, T., Eto, T., Asano, Y., Suganuma, N., Niho, Y.: Growth inhibition of leukemic cells by (-)epigallocatechin gallate, the main constituent of green tea. *Life Sciences* 63 (1998) 1397 - 1403
20. Sazuka, M., Imazawa, H., Shoji, Y., Mita, T., Hara, Y., Isemura, M.: Inhibition of collagenase from mouse lung carcinoma cells by green tea catechins and black tea theaflavins. *Biosci. Biotech. Biochem.* 61 (1997) 1504 – 1506
21. Second International Symposium on Tea and Human Health In: *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 220 (1999) 193 – 275
22. Srivastava, R. C., Husain, M. M., Hasan, S. K., Athar, M.: Green tea polyphenols and tannic acid act as potent inhibitors of phorbol ester-induced nitric oxide generation in rat hepatocytes independent of their antioxidant properties. *Cancer Letters* 153 (2000) 1 – 5
23. Stich, H. F.: Teas and tea components as inhibition of carcinogen formation in model system and in man. *Prev. Med* 21 (1992) 377 - 384
24. Sun, C.-L., Yuan, M.-J., Yang, C.S., Gao, Y.-T., Ross, R.K., Yu, M.C.: Urinary tea polyphenols in relation to gastric cancers: a prospective study of men in Shanghai, China. *AACR* (2002), abstract # 2354
25. Yang, G. Y., Liao, J., Kim, K., Yurkow, E. J., Yang, C. S.: Inhibition of growth and induction of apoptosis in human cancer cell lines by tea polyphenols. *Carcinogenesis* 19 (1998) 611 - 616