

rz-consult  
R. Ziegler  
Wadhölbacherstr.15  
D-66709 Weiskirchen

**Gutachten**  
**zur Beurteilung der Gefährdungslage durch den Verzehr von**  
**nitrit-/nitratgepökelten Fleischwaren beim Menschen**

Auftraggeber:  
ALLOK GmbH  
Lachenmeyrstr.18a  
81827 München  
<http://www.allok.com>

Berichtszeitpunkt: 13.10.2000

## Inhaltsverzeichnis

1.	<b>Einleitung</b> .....	1
2.	<b>Medizinische Bedeutung von Nitrat und Nitrit</b> .....	4
3.	<b>Verzehrgewohnheiten in der Bundesrepublik Deutschland unter Berücksichtigung des Karzinomrisikos</b> .....	10
4.	<b>Krebserzeugende Wirkung von gepökelten Fleisch- und Wurstwaren in klinischen und epidemiologischen Studien</b> .....	14
4.1.	Magenkarzinom .....	20
4.2.	Pankreastumoren .....	24
4.3.	Kolorektale Karzinome .....	24
4.4.	Lungenkarzinome .....	25
4.5.	Prostatakarzinom .....	26
4.6.	Gliome bei Erwachsenen .....	27
4.7.	Kindliche Hirntumore .....	28
5.	<b>Diskussion</b> .....	33
6.	<b>Zusammenfassung</b> .....	40
7.	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	42

## 1. Einleitung

Das Salzen von Fleisch, Fisch oder Käseprodukten zur Haltbarmachung stellt wohl eines der ältesten Konservierungsverfahren dar. Durch die wasseranziehende Wirkung von Salz wird dem zu konservierenden Lebensmittel ein großer Teil seines freien Wassers entzogen, wodurch die Lebensbedingungen vieler Mikroorganismen stark eingeschränkt werden. Das Salzen mit Natriumchlorid (Kochsalz) hat eine lange Tradition und wird heute noch bei der Konservierung von Speck oder Schweinebäuchen angewendet. Aus dem Jahre 1787 stammen erste Literaturhinweise auf die bewußte Beimischung von Salpeter zum Kochsalz, um dessen Konservierungsleistung zu steigern.

Gemische aus Kochsalz und Salpetersäure (Nitrat =  $\text{NO}_3^-$ ) bzw. der salpetrigen Säure (Nitrit =  $\text{NO}_2^-$ ), respektive deren Salze, nämlich Kaliumnitrit ( $\text{KNO}_2$ ) und Kaliumnitrat ( $\text{KNO}_3$ ) bzw. Natriumnitrit ( $\text{NaNO}_2$ ) und Natriumnitrat ( $\text{NaNO}_3$ ), werden im allgemeinen Sprachgebrauch als „Pökelsalze“ bezeichnet. Das Verfahren zur Haltbarmachung unter Anwendung solcher Pökelsalze nennt man Pökeln (Wagner 2000).

Noch bis in das 19. Jahrhundert hinein enthielten Pökelsalzgemische Beimengungen von 2-10% Salpetersäure (Nitrat), bis in den 1820iger Jahren Nitrit als der eigentlich wirk-same Pökelfstoff erkannt wurde. In der Folge wurden Pökelsalze mit einem Nitritgehalt von bis zu 5% eingesetzt, was jedoch zu Nitritvergiftungen führte, so daß in den 1920iger Jah-ren ein Gesetz verabschiedet wurde, welches den Gehalt an Natriumnitrit im Pökelsalz auf 0,5-0,6% beschränkte. Nachdem in den 1970iger Jahren die krebserregende Wirkung der n-Nitrosamine, welche im menschlichen Organismus aus zugeführten Nitriten gebildet werden können, erkannt worden war, kam es zu einer weiteren Herabsetzung des Nitrit-gehalts im Pökelsalz auf 0,4-0,5%.

Heute darf nur noch Natriumnitrit in Vermischung mit Kochsalz als sog. „Nitritpökelsalz“ in den Handel gelangen. Auch die Anwendung von Nitratsalzen wurde eingeschränkt. Kaliumnitrit (E 249), Natriumnitrit/„Nitritpökelsalz“ (E 250), Natriumnitrat (E 251) und Natriumnitrat (E 252) werden derzeit als Konservierungs- und Umrötungsmittel im Bereich der Haltbarmachung von Fleisch- und Käseprodukten eingesetzt (s. Tab.1).

Tab.1: Anwendung der Zusatzstoffe Kaliumnitrit (E 249), Natriumnitrit (E 250), Natriumnitrat (E 251) und Kaliumnitrat (E 252) nach RL Nr. 95/2EG und RL Nr. 98/72/EG (Referenz: <a href="http://212.31.69.35/zusatzstoffe/gida/">http://212.31.69.35/zusatzstoffe/gida/</a> )		
Pökelsalz, E-Nummer und chemische Formel	Bereich der derzeitigen Zulassung	Maximal-(Max.) und Restmenge (Rest.)
Kaliumnitrit (E 249) KNO <sub>2</sub>	Konservierungsmittel für: - nicht hitzebehandelte, gepökelte und getrocknete Fleischerzeugnisse - andere gepökelte Fleischerzeugnisse und Fleischerzeugnisse in Dosen - gepökelten Speck	- Max.: 150 mg/kg Rest.: 50 mg/kg - Max.: 150 mg/kg Rest.: 100 mg/kg - Rest.: 175 mg/kg
Natriumnitrit (E 250) NaNO <sub>2</sub>	Konservierungsstoff für: - gekochten Schinken, gekochtes Hackfleisch, Luncheon Meat - Corned Beef - andere gepökelte Fleischerzeugnisse und Fleischerzeugnisse in Dosen, Foie gras, foie gras entier, blocs de foie gras - nicht hitzebehandelte, gepökelte und getrocknete Fleischerzeugnisse - gepökelter Speck	- Max.: 125 mg/kg  - Max.: 50 mg/kg - Max.: 150 mg/kg Rest.: 100 mg/kg  - Max.: 150 mg/kg Rest.: 50 mg/kg - Rest.: 175 mg/kg
Natriumnitrat (E 251) NaNO <sub>3</sub>	Konservierungsstoff für - gekochten Schinken - 17 verschiedene Käsesorten - Foie gras, foie gras entier, blocs de foie gras - eingelegte Heringe und Sprotten - gepökelte Fleischerzeugnisse und Fleischerzeugnisse in Dosen - Hartkäse, Schnittkäse und halbfester Schnittkäse, Käseanalogue auf Milchbasis	- Max.: 500 mg/kg - Rest.: 50 mg/kg - Max.: 50 mg/kg <sup>1)</sup> - Rest.: 200 mg/kg <sup>2)</sup> - Max.: 300 mg/kg Rest.: 250 mg/kg - Max.: 50 mg/kg <sup>1)</sup>
Kaliumnitrat (E 252) KNO <sub>3</sub>	Konservierungs- bzw. Umrötemittel für - gekochten Schinken <sup>3)</sup> - 17 verschiedene Käsesorten <sup>4)</sup> - Foie gras, foie gras entier, blocs de foie gras - eingelegte Heringe und Sprotten - gepökelte Fleischerzeugnisse und Fleischerzeugnisse in Dosen - Hartkäse, Schnittkäse und halbfester Schnittkäse, Käseanalogue auf Milchbasis <sup>3)+4)</sup>	- Max.: 500 mg/kg - Rest.: 50 mg/kg - Max.: 50 mg/kg <sup>1)</sup>  - Rest.: 200 mg/kg <sup>2)</sup> - Max.: 300 mg/kg Rest.: 250 mg/kg - Max.: 50 mg/kg <sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> ausgedrückt in NaNO<sub>3</sub> <sup>2)</sup> ausgedrückt in NaNO<sub>2</sub> <sup>3)</sup> als Umrötemittel zugelassen

<sup>4)</sup> als Konservierungsmittel zugelassen

Es gibt verschiedene Gründe, warum heutzutage Pökelsalze im Lebensmittelbereich eingesetzt werden:

- 1) Konservierung (durch Wasserentzug oder direkte bakterizide Wirkung),
- 2) Erzielung eines besonderen Gefüges (Textur) des behandelten Produkts,
- 3) Erzielung eines angenehmen Geruchs und Geschmacks (Pökelaroma),
- 4) und Erzeugung einer dem rohen Fleisch ähnlichen roten Farbe (Umrötung).

Nitratsalze selbst wirken nicht gegen Mikroben und sind erst in hohen Dosen für den Menschen gefährlich. Die konservierende Wirkung erzielen Nitratpökelsalze deshalb durch eine Senkung des Wasseranteils. Allerdings werden in nitratsalzbehandelten Lebensmitteln durch (mikrobielle) Reduktion Nitrite freigesetzt, die dann durchaus toxische Wirkungen auf Mikroben haben.

Nitritpökelsalze, die ausschließlich der Umfärbung und Haltbarmachung von Fleischwaren vorbehalten sind, haben eine direkt-bakterizide Wirkung, welche durch Kochsalz, Säurezugabe oder Erhitzung noch verstärkt wird (sog. „Perigo-Effekt“). So wird beispielsweise der Erreger der Lebensmittelvergiftung „Botulismus“, nämlich *Clostridium botulinum*, bereits ab Konzentrationen von 100 ppm (parts per million) in seinem Wachstum gehemmt und kann somit kein Botulinumtoxin (ein starkes Nervengift) mehr in gesundheits-schädlicher Menge erzeugen. Außerdem bewirkt Nitrit die Umrötung des Fleischfarbstoffes Myoglobin zum roten und kochbeständigen Nitrosomyoglobin, dem selbst bisher keine kanzerogenen Wirkungen nachgewiesen werden konnten (Mersch-Sundermann 1999). Für den Umrötungseffekt, die Erzeugung des typischen Pökelschmacks und die Erzielung der typischen Textur sind allerdings Nitritkonzentrationen von 50-100 mg/kg Fleisch notwendig. Wird das gepökelte Fleisch nachfolgend erhitzt - also gegrillt oder gebraten - bei Temperaturen von 120°C oder mehr, entstehen kanzerogene Nitrosamine im ppb-Bereich (parts per billion). Dieses Problem führte dazu, daß Nitritpökelsalze in Bratwürsten nicht zugelassen sind. Zusätzlich wird dem Verbraucher vom Grillen oder Braten gepökelter Ware dringend abgeraten.

## 2. Medizinische Bedeutung von Nitrat und Nitrit

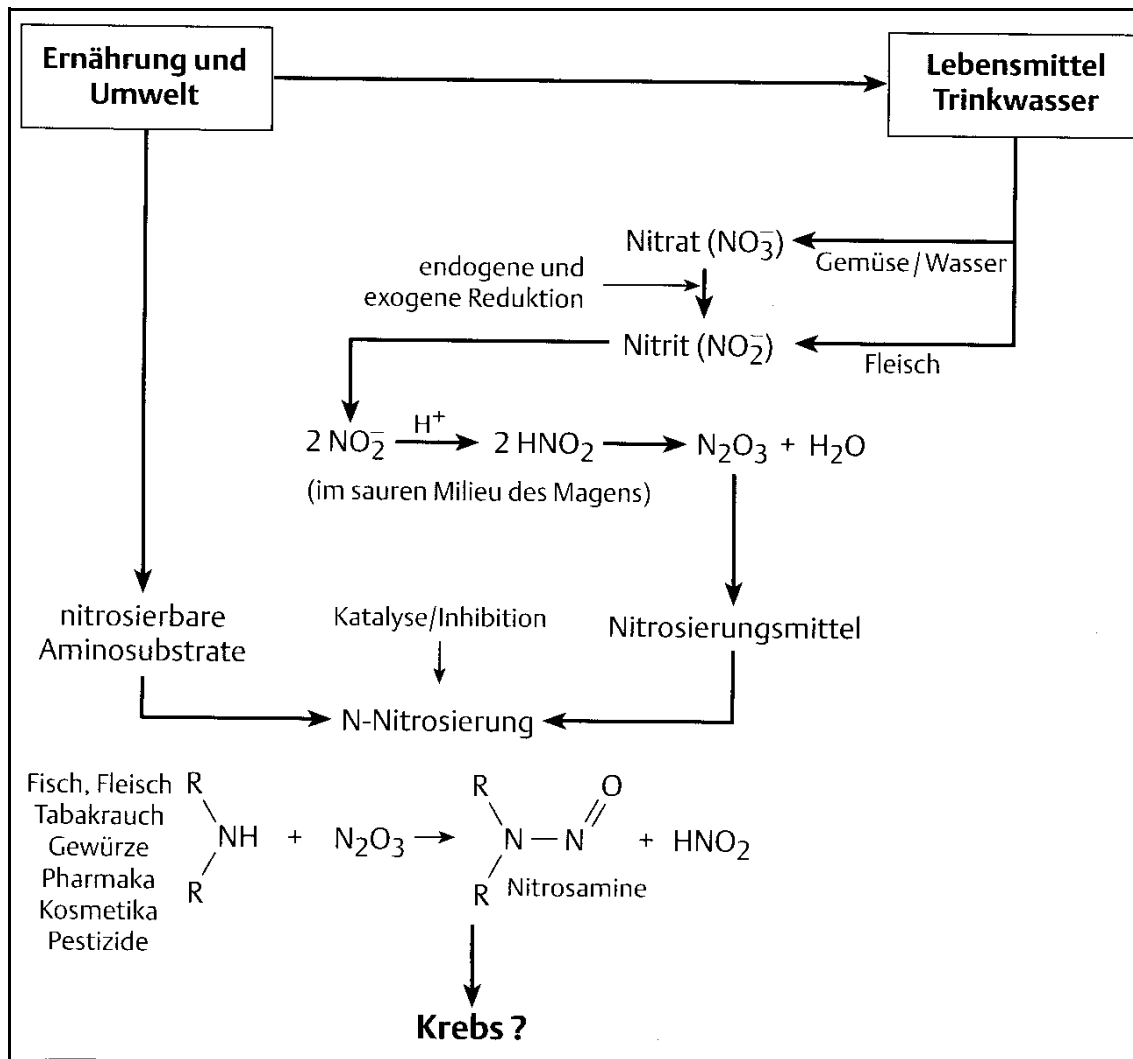
Die primäre Toxizität von Nitrat ( $\text{NO}_3^-$ ) kann als gering eingestuft werden. Die tödliche Dosis liegt beim Menschen in einer Höhe von 200 mg/kg Körpergewicht, was bei einem durchschnittlich großen Erwachsenen dem Konsum einer einmaligen Dosis von 10-15 g Nitrat entspräche. Oral aufgenommenes Nitrat wird im Darm resorbiert und größtenteils unverändert über die Nieren eliminiert. Allerdings wird im Bereich der Mundhöhle und des Magen-/Darmtraktes durch die dort angesiedelte mikrobielle Flora ein Teil des aufgenommenen Nitrats in Nitrit ( $\text{NO}_2^-$ ) umgewandelt. Dieser Prozeß wird als „endogene Nitritbildung“ bezeichnet (Mersch-Sundermann 1999). Tricker et al. (1989) konnten zeigen, daß bei Personen, in deren Speichel eine Nitratbelastung von 16-80 mg/l nachweisbar war, immerhin eine Menge zwischen 2,8-23 mg/l Nitrit vorhanden war. Die Nitritbildung scheint durch eine pathologische Keimbesiedelung (z.B. mit *Helicobacter pylori*) im Bereich des oberen Verdauungstraktes sogar noch erhöht zu werden.

Das (u.a. sekundär im menschlichen Organismus aus Nitrat gebildete) Nitrit stellt das hauptsächliche und direkte Gefährdungspotential für den Menschen dar. Für Nitrit wird eine Letaldosis von 25-50% des Nitrats beschrieben, so daß bereits 1-2 g Nitrit bei einem durchschnittlichen Erwachsenen schwere Vergiftungserscheinungen hervorrufen können. Für die akute Giftigkeit des Nitrits ist seine Fähigkeit verantwortlich, den roten Blutfarbstoff Hämoglobin (Hb) in Methämoglobin (Met-Hb) umzuwandeln, in dem Nitrit das zweiwertige Eisen des Hb in dreiwertiges Eisen oxidiert. Dadurch ist keine Sauerstoffabgabe in das Gewebe mehr möglich und je nach Aufnahmedosis besteht die Gefahr des „inneren Erstickens“, welche sich klinisch in Zyanose („Blausucht“) äußert. Unter physiologischen Bedingungen beträgt der Met-Hb-Anteil im Blut 0,5-2%, jedoch wird ab 20% Met-Hb-Anteil eine Zyanose klinisch relevant, ab 40% treten gefäßerweiternde Effekte ein (Schwindel, Somnolenz, Unwohlsein, Übelkeit) und ab 70-80% Met-Hb-Anteil treten Krämpfe hinzu und es besteht akute Lebensgefahr (Mersch-Sundermann 1999).

Säuglinge sind besonders anfällig für Nitritvergiftungen, da sie über einen hohen Anteil fetalen Hämoglobins (HbF) verfügen, der leichter durch Nitrit in Met-Hb umgewandelt werden kann als das Hb des erwachsenen Menschen. Zudem begünstigt die bei Säuglingen

vorhandene niedrigere Azidität des Magens die Umwandlung von Nitrat in Nitrit. Auch verfügen Säuglinge nur über etwa 1/3 der für die Met-Hb-Rückreduktion notwendigen enzymatischen Ausstattung (NADH Cytochrome b5 Reduktase = Met-Hb-Reduktase) und auch die nitritabfangende Gluthationperoxidase ist in nicht ausreichender Menge vorhanden (Mersch-Sundermann 1999). Besonders gefährdet sind hierbei Kinder im Alter bis zu 6 Monaten, da deren Met-Hb-Reduktase-Spiegel erst nach dieser Zeit auf das Niveau von Erwachsenen ansteigt (Avery 1999). Aufgrund von Beobachtungen von Comley (1945) wurde seit den späten 1940iger Jahren angenommen, daß eine erhöhte kindliche Methämoglobinämie-Rate mit der Nitratbelastung des Trinkwasser korreliert, was in den USA zu einer Festlegung des Trinkwasser-Nitratgrenzwertes auf 10 ppm führte. Dieser Grenzwert erscheint sinnvoll, da beispielsweise Avery (1999) anhand von Erkrankungsfällen US-amerikanischer Säuglinge in 17 Bundesstaaten zeigen konnte, daß sich bereits 2,3% von von ihm untersuchten 214 Methämoglobinämie-Erkrankungen bei Trinkwasser-Nitrat-Konzentrationen von 11-20 ppm ereigneten. Auch in der BRD wird empfohlen, Säuglingsnahrung nicht mit Trinkwasser, welches einen Nitratgehalt von über 10 mg/l aufweist, zuzubereiten (Mersch-Sundermann 1999)..

Neben der akuten Giftigkeit von Pökelsalzen, dem Nitrat bzw. Nitrit beigemischt sind, bestehen weitere Gesundheitsgefährdungen für den Menschen, die sich auf die endogene und exogene Reduktion von Nitrat zu Nitrit bzw. die weitere Umwandlung von Nitrit zu N-Nitrosaminen durch diverse Katalysatoren im menschlichen Organismus zurückführen lassen. Wie Abbildung 1 zeigt, kann aus durch die Nahrung aufgenommenes Nitrit ( $\text{NO}_2^-$ ) im sauren Milieu des Magens  $\text{N}_2\text{O}_3$  erzeugt werden, welches wiederum bei Vorhandensein von Nitrosierungsmitteln oder Katalysatoren (z.B. Bromid, Chlorid, Formaldehyd, Lecithin und anderen ammoniumhaltigen und oberflächenaktiven Substanzen, Phenole, Vitamin B<sub>6</sub>, Thiocyanat oder Zellwänden von Mikroorganismen) in Nitrosamine umgewandelt werden kann. Nach Mersch-Sundermann (1999) sind 90% aller dieser N-Nitrosoverbindungen zumindest im Tierversuch starke Kanzerogene, wobei im Rattenmodell bereits die Einmalgabe von 300 µg ausreicht, um Tumoren zu erzeugen. Für N-Nitrosoverbindungen wie Dimethyl- oder Diethylnitrosamin ist sogar keine Tierart bekannt, bei der durch Gabe von N-Nitrosoverbindungen keine Tumoren induziert werden können.



**Abbildung 1:** Nitrit als Nitrosierungsmittel bei saurem pH-Wert (Mersch-Sundermann (1999)).

Als Optimum zur Umsetzung von Nitrit in  $\text{N}_2\text{O}_3$  als Zwischenschritt zur Bildung von Nitrosaminen gilt ein pH-Bereich von 3-4. Weder das normale, stark saure Magenmilieu noch das neutrale Milieu stellen deshalb optimale Bedingungen dar. In Studien wie jener von Sobala et al. (1991) konnte gezeigt werden, daß bei Patienten mit chronischer atrophischer Gastritis ein signifikant weniger saurer pH-Wert ( $\text{pH} = 3,1$ ) im Magensaft nachgewiesen werden konnte als bei Patienten mit unauffälligem Magen ( $\text{pH} 2,0$ ). Allerdings zeigten schon Personen mit oberflächlicher Gastritis ( $\text{pH} = 2,1$ ) und Refluxösophagitis ( $\text{pH} = 2,4$ ) leicht erhöhte pH-Konzentrationen im Vergleich zu Gesunden. Dies läßt den Schluß zu, daß Personen mit chronischer atrophischer Gastritis bezüglich der Bildung von Nitrosaminen aus mit der Nahrung aufgenommenen Nitriten risikobeladener sind als gesunde

Personen mit stark saurem Magenmilieu. Da sich auf der Basis einer chronisch atrophischen Gastritis Magenkarzinome entwickeln können, ist hier besonderes Augenmerk auf die Nitritbelastung durch Nahrungsmittel zu richten. Im Zusammenhang mit der Entwicklung von Magenkarzinomen wird die direkte Beteiligung des im Bereich der Magenschleimhaut lebenden bakteriellen Erregers *Helicobacter pylori* diskutiert (s. Tab.2).

Tab.2: Beziehungen zwischen <i>Helicobacter pylori</i> -Infektionen und Erkrankungen des oberen Verdauungstraktes (THOMAS 1998)	
Erkrankung	Hinweis
Gastritis	<i>H. pylori</i> -induziert sind 80-90% der Gastritiden, 10% sind bedingt durch Acetylsalicylsäure und andere nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), 3-5% sind autoimmun bedingt. Es liegt eine chronisch-aktive Entzündung der Schleimhaut des Magens von der Kardia bis zum Pylorus vor, die zumeist lebenslang anhält.
Duodenalulkus	Mehr als 90% der Ulkuspatienten sind mit <i>H. pylori</i> infiziert. Bisher ist unklar, warum nur ein kleiner Teil der <i>H. pylori</i> besiedelte Personen ein Duodenalulkus bekommt. Umweltfaktoren könnten eine Rolle spielen.
Magenulkus	Bei 70-80% der Patienten mit Magenulkus läßt sich eine <i>H. pylori</i> -Gastritis nachweisen. Ist beim <i>Ulcus ventriculi</i> der Nachweis von <i>H. pylori</i> negativ, ist die Genese durch NSAR sehr wahrscheinlich.
Dyspepsie	Unter Dyspepsie versteht man episodische oder persistierende Schmerzen oder Unwohlsein im Oberbauch: Symptome, von denen der behandelnde Arzt denkt, daß sie aus dem Gastrointestinaltrakt kommen. Es besteht eine große Unsicherheit in der Bewertung des Zusammenhangs zwischen <i>H. pylori</i> -Infektion und Dyspepsie.
Magenkarzinom	Angenommen wird, daß das Magenkarzinom aus der <i>H. pylori</i> -Gastritis im Sinne einer präkanzerösen Kondition entsteht. Das Risiko einer Adenokarzinomentstehung soll bei <i>H. pylori</i> -Gastritis im Vergleich zu Gesunden um etwa das 5fache erhöht sein. Aber nur 1% aller <i>H. pylori</i> -positiven Personen entwickelt jemals ein Magenkarzinom.
MALT-Lymphom des Magens	<i>H. pylori</i> induziert die Entstehung eines MALT = Mucosa assoziierten lymphatischen tissue (Gewebe-)Lymphoms. Es entsteht gewöhnlich auf dem Boden einer <i>H. pylori</i> -Gastritis. 70% der niedrig-malignen MALT-Lymphome können durch eine <i>H. pylori</i> -Infektsanierung zur kompletten Remission geführt werden.
Riesenfaltengastritis	Die entzündliche Riesenfaltengastritis ist vorwiegend durch eine <i>H. pylori</i> -Infektion bedingt.
Chronische Gastritis im Kindesalter	Die <i>H. pylori</i> -Infektion führt bei Kindern immer zu einer chronischen Gastritis. Makroskopisch manifestiert sich diese als noduläre Gastritis und resultiert aus der Hyperplasie von Lymphfollikeln. Ulzera treten erst ab dem Schulkindalter auf.

*Helicobacter pylori*-Stämme zeichnen sich durch diverse Merkmale aus. Es gibt verschiedene Stämme des Erregers, die wiederum unterschiedliche Virulenz- und Pathogenitätsfaktoren aufweisen (s. Tab.3).

Tab.3: Virulenz- und Pathogenitätsfaktoren von <i>H. pylori</i> (Thomas 1998)	
Faktoren	Hinweis
VagA	VagA = vakuolisierendes Zytotoxin. Es handelt sich um ein von <i>H. pylori</i> gebildetes Protein, das zunächst als 140 kDa großes Vorläuferprotein von <i>H. pylori</i> synthetisiert und nach Abspaltung von Signalsequenzen als 95 kDa-Fragment aus dem Bakterium transportiert wird. Das native Toxin bildet sich außerhalb des Bakteriums und führt nach Eindringen in die Zellen der Magenschleimhaut zu einer Vakuolisierung des Zytoplasmas. Patienten mit einem VagA-positiven <i>H. pylori</i> -Stamm haben häufiger ein Ulkus als diejenigen mit VagA-negativem.
CagA	CagA = Zytokin assoziiertes Protein. Dieses 120 kDa großes Protein korreliert mit der Expression von VagA. Das CagA ist ein Virulenzmarker, denn <i>H. pylori</i> -Stämme, die das 120 kDa große Protein exprimieren, sind virulenter als diejenigen, die es nicht bilden. Abgegrenzt werden die virulenten Typ-I-Stämme, die CagA bilden, von den Typ II-Stämmen, die kein CagA produzieren. CagA-positive <i>H. pylori</i> -Stämme bevorzugen die Besiedelung der Epithelzelloberfläche, CagA-negative die Mucinschicht. Personen, die mit CagA-negativen Stämmen besiedelt sind, scheinen keine klinischen Befunde zu haben, während Patienten mit CagA-positiven Stämmen ein Ulkus oder Magenkarzinom ausbilden können.
Urease	Die Urease ist ein 550 kDa großes, multimeres Enzym, das von <i>H. pylori</i> in großer Menge gebildet wird. Urease katalysiert die Umsetzung von Harnstoff in Kohlendioxid und Ammoniumionen. Letztere führen aufgrund ihrer alkalisierenden Wirkung zur Neutralisierung der Magensäure in der nahen Umgebung des Bakteriums. Die Ureasewirkung soll außerdem die Abtötung von <i>H. pylori</i> durch Granulozyten hemmen, und die Ammoniumionen können durch Schädigung der Epithelzellen die Entstehung einer Gastritis fördern.
FlaA, FlaB, FlaE	FlaA und FlaB sind Geißelproteine. Beide sind für die Beweglichkeit des Bakteriums notwendig. FlaA ist das Hauptprotein. FlaE, ein 87 kDa großes Protein des Hakenbereichs, ist ebenfalls in die Bewegung des Bakteriums involviert. Mutanten, die kein FlaE synthetisieren, sind unbeweglich.

Am intensivsten wird derzeit die Bedeutung von vagA-/cagA-positiven *Helicobacter pylori*-Stämmen untersucht, da nur bei solchen Stämmen eine direkte Korrelation zwischen bakterieller Besiedelung und Entwicklung von Magenulzera bzw. -karzinomen besteht. Dies jedoch bedingt nicht alleine die Gefährlichkeit des Keims im Hinblick auf die genannten Erkrankungen.

Im Rahmen dieses Gutachtens spielt vielmehr der Umstand eine entscheidende Rolle, daß *Helicobacter pylori* (neben *Campylobacter jejuni* und *Neisseria cinerea*) nicht nur im

Speichel, Magensaft oder Stuhl nachgewiesen werden können, sondern daß diese Keime zudem in der Lage ist, im menschlichen Organismus durch katalytische Vorgänge aus Nitriten die krebserzeugenden Nitrosamine zu erzeugen. Dabei ist zu bedenken, daß in Studien wie jener von Ziebarth et al. (1997) gezeigt werden konnte, daß *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni* und *Neisseria cinerea* fähig sind, auch aus handelsüblichen Medikamenten wie 4-(Methylamino)antipyrin, Diclofenac, Metamizol, Piperazine, Etambutol, Phenmetrazin oder N-Methylanilin N-Nitrosamine herzustellen und zwar bereits bei einem pH von 7,2. Somit entfällt die oben bereits angerissene Notwendigkeit eines wenig sauren Magenmilieus im Rahmen der Nitrosaminbildung.

Überträgt man diese Erkenntnisse auf den Lebensmittelbereich, wäre zwanglos vorstellbar, daß der Konsum von nitrithaltigem Pökelfleisch bereits im Speichel - zumindest aber im Magen und im Dünndarmbereich - zur bakteriell induzierten Freisetzung von N-Nitrosaminen führt, welche wiederum als Promotoren für die Entstehung von Krebs wirken könnten. Als primäre Angriffsziele der Nitrosamine wären zunächst die direkt angrenzenden Organstrukturen des Gastrointestinaltrakts denkbar, weiterhin aber auch andere Organe, zu denen Nitrosamine über die Blutbahn transportiert werden und wo sie (z.B. aufgrund hoher Empfindlichkeit gegen chemische Noxen oder aufgrund schnellen Zellumschlags im Rahmen der Darmepithelerneuerung oder im Zeitraum intensiven kindlichen Wachstums) ihre krebserzeugende Wirkung ebenfalls entfalten könnten.

Bestätigt wird diese Sichtweise durch Studien wie jener von Shiotani et al. (1999), die im Magensaft von 70 *Helicobacter pylori*-positiven Patienten eine signifikant ( $p < 0,01$ ) höhere Nitritkonzentration nachweisen konnten ( $57,7 \pm 12,3 \mu\text{M}$ ) als bei 43 *Helicobacter pylori*-negativen Vergleichspersonen ( $25,9 \pm 6,4 \mu\text{M}$ ). Bei einer Auswertung von 36 *Helicobacter pylori*-Trägern, die antibiotisch therapiert worden waren, sank nachfolgend auch die Nitritkonzentration signifikant ( $< 0,05$ ) von  $41,1 \pm 8,2 \mu\text{M}$  auf  $17,0 \pm 5,7 \mu\text{M}$  ab.

### 3. Verzehrsgewohnheiten in der Bundesrepublik Deutschland unter Berücksichtigung des Karzinomrisikos

Die Menge von krebserzeugen Nitrosaminen hängt von der Nitrataufnahme (und der endogenen Nitratumwandlung in Nitrit) bzw. der direkten Nitritzufuhr ab. Die Nitratbelastung erfolgt primär über das Trinkwasser und pflanzliche Nahrungsmittel, wobei sich überwiegend vegetarisch ernärende Personen, die ihre Produkte aus landwirtschaftlich intensiv genutzten Regionen beziehen, einem besonderen Risiko aussetzen. Die Nitritbelastung hingegen ist nur zu einem kleinen Teil auf die Wasser- und pflanzliche Lebensmittelzufuhr zurückzuführen. Vielmehr spielt hier die endogene, im Organismus stattfindende, Belastung durch mikrobielle Nitratumwandlung in Nitrit eine wesentliche Rolle, wobei die Situation durch den Verzehr gepökelter Fleischprodukte verschärft wird (Mersch-Sundermann 1999). Der jährliche Pro-Kopf-Verbrauch an Fleisch in der BRD hatte ab dem Jahre 1967 bis zum Beginn der 1990iger Jahre stark zugenommen, ist aber seit dieser Zeit u.a. wegen diverser Lebensmittelskandale rückläufig (s. Abb.2).

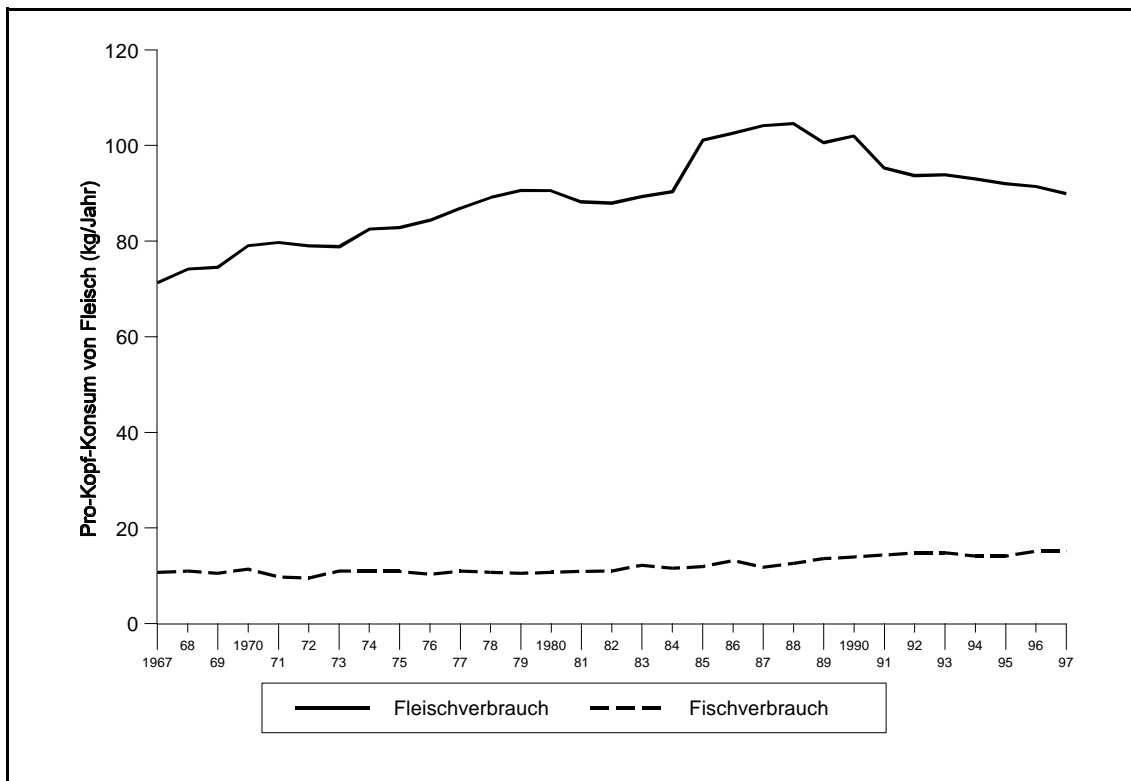
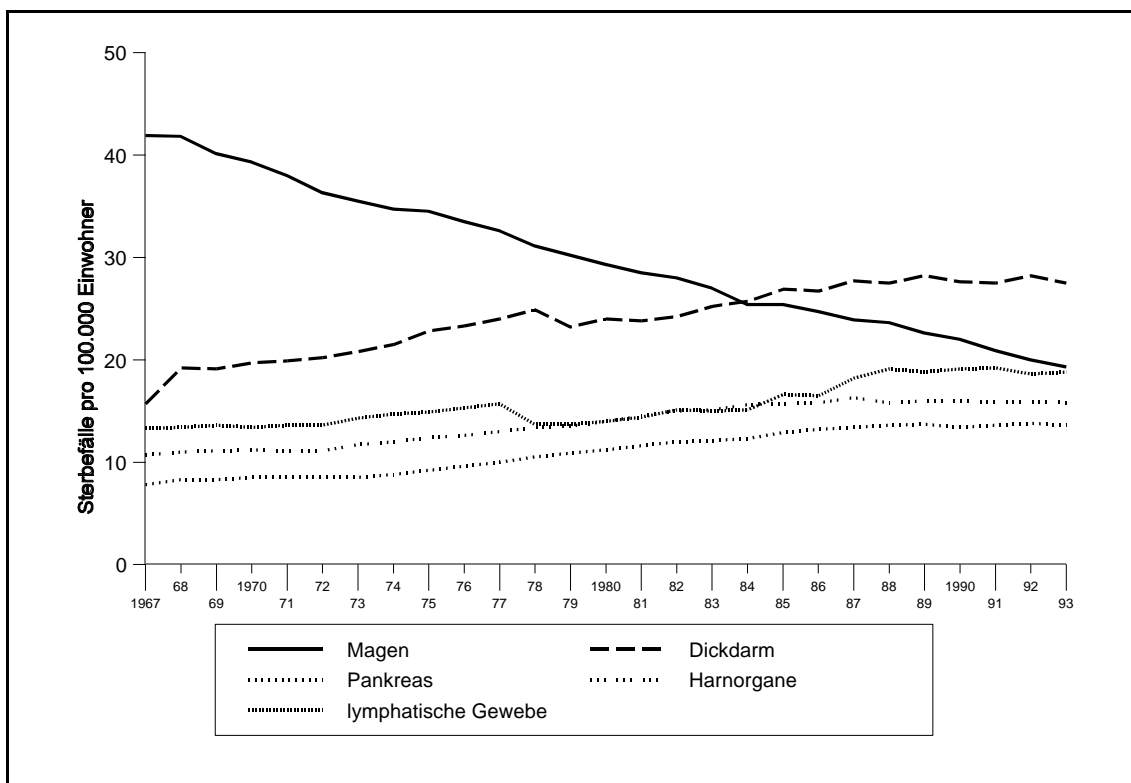


Abbildung 2: Pro-Kopf-Verbrauch von Fleisch in der BRD (1967-1997) nach Angaben des Statistischen Jahrbuches

Der seit Mitte der 1990er Jahre leicht ansteigende Pro-Kopf-Verbrauch von Fisch (ca. 8% im Jahre 1997 im Vergleich zu Verbrauchszahlen des Jahres 1990) kompensierte den Rückgang beim Fleischkonsum kaum. Seit langem findet zusätzlich eine Veränderung der Konsumgewohnheiten im Bereich der pflanzlichen Lebensmitteln statt (s. Tab. 4), welche sich durch einen beständig steigenden Pro-Kopf-Verbrauch an Gemüse, Getreide, Schalen- und Zitrusfrüchten auszeichnete, während der Trockenobstkonsum mit kleinen Schwankungen konstant und der Kartoffelkonsum eher rückläufig ist.

Tab.4: Verbrauch an den pflanzlichen Nahrungsmitteln [kg] in der BRD in kg pro Einwohner und Jahr (Statistisches Jahrbuch)							
Jahr	Zitrusfrüchte	Schalenfrüchte	Trockenobst	Frischobst	Gemüse	Kartoffeln	Getreide
1967	19,2	2,0	1,2	91,0	58,7	111,0	69,6
1968	19,2	2,1	1,2	94,1	59,4	114,0	68,5
1969	21,0	2,2	1,2	95,1	59,9	104,0	67,1
1970	21,5	2,1	1,2	93,0	63,8	102,0	66,0
1971	22,1	2,3	1,3	96,1	63,4	101,0	65,2
1972	25,4	2,3	1,3	84,9	66,6	94,0	66,5
1973	23,5	2,3	1,0	93,2	69,7	92,0	66,3
1974	22,0	2,1	1,1	79,6	66,7	92,0	66,8
1975	23,3	2,7	1,1	87,8	69,5	87,0	66,9
1976	22,7	2,6	1,2	88,3	70,4	83,1	66,0
1977	31,1	2,8	1,1	76,1	72,4	86,0	68,0
1978	28,6	2,9	1,1	93,3	76,6	91,4	68,7
1979	33,3	2,9	1,1	88,8	73,4	86,0	68,7
1980	28,2	2,8	1,2	84,0	64,2	80,5	67,8
1981	27,5	2,8	1,0	64,3	68,8	74,1	69,4
1982	27,0	3,2	1,2	94,2	69,0	73,8	72,5
1983	29,1	2,9	1,2	74,3	67,7	70,1	73,5
1984	26,3	3,0	1,4	85,0	72,5	72,6	74,0
1985	29,5	3,3	1,3	77,7	75,1	77,7	74,3
1986	34,8	3,6	1,5	94,4	77,4	72,3	73,8
1987	33,3	3,5	1,4	81,4	76,9	71,5	75,1
1988	34,2	3,7	1,5	102,6	82,6	72,6	74,6
1989	35,0	3,7	1,5	89,3	82,3	71,5	74,1
1990	35,6	3,8	1,2	88,7	81,0	75,0	72,9
1991	36,0	3,5	1,4	80,2	83,0	74,0	70,2
1992	34,5	3,7	1,3	117,4	82,3	73,3	70,7
1993	-	3,6	1,4	91,5	79,4	73,3	71,2

Wie bereits oben dargelegt, sind Nitrite über Nitrosaminbildung in der Lage, Krebserkrankungen zu verursachen. Der Blick auf die epidemiologische Entwicklung in der BRD zeigt, daß Sterbefälle an Magenkarzinomen (u.a. aufgrund der verbesserten Diagnostik im Bereich der Sonographie, Endoskopie und des Helicobacter pylori-Nachweises und nachfolgend rechtzeitiger operativer oder medikamentöser Intervention) seit den 1970iger Jahren ständig rückläufig sind. Allerdings steht ebenfalls fest, daß andere Tumoren des Verdauungstraktes an Bedeutung zunehmen - insbesondere sind hier Dickdarm- und Pankreaskarzinome bzw. Tumore der Harnorgane zu nennen. Auch Tumoren der lymphatischen Gewebe (z.B. Leukämien) nehmen an Häufigkeit zu (s. Abb.3).



**Abbildung 3:** Sterbefälle pro 100.000 Einwohner in der BRD für die Jahre 1967-1993 bei Magen-, Dickdarm-, Pankreaskarzinomen und Karzinome der Harnorgane und lymphatischen Gewebe (Statistisches Jahrbuch)

Im Jahre 1997 betrug der Pro-Kopf-Verbrauch an Fleisch in der Bundesrepublik Deutschland 89,9 kg jährlich (Statistisches Jahrbuch 1999). Nach Angaben der Bundesanstalt für Fleischforschung (2000) wird etwa 50% des in der Bundesrepublik verzehrten Fleisches in Form von Fleischerzeugnissen angeboten, was einem jährlichen Pro-Kopf-Verbrauch von

45 kg entsprechen würde. 90% dieser Fleischprodukte wird herstellerseitig Nitrit zugesetzt, so daß von einem jährlichen Pro-Kopf-Konsum von etwa 40 kg nitritgepökeltem Fleischprodukten in der BRD ausgegangen werden muß. Da die Verzehrzahlen pro Kopf sinnvollerweise auf Erwachsene bezogen werden sollten und die Bevölkerung der BRD insgesamt 81,817 Mio. Personen beträgt (Stand: 1995 nach dem Gesundheitsbericht für Deutschland 1999), sollte man den jährlichen Konsum an nitritgepökelten Fleischprodukten realistischerweise auf jene 68.569.000 Personen hochrechnen, die 15 Jahre oder älter sind. Demzufolge dürften in der BRD pro Jahr schätzungsweise 2,74 Mio. Tonnen umgerötete bzw. nitrihaltige Fleischprodukte verzehrt werden. Da durchschnittlich 18-25 g Nitritpökelsalz pro kg Fleisch bei der Umrötung eingesetzt werden müssen, bedeutet dies einen geschätzten Verbrauch von jährlich etwa 68.500 Tonnen Nitritpökelsalzen in der BRD. Da nach den geltenden Bestimmungen der Anteil von Nitrit in Nitritpökelsalzen maximal 0,5% betragen darf, resultiert hieraus eine zusätzliche Nitritbelastung der Bevölkerung durch den Verzehr von gepökelten Fleischwaren von jährlich etwa 342.500 kg. Diese zusätzliche Nitritbelastung der Bevölkerung stellt ein potentiellies Karzinomrisiko für die Bevölkerung dar.

Im nachfolgenden Kapitel wird deshalb der These nachgegangen, ob es epidemiologische bzw. klinische Hinweise darauf gibt, daß der Konsum von gepökeltem Fleisch eine Erhöhung der Krebswahrscheinlichkeit bewirkt.

#### **4. Krebserzeugende Wirkung von gepökelten Fleisch- und Wurstwaren in klinischen und epidemiologischen Studien**

Aus medizinisch-wissenschaftlichen Fachdatenbanken (z.B. Medline) wurden jene Studien extrahiert, die sich u.a. im Rahmen von Fall-Kontroll-Studien mit der Risikoabschätzung des Konsums gepökelter Fleischwaren im Hinblick auf die Karzinomentwicklung befaßten.

Insgesamt wurden 19 Studien extrahiert, kopiert und analysiert. Dabei handelte es sich in der Mehrzahl der Fälle um US-amerikanische Studien (n=8) bzw. um Berichte aus Kanada (n=2). Europäische Untersuchungen aus Spanien (n=2), den Niederlanden (n=1), Frankreich (n=1), Italien (n=1) und Finland (n=1) lagen ebenfalls vor und wurden durch Studien aus Fernost, nämlich China (n=2) und Thailand (n=1) ergänzt (s. Tab.5a/b).

Die meisten Studien waren Fall-Kontrollstudien, die in der Regel von Nationalen oder Internationalen Krebsgesellschaften gesponsort worden waren, was für die Güte und hohe Qualität der Studien spricht.

Tab.5a: Aufstellung der analysierten Studien nach Karzinomart, Publikationsland und Sponsorship		
Autor(en) und Jahr	Land	Institution* und Sponsor
Ösophagus- und Magenkarzinom		
Lu und Quin (1987)	China	Department of Epidemiology, Henan Tumor Institute, Zhengzhou, Henan Province. Sponsor: keine Angaben
Risch et al. (1985)	Kanada	NCIC Epidemiology Unit, University of Toronto. Sponsor: National Cancer Institute of Canada
Buatti et al. (1990)	Italien	Unità di Epidemiologica, Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Florence. Consiglio Nazionale delle Ricerche, Applied Project „Oncologia“, US National Cancer Institute, Istituto Oncologica Romagnolo, Regione Toscana, Regione Emilia-Romagna, Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori Rome
Sanchez-Diez et al. (1992)	Spanien	Areaa of Preventive Medicine and Public Health, Department of Medicine, University of Obviedo Sponsor: keine Angaben
Gonzalez et al. (1994)	Spanien	Institute for Epidemiology and Clinical Research. Mataro. Sponsor: Health Research Found (FIS) of the Spanish Ministry of Health, International Agency for Research on Cancer
Pankreaskarzinom		
Ji et al. (1995)	China	National Cancer Institute Rockville/USA und Shanghai Cancer Institute. Sponsor: keine Angaben
Kolorektale Karzinome		
Lohsonnthorn und Danvivat (1995)	Thailand	Department of Preventive and Social Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok Sponsor: keine Angaben im Abstract
Kneckt et al. (1999)	Finland	National Public Health Institute, Helsinki Sponsor: Swedish Cancer Society
Gliome bei Erwachsenen		
Schwarzbaum et al. (1999)	USA	Ohio State University, Comprehensive Cancer Center Columbus. Sponsor: National Institute of Stroke and Neurological Disease, National Cancer Institute

\* Institution des Erstautors

Tab.5b: Aufstellung der analysierten Studien nach Karzinomart, Publikationsland und Sponsorship		
Autor(en) und Jahr	Land	Institution* und Sponsor
Lungenkarzinom		
Goodman et al. (1992)	USA	Cancer Research Center Hawaii Sponsor: National Cancer Institute, Department of Health and Human Services
Prostatakarzinom		
Schuurmann et al. (1999)	Niederlande	Department of Epidemiology of Maastricht University Sponsor: Dutch Cancer Society
kindliche Hirntumoren		
Grufferman et al. (1982)	USA	Department of Pediatrics, Duke University Medical Center. Sponsor: Public Health Service, National Cancer Institute
Preston-Martin et al. (1982)	USA	Department of Family and Preventive Medicine, University of Southern California School of Medicine Sponsor: National Cancer Institute
Kuijten et al. (1990)	USA	University of Uetrecht, University of Pennsylvania Sponsor: American Cancer Society, Stichting de Drie Lichten, International Society of Pediatric Oncology
Bunin et al. (1993)	USA	Division of Oncology, Children's Hospital of Philadelphia Sponsor: US National Institutes of Health, Japan National Committee of the International Union against Cancer, Olympus Optical Company, International Agency for Research on Cancer, World Health Organisation
Bunin et al. (1994)	USA	Division of Oncology, Children's Hospital of Philadelphia Sponsor: US National Institutes of Health, Japan National Committee of the International Union against Cancer, Olympus Optical Company, International Agency for Research on Cancer, World Health Organisation
Preston-Martin et al. (1996)	USA	Department of Family and Preventive Medicine, University of Southern California School of Medicine Sponsor: National Cancer Institute, Cancer Research Foundation of America
Howe et al. (1989)	Kanada	University of Toronto, Epidemiology Unit. Sponsor: National Cancer Institute of Canada
Cordier et al. (1994)	Frankreich	INSERM, France Sponsor: French Ligue National contre le Cancer

\* Institution des Erstautors

Die Tabellen 6-8 zeigen im Überblick die Kernaussagen der jeweiligen (Fall-Kontroll-) Studien, jeweils gegliedert nach Art des untersuchten Karzinomrisikos.

Aus den publizierten Studien ist eine z.T. deutliche Risikoanhebung für Tumoren zu erkennen. Besonders betroffen scheinen Personen mit bereits anderweitigen Risikofaktoren (Rauchen). Ebenso ist daß Magenkarzinomrisiko bei gesteigertem Konsum von gepökelten Fleischwaren erheblich erhöht. Kindliche Gehirntumoren scheinen dann gehäuft vorzuliegen, wenn die Mutter in der Schwangerschaft gepökelte Fleischwaren in größerer Menge konsumiert.

Tab.6: Chronologische Aufstellung von Studien, die einen positiven Zusammenhang zwischen dem Konsum gepökelter gepökelte Lebensmittel und gastro-intestinalen Karzinomrisiko zeigen	
Autor(en) und Jahr	Studienresultat
<b>Ösophagus- und Magenkarzinom</b>	
Lu und Quin (1987)	Die Menge verkauften Pökelsalzes pro Kopf und Jahr ist positiv verknüpft mit steigender Mortalität an <u>Ösophagus-</u> und <u>Magenkarzinom</u>
Risch et al. (1985)	Nitritaufnahme (1 mg /d) erhöht das <u>Magenkarzinomrisiko</u> um das <b>2,61fache</b>
Buatti et al. (1990)	Anstieg des <u>Magenkarzinomrisikos</u> mit zunehmender Nitritzufuhr bis auf das <b>1,9fache</b>
Sanchez-Diez et al. (1992)	Erhöhtes <u>Magenkarzinomrisiko</u> bei ein- bis zweimal wöchentlichem Konsum ( <b>2,35fach</b> ) bzw. bei täglichem Konsum ( <b>3,34fach</b> ) von gepökelten, luftgetrockneten Wurstwaren im Vergleich zu Nicht-Konsumenten
Gonzalez et al. (1994)	Erhöhung des <u>Magenkarzinomrisikos</u> bei hoher Nitrosaminaufnahme auf das <b>2,09fache</b>
<b>Pankreaskarzinom</b>	
Ji et al. (1995)	Erhöhtes Erkrankungsrisiko für <u>Pankreaskarzinom</u> bei mäßigem bzw. bei häufigem Konsum gepökelten Fleisches (bis <b>1,4fach</b> für Männer und bis <b>2,14fach</b> für Frauen)
<b>Kolorektale Karzinome</b>	
Lohsonnthorn und Danvivat (1995)	Erhöhtes Erkrankungsrisiko für <u>kolorektale Karzinome</u> um das bis zu <b>8,82fache</b>
Kneckt et al. (1999)	Gesteigerte N-Nitrosodimethylamin-Aufnahme führt zu einer statistisch nicht signifikanten Erhöhung des Duodenalkarzinomrisikos bis um das <b>2,12fache</b>

Tab.7: Chronologische Aufstellung von Studien, die einen positiven Zusammenhang zwischen dem Konsum gepökelter gepökelte Lebensmittel und verschiedenen Karzinomen zeigen	
Autor(en) und Jahr	Studienresultat
Gliome bei Erwachsenen	
Schwarzbaum et al. (1999)	Erhöhtes Risiko bei Erwachsenen für <u>Gehirntumor (Gliom)</u> bei Konsum gepökelter Nahrungsmittel (Hot Dogs, Schinken, Würstchen) um das <b>1,2-2,3</b> fache (eingeschränkte Aussagekraft wegen geringer Fallzahlen)
Lungenkarzinom	
Goodman et al. (1992)	massive Zunahme des <u>Lungenkarzinomrisikos</u> bei Rauchern bei zusätzlichem hohem Konsum von gepökelten Wurstwaren selbst bei hoher Anzahl von pack-years (über 70 pack-years: 3,6fach erhöht bei niedrigem Konsum, <b>11,8</b> fach erhöht bei hohem Konsum von gepökelten Wurstwaren).
Prostatakarzinom	
Schuurmann et al. (1999)	Erhöhtes <u>Prostatakarzinomrisiko</u> bei Konsum von gepökelten Fleischwaren auf das bis zu <b>1,37</b> fache

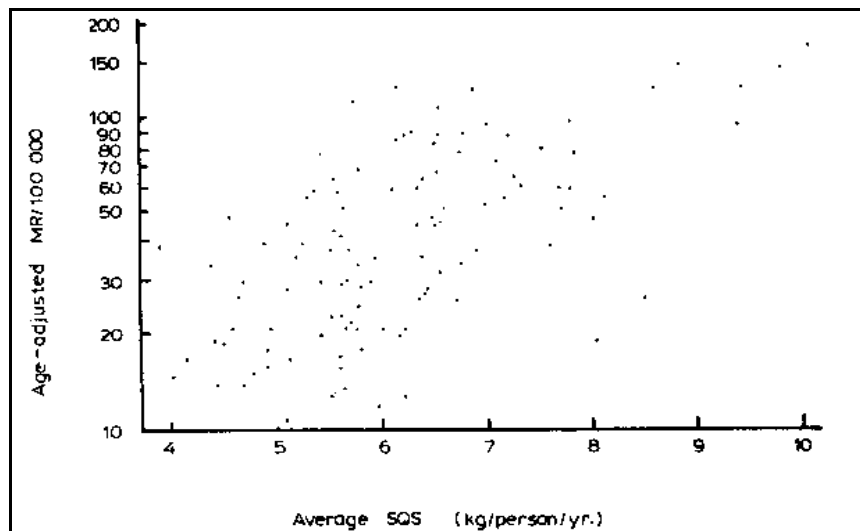
Tab.8: Chronologische Aufstellung von Studien, die einen positiven Zusammenhang zwischen dem Konsum gepökelter gepökelte Lebensmittel und dem Risiko, kindliche Hirntumoren zu entwickeln, aufzeigen	
Autor(en) und Jahr	Studienresultat
Studien aus den USA	
	<u>Konsum gepökelter Fleischwaren durch Kinder</u>
Grufferman et al. (1982)	Teilweise leichte Erhöhung des Erkrankungsrisikos an kindlichen Hirntumoren bis zum <b>1,5</b> fachen, jedoch ohne statistische Signifikanz.
	<u>Konsum gepökelter Fleischwaren während der Schwangerschaft</u>
Preston-Martin et al. (1982)	Erhöhung des Erkrankungsrisikos an <u>kindlichen Hirntumoren</u> um das <b>2,3</b> fache bei Frauen, die gepökelte Produkte in der Schwangerschaft verzehrten, im Vergleich zu Frauen, die keine nitrit-gepökelten Produkte verzehrten.
Kuijten et al. (1990)	Nicht signifikante, aber tendenzielle ( $p < 0,10$ ) Erhöhung des Erkrankungsrisikos für <u>kindliche Hirntumoren</u> bei mütterlichem Konsum von gepökeltem Fleisch während der Schwangerschaft um den Faktor <b>1,9</b> .
Bunin et al. (1993)	Erhöhung des Erkrankungsrisikos des Nachwuchses an <u>primitiven neuroektodermalen Tumoren</u> bei Müttern, die während der Schwangerschaft gehäuft gebratenen Speck konsumierten ( <b>1,71</b> fach)
Bunin et al. (1994)	Erhöhung des Erkrankungsrisikos an <u>Astrozytomen</u> des Nachwuchses von Müttern, die während der Schwangerschaft gepökeltes Fleisch konsumierten ( <b>2,3</b> fach)
Preston-Martin et al. (1996)	Erhöhung des Erkrankungsrisikos an <u>kindlichen Hirntumoren</u> um das <b>1,9</b> fache bei Frauen, die gepökelte Produkte in der Schwangerschaft verzehrten, im Vergleich zu Frauen, die keine nitrit-gepökelten Produkte verzehrten.
Studien aus Kanada	
Howe et al. (1989)	Leichte ( <b>1,13</b> fache), aber nicht signifikante, Erhöhung des Erkrankungsrisikos an <u>kindlichen Hirntumoren</u> bei Verzehr von gepökeltem Fleisch mehr als einmal wöchentlich durch Mutter während der Schwangerschaft
Studien aus Frankreich	
Cordier et al. (1994)	Keine signifikante Risikoveränderung für kindliche Hirntumoren durch mütterlichen Konsum von gepökelten Fleischwaren während der Schwangerschaft ( <b>0,9</b> fach)

Die nachfolgenden Kapitel gewähren einen Einblick in die Einzelresultate der berichteten Studien.

#### 4.1. Magenkarzinom

In einer Studie der John Hopkins University School of Hygiene and Public Health wurde auf der Basis von 565 Patienten, die aus den kanadischen Regionen Neufundland, Toronto und Manitoba stammten und in der Zeit von 1979-1982 neu an Magenkrebs erkrankt waren, versucht, eine Risikoabschätzung hinsichtlich des Konsums von gepökelten Nahrungsmitteln vorzunehmen. Die Autoren (Risch et al. 1985) fanden für den Risikofaktor Nitrit bei einer täglichen Aufnahme von 1 mg eine signifikante Erhöhung des Magenkarzinomrisikos um das 2,61fache.

Epidemiologische Untersuchungen des Department of Epidemiology des Tumor Instituts von Zhengzhou in der chinesischen Provinz Henan deuten auf eine Gefährdung durch den Verzehr gepökelter Lebensmittel hin. Lu und Qin (1987) setzten die Menge an verkauftem Pökelsalz pro Kopf der Bevölkerung in der Provinz Henan (70 Mio. Einwohner) mit den dortigen Sterbe(Mortalitäts-)raten verschiedener Karzinomarten für die Jahre 1964-1966 und 1974-1976 in Beziehung. Die Autoren verglichen 41 Verwaltungsbezirke mit hoher Tumorzinzidenz und 36 Verwaltungsbezirke mit niedriger Tumorzinzidenz. Sie fanden heraus, daß die Menge pro Kopf verkauften Pökelsalzes in Gebieten mit hoher Tumorzinzidenz mit 7,65 kg pro Kopf und Jahr erheblich höher lag als in Gebieten mit niedriger Tumorzinzidenz (5,83 kg pro Kopf und Jahr). Bezüglich Leber-, Lungen- und Zervixkarzinomen bzw. Leukämien ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen der Menge pro Kopf verkauften Pökelsalzes, jedoch war für das Ösophaguskarzinom eine positive und signifikante Korrelation nachweisbar (s. Abb.4).



**Abbildung 4:** Korrelation der durchschnittlichen Jahresmengen verkauften Pökelsalzes pro Kopf der Bevölkerung [average SQS kg/person/yr.] und der alterskorrigierten Mortalitätsrate pro 100.000 Einwohner [age-adjusted MR/100.000] an Ösophaguskarzinomen in der chinesischen Provinz Henan für die Jahre 1964-1966 und 1974-1976 (Lu und Qin 1987).

Mit steigendem jährlichen pro-Kopf-Verkauf von Pökelsalzen stieg sowohl bei Männern ( $r = 0,6097$ ) als auch bei Frauen ( $r = 0,4674$ ) die Häufigkeit von Ösophaguskarzinomen an. Gleichsinniges zeigte sich für das Magenkarzinom (Männer:  $r = 0,6288$ ; Frauen:  $r = 0,5426$ ).

Auch in Europa finden sich in diversen Studien epidemiologische Hinweise darauf, daß der Genuß gepökelter Fleischwaren Karzinome des Magens erzeugen kann.

So untersuchten Sanchez-Diez et al. (1992) in der spanischen Provinz Leon (Nordwest-Spanien) 109 Patienten mit Magenkarzinom und verglichen deren Ernährungsverhalten mit jenem von 123 Kontrollpersonen. Als Zielparame-ter galt u.a. der ein- bis zweimal wöchentliche oder sogar tägliche Konsum von selbstgemachten, gepökelten und luftgetrockneten Wurstwaren. Es zeigte sich, daß Personen, die solche Wurstwaren ein- bis zweimal wöchentlich konsumierten, im Vergleich zu Personen, die keine solchen Wurstwaren aßen, ein 2,42fach höheres Magenkarzinomrisiko aufwiesen. Wurden solche Wurst-

waren täglich konsumiert, stieg das Erkrankungsrisiko im Vergleich zu Nicht-Konsumenten sogar auf das 3,34fache an.

In einer weiteren spanischen Studie (Gonzalez al. 1994), die in den Provinzen Zaragoza (Aragon), Soria (Castilen), Lugo (Galicien) und den Städten Barcelona und La Coruna durchgeführt worden war und die eine Untersuchungsgruppe von 354 Magenkarzinompatienten mit einer alters-, geschlechts- und wohnortgematchten Kontrollgruppe verglich, zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied der täglichen Nitritzufuhr zwischen beiden Vergleichsgruppen. Überraschenderweise lag die tägliche Nitratzufuhr bei den Magenkarzinompatienten signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe. Lediglich die Zufuhr von Nitrosaminen war bei den Magenkarzinompatienten signifikant um 10% höher als bei gesunden Kontrollpersonen (s. Tab.9).

Tab.9: Tägliche Zufuhr von Nitrit (mg), Nitrat (mg) und Nitrosaminen (ng) bei Magenkarzinompatienten und Kontrollpersonen in der Studie von Gonzalez et al. (1994)									
Karzinogen	tägliche Zufuhr des Karzinogens in der jeweiligen Gruppe								p-Wert
	Karzinomkollektiv				Kontrollgruppe				
	̄	Med.	25. P.	75. P.	̄	Med.	25. P.	75. P.	
Nitrite	2	1,8	1,4	2,5	1,9	1,8	1,3	2,4	0,23
Nitrate	156,7	130,0	71,8	202,3	175,0	146,4	83,6	234,9	< 0,01
Nitrosamine	0,20	0,18	0,13	0,26	0,18	0,16	0,11	0,23	< 0,01

̄ = Mittelwert; Med. = Median, 25./75. P. = 25igste bzw. 75igste Perzentile

Gonzalez et al. (1994) berechneten zusätzlich noch das relative Risiko für die Magenkarzinomentwicklung bei erhöhter Nitrosaminaufnahme, wobei sie als Vergleichsmaß das relative Risiko bei jenen Personen mit der niedrigsten Aufnahme zu 1,0 setzten. Sie konnten zeigen, daß das relative Erkrankungsrisiko bei jenen 25% der beobachteten Personen, die die höchste Aufnahme von Nitrosaminen hatte, signifikant ( $p = 0,007$ ) auf das 2,09fache angestiegen war.

Auch eine Fallkontrollstudie der Abteilung für Epidemiologie des Zentrums für präventive Onkologie der Universität Florenz (Buatti et al. 1990) wies einen Anstieg des Magenkarzinomrisikos mit steigender Aufnahme von Nitriten und Nitraten durch Nahrungsmittel nach. Die Autoren befragten 1.016 Krebspatienten und verglichen deren Angaben mit jenen, die von 1.159 Kontrollpatienten erhoben worden waren. Sie unterteilten das Gesamtkollektiv hinsichtlich des Nitrit- und Nitratkonsums in fünf gleich große Untergruppen, wobei das relative Risiko in der „untersten“ Gruppe mit der geringsten Nitrit- und Nitrataufnahme zu 1,0 gesetzt wurde. Es zeigte sich für die Nitratzufuhr keine Steigerung des Karzinomrisikos, jedoch war bei der Nitritzufuhr mit zunehmender Menge ein Ansteigen des Erkrankungsrisikos auf das 1,9fache feststellbar (s. Tab.10).

Tab.10: Relatives Erkrankungsrisiko für Magenkarzinome in der Studie von Buatti et al. (1990) auf der Basis von 1.016 Krebs- und 1.159 Kontrollpatienten					
Faktor	Relatives Risiko				
	1. Quintil <sup>1)</sup>	2. Quintil	3. Quintil	4. Quintil	5. Quintil <sup>2)</sup>
Nitrat	1,0	0,9	0,9	0,7	0,9
Nitrit	1,0	1,0	1,2	1,4	1,9

<sup>1)</sup> 20% der Personen des Pools mit dem geringsten Konsum von Nitrat/Nitrit

<sup>2)</sup> 20% der Personen des Pools mit dem höchsten Konsum von Nitrat/Nitrit

#### 4.2. Pankreastumoren

In einer Fall-Kontroll-Studie in Shanghai (China) konnten Ji et al. (1995) auf epidemiologischer Basis einen Zusammenhang zwischen dem Konsum von gepökeltem Fleisch und Pankreaskarzinomen sichern. Sie stellten die Verzehrsgewohnheiten von 444 Karzinompatienten (260 Männer; 184 Frauen) jenen von 1.526 gesunden Vergleichspersonen (847 Männer, 679 Frauen) gegenüber. Abgestellt wurde darauf, ob gepökeltes Fleisch gar nicht/selten, gelegentlich oder häufig von den Befragten konsumiert wurde. Dabei stellte sich unter Berücksichtigung des Geschlechts beim Vergleich der Risikogefährdung heraus, daß Pankreaskarzinompatienten, die gelegentlich gepökeltes Fleisch konsumierten, das Erkrankungsrisiko moderat erhöht war ( $\sigma$ : 1,18fach;  $\text{♀}$ : 1,77fach), während das Erkrankungsrisiko bei Personen, die häufig gepökeltes Fleisch zu sich nahmen, um das 1,4fache (Männer) bzw. 2,14fache (Frauen) angestiegen war. Bei den Frauen (nicht jedoch bei den Männern;  $p = 0,10$ ) fiel diese Risikozunahme signifikant aus ( $p = 0,0008$ ).

#### 4.3. Kolorektale Karzinome

Die Abteilung für Präventiv- und Sozialmedizin der Chulalongkorn-Universität im thailändischen Bangkok führte eine Fall-Kontroll-Studie bei 279 Kolonkarzinompatienten durch, die mit einer ebenso großen Anzahl Kontrollpersonen verglichen wurden. Die Autoren (Lohsoonthorn und Danvivat 1995) konnten ermitteln, daß der Genuß von gepökeltem Speck das relative Erkrankungsrisiko um das 8,82fache erhöhte und damit sogar noch weitaus bedeutsamer war als das Vorhandensein von Darmpolypen (4,5fache Risikoerhöhung), die als Vorstufe und Risikofaktor für kolorektale Karzinome gelten.

Das National Public Health Institut im finnischen Helsinki (Kneckt et al. 1999) konnte allerdings in einer aktuellen Studie an 73 Patienten mit kolorektalem Karzinom keinen signifikanten Einfluß der Nitrit-, Nitrat und N-Nitrosodimethylamin-Aufnahme auf die Karzinomrate an duodenalen Tumoren feststellen. Bezogen auf das relative Risiko in der niedrigsten Quartile (jener Quartile mit den 25% der Patienten mit den niedrigsten Bela-

stungswerten), welches zu 1,0 gesetzt wurde, kam es zwar im Vergleich zur 4. Quartile (jener Quartile mit den 25% der Patienten, die die höchsten Belastungswerte zeigten) zwar zu einem Anstieg des relativen Risikos für N-Nitrosodimethylamin auf das 2,12fache, aber der Unterschied nicht statistisch signifikant absicherbar ( $p = 0,47$ ).

#### 4.4. Lungenkarzinome

In einer Fall-Kontroll-Studie des Cancer Research Centers der Universität von Hawaii wurden während des Zeitraums vom 1. März 1983 bis 30. September 1985 Lungenkrebspatienten aus sieben größeren klinischen Zentren u.a. im Hinblick auf ihre Konsumgewohnheiten von gepökelten Fleisch- und Wurstwaren untersucht (Goodman et al. 1992). Es zeigte sich bei Rauchern mit starkem Konsum von Pökelfleisch ein signifikant erhöhtes Lungenkarzinomrisiko, wenn gepökelte Schinken bzw. gepökelte Würstchen verzehrt wurden (jeweils 2,5fach erhöhtes Risiko). Ähnliche Verhältnisse zeigten sich auch bei ehemaligen Rauchern, deren Karzinomrisiko bei starkem Konsum von gepökeltem Schinken um das 2,4fache bzw. bei starkem Konsum von gepökelten Würstchen um das 2,9fache jeweils statistisch signifikant erhöht war. Besonders drastisch zeigte sich das durch den Konsum von gepökelten Fleischwaren zusätzlich erhöhte Lungenkarzinomrisiko von Rauchern in einer Subauswertung von Goodman et al. (1992). Die Autoren setzten als Referenzwert das relative Risiko von Personen mit einem Zigarettenkonsum bis zu 40 Pack-Years (1 Pack-Year = 1 täglich gerauchte Schachtel Zigaretten an 365 Tagen im Jahr) zu 1,0 und verglichen auf dieser Basis die Risikoprofile von schweren Rauchern mit und ohne zusätzlichem Konsum von gepökelten Fleischprodukten (s. Tab.11).

Tab.11: Relatives Risiko für rauchende Lungenkarzinompatienten in Relation zur Anzahl der pack-years und niedrigem/hohem Konsum von gepökelten Fleisch (Goodman et al. (1992))		
Pack-Years	niedriger Konsum von gepökelten Wurstwaren	hoher Konsum von gepökelten Wurstwaren
≤ 40	1,0*	1,2
41-70	1,6	3,7
> 70	3,6	11,8

1 pack-year = 1 tgl. gerauchte Schachtel Zigaretten an 365 Tagen im Jahr (365 Zigaretenschachteln); \* = Referenzwert

Die Resultate zeigten eine drastische Erhöhung des Lungenkarzinomrisikos für Raucher und hier wiederum für jene Personen, die eine hohe Anzahl von pack-years aufwiesen. War in der Gruppe der Personen mit bis zu 40 pack-years der Konsum von gepökelten Fleischwaren nur mit einer moderaten Erhöhung (1,2fach) des Karzinomrisikos verbunden, stieg dieses Risiko auf das 3,7fache nach 41-70 pack-years an und kletterte sogar auf das 11,8fache bei Rauchern mit mehr als 70 pack-years. Dieses Erkrankungsrisiko war erheblich höher als jenes Risiko, daß durch verstärktes Rauchen entstand. Patienten mit niedrigem Verbrauch von gepökelten Wurstwaren erlitten trotz hoher Anzahl von pack-years (> 70) nur einen 3,6fachen Anstieg des Lungenkarzinomrisikos. Dies deutet auf eine Potenzierung des Karzinomrisikos durch zusätzliche, prinzipiell aber vermeidbare, Nitritbelastung in gepökelten Nahrungsmitteln hin.

#### 4.5. Prostatakarzinom

In der Netherlands Cohort Study (Schuurman et al. 1999) wurde die Riskikozunahme für die Entwicklung von Prostatakarzinomen u.a. in Bezug auf den Konsum von gepökelten Fleischwaren (Kochfleisch, Schinken, fettarme Fleischprodukte, Räucherware) in einem 642 Personen zählenden Karzinomkollektiv im Vergleich zu einer 1.525köpfigen Kontrollgruppe untersucht. Das relative Prostatakarzinomrisiko wurde in der Gruppe, in der kein Konsum von gepökeltem Fleisch vorhanden war, zu 1,0 gesetzt . Auf dieser Basis wurde das relative Risiko mit steigendem Fleischkonsum ermittelt (s. Tab.12).

Tab.12: Relatives Risiko für Prostatakarzinom in der Netherlands Cohort Study, geordnet nach täglichem Konsum von gepökelten Fleischwaren (g pro Tag)					
	tägliches Konsum (Median) an gepökeltem Fleisch in den Kohorten der Prostatakarzinompatienten				
	0 g/d* (n=118)	5 g/d (n = 137)	11 g/d (n=140)	19 g/d (n=124)	36 g/d (n=123)
RR <sup>1)</sup>	1,00	1,18	1,46	1,14	1,32
RR <sup>2)</sup>	1,00	1,22	1,50	1,18	1,37

\* = Referenzwert;

<sup>1)</sup> gewichtet nach dem Alter der Patienten

<sup>2)</sup> gewichtet nach Alter, Familienanamnese für Prostatakarzinom und sozioökonomischem Status

Die Risikoanalyse erbrachte eine statistisch signifikante Zunahme des relativen Risikos für die Entwicklung von Prostatakarzinomen, wenn der tägliche Konsum an gepökelten Fleischwaren zunahm. In der Kohorte mit dem größten Tageskonsum solcher Produkte (36 g/d) war das Risiko auf das 1,37fache erhöht.

#### 4.6. Gliome bei Erwachsenen

Schwartzbaum et al. (1999) versuchten an der Ohio States University, einen etwaigen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von Nitrit durch Genuß gepökelter Fleischwaren (Hot Dogs, Schinken, Würstchen) bei 40 erwachsenen Patienten mit Gehirntumor (Gliom) im Vergleich zu 48 Kontrollpatienten festzustellen. Es zeigte sich, daß die tägliche Nitritzufuhr durch Nahrungsmittel im Tumorkollektiv mit 0,26 mg pro Tag höher lag als in der Kontrollgruppe (0,19 mg/d) und somit das Erkrankungsrisiko an Gliomen - je nach konsumiertem gepökelten Nahrungsmittel - um das 1,2- bis 2,3fache höher lag als bei den Kontrollpersonen. Allerdings waren nach Angaben der Autoren die Gruppengrößen zu gering, um statistisch valide Aussagen zu treffen.

#### 4.7. Kindliche Hirntumore

##### US-amerikanische Studien

Die Abteilung für Familien- und Präventivmedizin der University of Southern California in Los Angeles untersuchte im Rahmen einer Befragungsstudie das Risiko von Kindern, an Hirntumoren (Astrozytome, Medulloblastome, Glioblastome, Ependymome, Gliome, Meningiome, Neurome, Gangliogliome und sonstige Hirntumoren) zu erkranken, wenn deren Mütter in der Schwangerschaft gepökelte Fleischwaren zu sich genommen hatten (Preston-Martin et al. 1982). Die Untersuchungsgruppe von Müttern krebskranker Kinder wurde mit einer gematchten Kontrollgruppe verglichen.

An untersuchten Fleischwaren wurden u.a. gebratener Speck, Schinken, Würstchen, Hot Dogs und Salami verglichen. Als Basis (relatives Risiko = 1,0) wurde die Häufigkeit an kindlichen Hirntumoren bei denjenigen Müttern festgelegt, die während der Schwangerschaft weniger als einmal pro Monat gepökelte Fleischwaren zu sich genommen hatten. Im Vergleich zu diesem Basisrisiko war für Mütter, die zwischen einmal monatlich bis einmal wöchentlich Schinken gegessen hatten, bereits ein deutlicher und statistisch signifikanter Risikoanstieg für Hirntumoren bei deren Nachwuchs erkennbar (1,6fach), der sogar auf das 1,9fache anstieg, wenn von den Müttern zweimal oder häufiger pro Woche Schinken in der Schwangerschaft gegessen worden war. Bezüglich des Konsums von Würstchen, Hot Dogs oder Salami ergaben sich deutliche Tendenzen (wenn auch keine statistischen Signifikanzen unterhalb von  $p \leq 0,05$ ), die auf eine Risikoerhöhung für kindliche Tumoren vor allem in den Gruppen hindeuteten, in denen die Mütter diese Lebensmittel zweimal oder häufiger pro Woche verzehrt hatten.

Bei der Gesamtbetrachtung aller verzehrten gepökelten Fleischwaren hingegen stellte sich ein signifikantes Resultat heraus. Wurden gebratener Speck, Schinken, Würstchen, Hot Dogs, Salami oder andere gepökelte Speisen häufig von den Müttern während ihrer Schwangerschaft verzehrt, resultierte eine signifikante Erhöhung des Karzinomrisikos für Hirntumoren bei ihrem Nachwuchs um das 2,3fache.

Tab.13: Relatives Risiko zur Entwicklung von kindlichen Hirntumoren von Müttern, die während der Schwangerschaft gepökelte Fleischwaren konsumierten (Preston-Martin et al. 1982)				
Art der Ware und Konsumhäufigkeit	Fallzahlen		Relatives Risiko	Signifikanz
	Krebskranke	Kontrollgruppe		
<u>gebratener Speck</u>				p = 0,39
weniger als 1 x pro Monat	35	41	1,0	
1 x Monat bis 1 x pro Woche	88	80	1,3	
2 oder mehrmal pro Woche	85	87	1,1	
<u>Schinken</u>				p = 0,008
weniger als 1 x pro Monat	68	92	1,0	
1 x Monat bis 1 x pro Woche	107	91	1,6	
2 oder mehrmal pro Woche	32	24	1,9	
<u>Würstchen</u>				p = 0,07
weniger als 1 x pro Monat	90	106	1,0	
1 x Monat bis 1 x pro Woche	86	74	1,4	
2 oder mehrmal pro Woche	31	27	1,4	
<u>Hot Dogs</u>				p = 0,07
weniger als 1 x pro Monat	74	83	1,0	
1 x Monat bis 1 x pro Woche	96	98	1,1	
2 oder mehrmal pro Woche	37	26	1,7	
<u>Salami</u>				p = 0,09
weniger als 1 x pro Monat	113	128	1,0	
1 x Monat bis 1 x pro Woche	70	57	1,4	
2 oder mehrmal pro Woche	25	23	1,3	
<u>andere Fleischwaren</u>				p = 0,38
weniger als 1 x pro Monat	74	81	1,0	
1 x Monat bis 1 x pro Woche	78	69	1,3	
2 oder mehrmal pro Woche	56	58	1,1	
<u>Alle Fleischwaren insgesamt</u>				p = 0,008
Verzehr gering	27	34	1,0	
Verzehr mäßiggradig	127	140	1,2	
Verzehr häufig	52	32	2,3	

Dieses 2,3fach erhöhte Erkrankungsrisiko an Hirntumoren für den Nachwuchs schwangerer Mütter lag damit fast doppelt so hoch wie jenes Tumorrisiko, daß sich ergab, wenn sich die Mütter während der Schwangerschaft Röntgenuntersuchungen des Beckens (1,3fach) hatten unterziehen müssen (Preston-Martin et al. 1982)

Die U.S. West Coast Study ergab für diverse gepökelte Nahrungsmittel einen statistisch signifikant absicherbaren Zusammenhang zwischen der Konsumhäufigkeit von Schinken, Hot Dogs und Würstchen durch schwangere Mütter und dem Risiko, daß deren nachfolgend geborene Kinder an einem Gehirntumor erkrankten. Als Referenzwert für die Karzinomentwicklung der Kinder (relatives Risiko = 1,0) wurden jene Frauen gewählt, die keine gepökelten Waren zu sich genommen hatten. Das Karzinomrisiko an kindlichen Hirntumoren stieg bereits an, wenn die Mütter weniger als einmal wöchentlich nitritgepökelte Speisen verzehrt hatten (Schinken: 1,2fach; Hot Dogs: 1,5fach; Würstchen: 1,3fach). Am höchsten war das Risiko der geborenen Kinder, an kindlichen Hirntumoren zu erkranken, wenn ihre Mütter in der Schwangerschaft einmal pro Woche oder häufiger gepökelte Speisen verzehrt hatten (Schinken: 1,6fach; Hot Dogs: 1,4fach; Würstchen: 1,6fach). Bei der gemeinsamen Risikobewertung sämtlicher schwangerer Konsumentinnen hinsichtlich der Nitritaufnahme durch gepökelte Nahrungsmittel (gepökeltes Fleisch, Schinken, Hot Dogs, Würstchen, sonstige gepökelte Nahrungsmittel) ermittelten die Autoren (Preston-Martin et al. 1996) ein 1,9fach höheres Karzinomrisiko für Kinder von schwangeren Frauen, die gepökelte Produkte während der Schwangerschaft verzehrt hatten, im Vergleich zu Kindern von Frauen, die während der Schwangerschaft solche Produkte nicht zu sich genommen hatten.

Bunin et al. (1993) untersuchten das Erkrankungsrisiko für primitive neuroektodermale Tumoren bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft häufig gepökelte Fleischwaren konsumiert hatten. 166 Tumorpatienten und deren Mütter stand eine ebenso große Kontrollgruppe von alters-, geschlechts-, erziehungs- und sozialstatusgematchten Personen gegenüber. Zwar stellten die Autoren bei hohem mütterlichen Konsum von gebratenem Speck in der Schwangerschaft eine signifikante ( $p < 0,05$ ) Zunahme des relativen Risikos für kindliche Tumoren fest (1,17fach), aber für Würstchen (1,44fach), Hot Dogs (1,00), Luncheon meat (0,92) oder Schinken (0,77) war dergleichen nicht signifikant absicherbar.

Bunin et al. (1994) untersuchten ein 155köpfiges Kollektiv von Kindern, welches an Astrozytomen erkrankt war, in Relation zu Kontrollpersonen im Hinblick auf den

mütterlichen Konsum an gepökelten Fleischprodukten in der Schwangerschaft. Das Erkrankungsrisiko wurde bei denjenigen Kindern, deren Mütter der geringsten Nitrat-, Nitrit- und Dimethylnitrosamin-Zufuhr während der Schwangerschaft ausgesetzt gewesen waren, zu 1,0 gesetzt. Im Vergleich dazu schien das Karzinomrisiko in Relation zu einer gesunden Kontrollgruppe selbst bei starker Nahrungsbelastung nicht erhöht. Das relative Astrozytomrisiko betrug für Nitrit und Nitrat jeweils 0,7 und für Dimethylnitrosamin 1,3. Bei einer Subauswertung von Personen mit einem Einkommen von weniger als \$ 25.000 pro Jahr zeigte sich aber, daß der Konsum von gepökeltem Fleisch eine Risikoerhöhung um das 2,3fache mit sich brachte, während bei Familien mit einem Jahreseinkommen von mehr als \$ 25.000 das relative Erkrankungsrisiko unverändert bei 1.0 lag.

Kuijten et al. (1990) berichteten über eine Untersuchung von Kindern, die in acht Hospitälern von Pennsylvania, New Jersey und Delaware aufgrund von Astrozytomen, Glioblastomen, gemischten Gliomen und anderen Hirntumoren in der Zeit von 1980-1986 behandelt worden waren. Sie wurden geschlechts-, alters- und wohnortgematched mit einem ebenso großen Kontrollkollektiv verglichen. Bezüglich des Konsums von gepökeltem Fleisch ergab sich eine Erhöhung des relativen Risikos mit tendenzieller statistischer Signifikanz ( $p < 0,10$ ) um den Faktor 1,9.

Grufferman et al. (1982) untersuchten mit Unterstützung des National Cancer Instituts Kinder aus North Carolina, die in den Jahren 1967-1976 kindliche Hirntumoren entwickelt hatten und deshalb behandelt worden waren. Diesen 33 Kindern wurde eine etwa dreifach größere Anzahl geschlechts- und altersgemachter Kontrollkinder gegenübergestellt.

Tab.14: Relatives Risiko für die Entwicklung kindlicher Hirntumoren beim Vergleich des Konsums von gepökelten Nahrungsmitteln (mehr als viermal pro Monat versus weniger als viermal pro Monat) in der Studie von Grufferman et al. (1982)			
Konsum von Nahrungsmitteln	Anzahl der Kinder		Relatives Risiko
	Karzinomgruppe	Kontrollgruppe	
Luncheon meat	17	47	0,8
Hot Dogs	11	29	1,2
Schinken	3	8	1,1
gebratenem Speck	20	48	1,5
Würstchen	13	37	1,0

Die Autoren fanden zwar z.T. geringe Risikoerhöhungen bei Kindern, die häufiger gepökelte Nahrungsmittel konsumierten (s. Tab.14), jedoch waren die Resultate nicht statistisch signifikant.

#### Kanadische Studien

Bowe et al. (1989) führten am National Cancer Institute of Canada in Toronto eine explorative Fall-Kontroll-Studie durch. Sie eruierten das relative Erkrankungsrisiko von Kindern, die an Hirntumoren (hauptsächlich Astrozytome, Ependymome, Medulloblastome und Gliome) erkrankt waren, in Abhängigkeit vom täglichen Konsum gepökelten Fleisches. Auf der Basis von 156 Kindern (55 Krebspatienten, 101 Kontrollpersonen) ergab sich beim Vergleich von Kohorten, die mehr als einmal wöchentlich gepökelte Fleischwaren verzehrten, und Kohorten, die weniger als einmal wöchentlich gepökeltes Fleisch zu sich nahmen, nur eine minimale Erhöhung des Krebsrisikos (1,13fach), die nicht signifikant ( $p = 0,74$ ) ausfiel.

#### Studien aus Frankreich

63 Kinder im Alter bis zu 15 Jahren, die in der Region Ile de France mit der Diagnose eines kindlichen Hirntumors in der Zeit vom 1.7.1985 bis 30.6.1987 behandelt worden waren, wurden von Cordier et al. (1994) einer 103köpfigen Kontrollgruppe gegenübergestellt, um das kindliche Erkrankungsrisiko in Bezug auf den Konsum von gepökeltem Fleisch durch die Mütter der Kinder während der Schwangerschaft zu untersuchen. Die Autoren fanden keinen signifikanten Einfluß. Das relative Risiko betrug lediglich 0,9 und war nicht verschieden zwischen Müttern mit und ohne Konsum von gepökelten Fleischwaren in der Schwangerschaft.

## 5. Diskussion

Die bisher in der medizinischen Fachliteratur publizierten (Fall-Kontroll)Studien demonstrieren zunächst ein Publikationsgefälle, denn die meisten Berichte, die sich mit dem Gefährdungspotential gepökelter Nahrungsmittel im Hinblick auf die Karzinomentwicklung beschäftigen, entstammen dem US-amerikanischen bzw. kanadischen Raum.

Europäische Studien wurden primär in Spanien (z.T. auch Italien, Frankreich, Finland, Niederlande) durchgeführt, bundesdeutsche Publikationen jedoch fehlen bisher offensichtlich bzw. sind nicht in der erreichbaren Fachliteratur publiziert worden.

Es muß festgestellt werden, daß sich die überwiegende Mehrzahl der bisher veröffentlichten Studien auf zwei Bereiche fokussiert - die Risikoerhöhung von Magenkarzinomen auf der einen Seite und die Einschätzung des Risikopotentials im Hinblick auf kindliche Hirntumoren, wenn Frauen während ihrer Schwangerschaft gehäuft gepökeltes Fleisch zu sich genommen hatten. Alle anderen Tumorarten sind mit vergleichsweise wenigen Studienberichten versehen, was eine abschließende Beurteilung der potentiellen Gefährdungslage durch nitritgepökelte Lebensmittel erschwert.

Eindeutig ist bisher aus den Fachbeiträgen ein klares Gefährdungspotential für die Entwicklung von Magenkarzinomen durch erhöhten Pökelfleischkonsum zu erkennen. Das relative Erkrankungsrisiko im Vergleich zu Personen, die gepökelte Produkte meiden oder kaum verzehren, ist mit einem Faktor von 1,9-2,61 (Buatti et al. 1990, Gonzales et al. 1994, Sanchez-Diez et al. 1992, Risch et al. 1985) versehen und damit keinesfalls unerheblich. Bedeutsam in diesem Zusammenhang ist der Umstand, daß die Menge an verkauftem Pökelsalz positiv mit einer steigenden Mortalität an Ösophagus- und Magenkarzinom verknüpft ist (Lu und Quin 1987).

Daß nicht nur im oberen Verdauungstrakt, sondern auch im unteren Gastrointestinaltrakt sowohl der Darm selbst als auch an der Verdauung beteiligte Drüsen durch erhöhten Pökelfleischkonsum einem gesteigerten Karzinomrisiko ausgesetzt sein kann, erscheint auf der Basis der bisher publizierten Studien wahrscheinlich, auch wenn die Anzahl einschlä-

giger Berichte noch gering ist. Offensichtlich kann das Pankreaskarzinomrisiko durch den Genuß von Pökelfleisch auf das 2fache ansteigen (Ji et al. 1995). Auch das Risiko, an kolorektalen Karzinomen zu erkranken, scheint erhöht zu werden. Ob eine 8,82fache Erhöhung des Risikos, wie in einer thailändischen Studie beschrieben (Lohsonnthorn und Danvivat 1995) regelhaft resultiert oder ob eher ein niedrigeres Risiko (2,12fach) realistisch ist (Kneckt et al. 1999), bleibt abzuwarten. Daß ein Gefährdungspotential durch erhöhten Pökelfleischkonsum besteht, erscheint aber auch für den kolorektalen Bereich des menschlichen Verdauungstraktes offensichtlich.

Es kann als hochwahrscheinlich gelten, daß Raucher - vor allem jene mit hohen pack year-Zahlen - durch den zusätzlichen Genuß von Pökelfleischwaren eine massive Risikoerhöhung für Lungenkarzinome erfahren. Ist das Risiko des Nikotinkonsums allein bereits ein massiver Krebsrisikofaktor, so wird dieses Risiko durch zusätzlichen starken Pökelfleischkonsum drastisch um etwa das Dreifache erhöht (Goodman et al. 1992).

Inwieweit bei Erwachsenen das Risiko, an Gehirntumoren (Gliomen) zu erkranken, durch den gesteigerten Konsum von gepökeltem Fleisch erhöht wird, erscheint derzeit nicht abschließend beurteilbar. Obwohl eine moderate bis deutliche Risikoerhöhung gefunden wurde (1,2-2,3fach), konnte diese bisher nicht statistisch gesichert werden (Schwarzbaum et al. 1999).

Auch beim Prostatakarzinom, dessen Karzinomrisiko durch Genuß von Pökelfleisch um das 1,37fache angehoben werden soll (Schuurmann et al. 1999) kann als noch nicht valide abgesichert gelten.

Besondere Aufmerksamkeit ist auf kindliche Hirntumoren zu richten. Hier sind zweierlei Betrachtungsweisen möglich: zum einen die Risikoerhöhung durch den Genuß gepökelten Fleisches durch die Mutter während der Schwangerschaft und zum anderen durch den Verzehr von gepökeltem Fleisch durch die heranwachsenden Kinder selbst.

Anscheinend wird das kindliche Risiko für die Entwicklung von Hirntumoren nicht stark durch den Konsum von Pökelfleisch im Kindesalter erhöht. Zumindest konnten Gruffermann et al. (1982) diesbezüglich die 1,5fache Risikoerhöhung nicht statistisch signifikant absichern.

Bezüglich des verstärkten Genusses von Pökelfleisch durch die schwangere Mutter und der möglicherweise resultierenden Erhöhung des Erkrankungsrisikos des kindlichen Nachwuchses hingegen liegen viele Studien vor. Während drei US-amerikanische Studien eine (z.T. signifikante) Zunahme kindlicher Hirntumoren bei Pökelfleisch konsumierenden Schwangeren feststellten (Preston-Martin et al. 1982 und 1996, Bunin et al. 1993) oder diese Erhöhung zumindest tendenziell vorhanden war (Bunin et al. 1994, Kuijten et al. 1990), wiesen eine kanadische (Howe et al. 1989) und eine französische (Cordier et al. 1994) Studie einen solchen Effekt entweder nur in sehr geringem Umfang oder überhaupt nicht nach. Pauschal kann jedoch die Theorie, mütterlicher Konsum von Pökelfleisch in der Schwangerschaft führe zu einem erhöhten Hirntumorrisiko des Nachwuchses, nicht von der Hand gewiesen werden (Blot et al. 1999). Die Problematik kann derzeit noch nicht abschließend geklärt werden und es sind diesbezüglich noch weitere Studien notwendig.

Daß Nitrit im Pökelfleisch ein Karzinogen darstellt, kann allgemein als gesichert gelten. Wie stark jedoch sein Einfluß bei ausgewählten Tumoren ist, ist derzeit nicht genau abschätzbar. In den USA wird von seiten der Fleischindustrie zur Rechtfertigung des Nitriteinsatzes angeführt, daß gepökelttes Fleisch lediglich für 9% der Nitritzufuhr im menschlichen Organismus verantwortlich sei (Graham 1998). Dies alleine mag richtig sein, jedoch ist dies nicht der alleinige Faktor bei der Bewertung der Gefährdungslage, denn es ist zu berücksichtigen, daß sowohl Nitrat als auch Nitrit über Fleischprodukte aufgenommen werden. Deren gemeinsame Menge liegt nach Mersch-Sundermann (1999) bei etwa 25% der täglichen Gesamtaufnahme.

Eine wesentliche Rolle scheint die endogene Bildung von Nitrit aus Nitraten zu spielen. Hier dürfte die Besiedelung des Verdauungstraktes u.a. mit Keimen wie *Helicobacter pylori* eine wesentliche Rolle spielen.

In Deutschland liegt die Sero-Prävalenz der *Helicobacter pylori*-Infektion in der Altersklasse der 25-34jährigen Personen bei 30% und steigt bei den 55-64jährigen auf 70% an. Bei den nahen Angehörigen solcher Infizierten finden sich i.d.R. die gleichen *Helicobacter pylori*-Stämme, wobei die Übertragung typischerweise im Kindesalter stattfindet (TEBBE et al. 1999). Die *Helicobacter pylori*-Infektion tritt nicht nur in der BRD, sondern weltweit auf, wobei die Infektionshäufigkeit mit steigendem Alter der Betroffenen zunimmt. Asymptomatische europäische und nordamerikanische Kinder im Alter von 1-5 Jahren sind in 6,2% seropositiv für *Helicobacter pylori*. In der Altersgruppe von 36-40 Jahren sind es 31% und in der Altersgruppe über 60 Jahre sind es mehr als 50%. Weiterhin ist die Prävalenz von geographischen Einflüssen abhängig. In Gambia und Nigeria ist ab dem fünften Lebensjahr die gesamte Bevölkerung *Helicobacter pylori*-Träger. Weiterhin besteht eine Abhängigkeit von der sozialen Schicht. In Peru beispielsweise beträgt die Prävalenz der *Helicobacter pylori*-Infektion von Kindern im gesamten Bevölkerungsdurchschnitt 56%, jedoch in Familien mit gutem Einkommen nur 32% (THOMAS 1998).

Nach DOMINICI et al. (1999) beträgt die generelle Prävalenz von *Helicobacter pylori*-Infektionen 58%. Kinder aus Familien, in denen beide Elternteile infiziert sind, haben eine höhere Prävalenz (44%) als Kinder aus Familien mit lediglich einem infizierten Elternteil (30%) oder keinem befallenen Elternteil (21%). Weiterhin ist die Infektionsrate bei Personen hispanischer oder schwarzer Abstammung verbreiteter als bei weißen Amerikanern. Leiden Patienten unter einer chronischen Antrumgastritis oder einem Magenulkus, so wiesen 70-80% (bei Duodenalulkus sogar in 90%) der Fälle eine Infektion mit *Helicobacter pylori* nachgewiesen. Klinisch gesunde Personen sind nur in 5-10% Keimträger. Die Prävalenz der Infektion und der chronischen Antrumastritis nimmt mit dem Alter zu. 95% der Duodenalulzera und 70% der Magenulzera sollen die Folge einer *Helicobacter pylori*-Besiedelung der jeweiligen Schleimhäute sein. Chronisch *Helicobacter pylori*-Infizierte erkranken 3-6mal häufiger an einem Magenkarzinom als Gesunde (THOMAS 1998).

*Helicobacter pylori* ist direkt mit der Gefährdungslage durch Nitrit verknüpft, denn dieser Keim ist in der Lage, aus Nitraten Nitrite entstehen zu lassen (Ziebarth et al. 1997), wobei der Nitritspiegel nach antibiotischer Eliminierung des Keimes absinkt (Shiotani et al.

1999). Trotzdem spielt gerade im Hinblick auf die kanzerogene Potenz von *Helicobacter pylori*-Stämmen der Umstand eine wichtige Rolle, daß zusätzliche Zufuhr von Nitrit eine zusätzliche Risikoerhöhung mit sich bringen kann. So stellten Palli et al. (1997) in einem Patientenkollektiv von 105 überwiegend *Helicobacter pylori*-positiven Patienten, die an chronischer Gastritis litten, fest, daß p53-Mutationen bei Personen mit hoher Nitritzufuhr signifikant ( $p < 0,05$ ) häufiger auftraten (42,1%) als bei Personen mit niedriger Nitritzufuhr (29,1%) und daß die zusätzliche, gesteigerte Nitritzufuhr das Entstehungsrisiko für p53-Gen-Mutationen signifikant um das 3,4fache erhöhte. Insofern erscheinen Patienten mit Gastritis durch erhöhte Nitritzufuhr einem zusätzlichen Malignitätsrisiko ausgesetzt zu sein, wenn sie bereits *Helicobacter pylori*-inifiziert sind.

*Helicobacter pylori* verschärft durch Produktion von Nitrit diese Situation. Bartsch et al. (1992) wiesen nach, daß bei Patienten mit chronischer oberflächlicher Gastritis (10,9  $\mu\text{mol/l}$ ) bzw. mit chronischer atrophischer Gastritis (17,2  $\mu\text{mol/l}$ ) die Nitritspiegel im Magensaft z.T. deutlich höher liegen als bei nicht erkrankten Personen (10,5  $\mu\text{mol/l}$ ). Zwar wird nach Mersch-Sundermann (1999) empfohlen, zur Reduktion der pH-abhängigen Nitrosierungsreaktion im Magen mit der Nahrung Inhibitoren wie Vitamin C (am besten in Form von frischem Obst) zu sich zu nehmen, aber dies dürfte vor allem bei jener Bevölkerungsgruppe, die an Gastritis leidet, nicht ausreichend sein. Der Grund dafür liegt darin, daß zwar die im pH-Bereich von 3-4 stattfindende Nitrosierungsreaktion aus Nitrat zu Nitrit durch zusätzliche Vitamin-C-Gaben reduziert werden kann, jedoch senkt *Helicobacter pylori*-Befall den Vitamin C-Spiegel im Magensaft drastisch, wie Bartsch et al. (1999) zeigen konnten. Lag der Vitamin C-Spiegel im Magensaft von gesunden Kontrollpersonen noch bei 301  $\mu\text{mol/l}$ , so sank er bei Patienten mit chronischer oberflächlicher Gastritis auf knapp 1/10tel (34  $\mu\text{mol/l}$ ) ab und bei Patienten mit chronischer atrophischer Gastritis war der Spiegel sogar auf 1/20tel (19,3  $\mu\text{mol/l}$ ) reduziert. Ähnliche Resultate waren bereits drei Jahre vorher von einer Forschergruppe (Faranati et al. 1996) aus Italien berichtet worden, die bei Patienten mit chronischer tiefer Gastritis eine Verringerung des Vitamin C-Spiegels im Magensaft auf  $40 \pm 48,7 \mu\text{mol/l}$  feststellten, der deutlich niedriger lag als bei Personen mit lediglich oberflächlicher Gastritis ( $56 \pm 94,4 \mu\text{mol/l}$ ).

Bartsch et al. (1999) konnten zusätzlich demonstrieren, daß bei *Helicobacter pylori*-positiven Patienten auch die Vitamin-C-Spiegel im Blutplasma vermindert waren.

Gesunde Kontrollpersonen wiesen einen Titer von 40,9 µmol/l auf, während Patienten mit chronischer oberflächlicher Gastritis nur noch 31,8 µmol/l und Patienten mit chronischer atrophischer Gastritis lediglich 19,3 µmol/l und damit weniger als die Hälfte der Vit.-C-Spiegel im Vergleich zu gesunden Personen aufwiesen.

Angesichts solcher Resultate erscheint es zweifelhaft, ob eine zusätzliche Vitamin C-Anreicherung von gepökelten Fleischwaren oder gar die Empfehlung, zusätzlich zum Konsum solcher Fleischprodukte auch Vitamin C-reiche Kost zu konsumieren, wirklich einen relevanten Schutz vor dem mutagenen Einfluß von Nitrat bzw. Nitrit ergibt.

Ein Verzicht auf Nitrit beim Pökeln von Fleisch und Fleischerzeugnissen konnte bisher nicht durchgesetzt werden, da Ersatzstoffe fehlen (Mersch-Sundermann 1999). Ein Grund dafür ist u.a., daß die bakterizide Wirkung des Nitrits - u.a. im Hinblick auf die Unterdrückung des Botulismus-Erregers *Clostridium botulinum* - bisher nicht abgedeckt werden konnte. Es ist angesichts des Risikopotentials von Pökelsalzen demzufolge eine sorgfältige Güterabwägung zwischen den Risiken einer schweren bakteriellen Lebensmittelvergiftung einerseits (bei Nitritverzicht) und des Krebsrisikos durch Nitrosierungsreaktionen andererseits (bei Nitriteinsatz) notwendig (Mersch-Sundermann 1999).

Allerdings stehen mittlerweile durchaus Färbemittel wie fermentierter Reis (Angkak) zur Verfügung, die Nitrite und Nitrate im Bereich der Umrötung wirksam ersetzen könnten (Entel 1998). Grundlage von Angkak sind Farbpigmente, die durch einen Fermentationsprozeß des Reismehls durch den Hefepilz *Monascus purpureus* entstehen. Nach Fink-Gremmels et al. (1991) wäre es möglich, beispielsweise im Bereich der Brühwurst den Nitritzusatz um 66% zu vermindern bzw. bei Zusatz von 4.000 ppm *Monascus*-Extrakt sogar nur 1/10tel der üblicherweise notwendigen Nitritpökelsalzmenge einzusetzen. In der Bundesrepublik Deutschland ist jedoch Angkak derzeit nicht verkehrsfähig, da in einigen Studien der Nachweis geführt wurde, daß *Monascus*-Stämme das antibiotisch wirksame, aber auch leider nephrotoxisch wirkende Mykotoxin Citrinin zu bilden in der Lage sind. Untersuchungen der Bundesanstalt für Fleischforschung (BAFF) ergaben bei der Mehrzahl der aus dem Handel entnommenen asiatischen Rotschimmelreis-Proben in einzelnen Proben Konzentrationen von bis zu 25 mg/kg (WILD 2000). Herstellerseitig wird derzeit

versucht, Monascus-Stämme zu selektionieren, die kein Citrinin während des Fermentationsprozesses erzeugen. Sollte dies gelingen, wäre auf dieser Basis eine Eliminierung von Nitritpökelsalzen aus Nahrungsmitteln in greifbare Nähe gerückt.

## 6. Zusammenfassung

Das vorliegende Gutachten hatte zum Hauptziel, anhand von medizinischer Fachliteratur zu untersuchen, ob die Einnahme von gepökelten Fleischwaren ein gesundheitliches Risiko für den Konsumenten mit sich bringt. Dieses Risiko ist zu bejahen, da in der Mehrzahl der eruierten (Fall-Kontroll)Studien eine teilweise drastische Risikoerhöhung für diverse Karzinomarten bei verstärktem Konsum von nitrat- und nitritsalzgepökelten Fleisch- und Wurstwaren erkennbar ist.

Besonders stark wirkt sich erhöhter Konsum gepökelten Fleisches auf das Magenkarzinomrisiko aus, welches um das 1,9-2,61fache erhöht sein kann. Auch kolorektale Karzine können dadurch um das 2,12-8,82fache häufiger auftreten. Andere Tumoren des Gastrointestinaltrakts (z.B. Pankreaskarzinom) scheinen ebenfalls aufzutreten, wenn gepökelte Fleischwaren verstärkt verzehrt werden. Bedeutsam ist eine drastische, zusätzliche Risikoerhöhung für Raucher, an Lungenkarzinomen zu erkranken. Besonders starke Raucher mit hohem Pökelfleischkonsum haben ein etwa dreifach höheres Erkrankungsrisiko als gleich starke Raucher mit niedrigem Pökelfleischkonsum. Kinder erscheinen ebenfalls durch Pökelfleischkonsum gefährdet, wobei hier kindliche Hirntumoren im Vordergrund stehen. Wird bereits von der Mutter während der Schwangerschaft gehäuft Pökelfleisch verzehrt, kann es zu einer etwa 2fachen Risikoerhöhung im Vergleich zu Müttern kommen, die keine solchen Waren während der Schwangerschaft verzehrten. Allerdings sind hier die wissenschaftlichen Fakten noch nicht abschließend beurteilbar, da nicht in allen solchen Studien gleichlautende Ergebnisse erzielt wurden. Bisher weisen primär US-amerikanische Studien eine deutliche Risikoerhöhung auf.

Der Befall des Magens bzw. Verdauungstraktes mit *Helicobacter pylori* - dem Erreger des Magenulkus und eventuell auch des Magenkarzinoms - scheint einen wesentlichen Einfluß auf das Karzinomrisiko zu haben. Der Keim ist in der Lage, zusätzlich zum Nitrit, welches besonders stark im Magensaft bei einem pH von 3-4 aus aufgenommenem Nitrat im Rahmen der Nitrosierungsreaktion entsteht, ebenfalls Nitrit aus Nitrat zu bilden und gleichzeitig den Nitrosierungs-Hemmstoff Vitamin-C im Magensaft deutlich zu reduzieren. Dies

fällt besonders bei Patienten mit chronischer Gastritis auf, die dadurch für die negativen Wirkungen von Nitriten und Nitrosaminen als besonders anfällig erscheinen.

Bisher ist in der Bundesrepublik Deutschland noch kein Ersatz für Nitrit- und Nitratpökelsalze verfügbar. Fermentierter Rotschimmel-Reis (Angkak) könnte nach Überbrückung von Anlaufproblemen in der Lage sein, den Pökelsalzeinsatz in Wurst- und Fleischwaren zumindest im Bereich der Umrötungsmittel überwiegend oder sogar vollständig zu ersetzen.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Avery, A. A.  
Infantile methemoglobinemia: reexamining the role of drinking water nitrates.  
Environment Health Perspect, 107, 583-586, 1999
2. Bartsch, H., Ohshima, H., Pignatelli, B., Calmels, S.  
Endogenously formed N-nitroso compounds and nitrosating agents in human  
cancer etiology.  
Pharmacogenetics, 2, 272-277, 1992
3. Blot, W. J., Henderson, B. E., Boice, J. D.  
Childhood cancer in relation to cured meat intake: review of the epidemiological  
evidence.  
Nutrition Cancer, 34, 111-118, 1999
4. Bundesanstalt für Fleischforschung (BAFF)  
Alternativen zum Nitritzusatz bei Fleischerzeugnissen.  
Informationsservice der Zentralstelle für Agrardokumentation und -information  
(ZADI). <http://www.dainet.de> (Ausdruck vom 29.9.2000).
5. Bunin, G. R., Kuijten, R.R., Buckley, J. D., Rorke, L. B., Meadows, A. T.  
Relation between maternal diet and subsequent primitive neuroectodermal brain  
tumors in young children.  
N Engl J Med, 329, 536-541, 1993
6. Bunin, G. R., Kuijten, R. R., Boesel, C. P., Buckley, J. D., Meadows, A. T.  
Maternal diet and risk of astrocytic glioma in children: a report from the Childrens  
Cancer Group (United States and Canada).  
Cancer Causes Control, 5, 177.187, 1994
7. Dominici, P., Bellentani, S., Di Biase, A. R., Saccoccio, G., Le Rose, A.,  
Masutti, F., Viola, L., Balli, F., Triribelli, C., Grilli, R., Fusillo, M., Grossi, E.  
Familial clustering of Helicobacter pylori infection: population based study.  
Br Med J, 319, 537-541, 1999
8. Faranati, F., Della Libera, G., Cardin, R., Molari, A., Plebani, M., Rugge, M.,  
Di Mario, F., Naccarato, R.  
Gastric antioxidant, nitrites and mucosal lipopeoxidation in chronic gastritis and  
Helicobacter pylori infection.  
J Clin Gastroenterol, 22, 275-281, 1996
9. Gesundheitsbericht für Deutschland  
Gesundheitsberichterstattung des Bundes.  
Metzler und Poeschel, Wiesbaden, 1998, S.18ff

10. Goodman, M. T., Hankin, J. H., Wilkens, L. R., Kolonel, L. N.  
High-fat foods and the risk of lung cancer.  
*Epidemiology*, 3, 288-299, 1992
11. Graham, P. P.  
Virginia Cooperative Extension.  
*Meat Matters*, 4, Nr.1, 1998  
<http://www.ext.vt.edu/news/periodicals/meatmatters/1998-01/98-01.html>
12. Grufferman, S., Wang, H. H., DeLong, E. R., Kimm, S. Y. S., Delzell, E. S.,  
Falletta, J. M.  
Environmental factors in the etiology of rhabdomyosarcoma in childhood.  
*J Natl Cancer Inst*, 68, 107-113, 1982
13. Howe, G. R., Burch, J. D., Chiarelli, A. M., Risch, H. A., Choi, C. K.  
An exploratory case-control study of brain tumors in children.  
*Cancer Res*, 49, 4349-4352, 1989
14. Ji, B.-T., Chow, W.-H., Gridley, G., McLaughlin, J. K., Dai, Q., Wacholder, S.,  
Hatch, M. C., Gao, Y.-T., Fraumeni, J. F.  
Dietary factors and the risk of pancreatic cancer: a case-control study in Shanghai,  
China.  
*Cancer Epidemiol Biomarker Prev*, 4, 885-893, 1995
15. Knekt, P., Järvinen, R., Dich, J., Hakulinen, T.  
Risk of colorectal and other gastro-intestinal cancers after exposure to nitrate,  
nitrite and N-nitroso compounds: a follow-up study.  
*Int J Cancer*, 80, 852-856, 1999
16. Kuijten, R. R., Bunin, G. R., Nass, C. C., Meadows, A. T.  
Gestational and familial risk factors for childhood astrocytoma: result of a case  
control study.  
*Cancer Res*, 50, 2608-2612, 1990
17. Lohsoonthorn, P., Danvivat, D.  
Colorectal cancer risk factors: a case-control study in Bangkok.  
*Asia Pac J Public Health*, 8, 118-122, 1995
18. Lu, J.-B., Qin, Y.-M.  
Correlation between high salt intake and mortality rates for oesophageal and gastric  
cancers in Henan Province, China.  
*Int J Epidemiol*, 16, 171-176, 1987
19. McCredie, M., Maisonneuve, P., Boyle, P.  
Antenatal risk factors for malignant brain tumors in New South Wales children.  
*Int J Cancer*, 56, 6-10, 1994

20. Mersch-Sundermann, V.  
Nitrat, Nitrit und Nitrosamine.  
in: Mersch-Sundermann, V. (Hrsg.)  
Umweltmedizin. Grundlagen der Umweltmedizin, klinische Umweltmedizin,  
ökologische Medizin.  
Thieme Verlag, Stuttgart, 165-171, 1999
21. Palli, D., Caporaso, N. E., Shiao, Y.-H., Saieva, C., Amorosi, A., Masala, G.,  
Rice, J. M., Fraumeni, J. F.  
Diet, Helicobacter pylori and p53 mutations in gastric cancer: a molecular epidemiology study in Italy.  
Cancer Epidemiol Biomarker Prev, 6, 1065-1069, 1997
22. Preston-Martin, S., Yu, M. C., Benton, B., Henderson, B. E.  
N-nitroso compounds and childhood brain tumors: a case-control study.  
Cancer Res, 42, 5240-5245, 1982
23. Preston-Martin, S., Pogoda, J. M., Mueller, B. A., Holly, E. A., Lijinsky, W.,  
Davis, R. L.  
Maternal consumption of cured meats and vitamins in relation to pediatric brain tumor.  
Cancer Epidemiol Biomarker Prev, 5, 599-605, 1996
24. Risch, H. A., Jain, M., Choi, N. W., Fodor, G., Pfeiffer, C. J., Howe, G. R.,  
Harrison, L. W., Craib, K. J. P., Miller, A. B.  
Dietary factors and the incidence of cancer of the stomach.  
Am J Epidemiol, 122, 947-959, 1985
25. Sanchez-Diez, A., Hernandez-Mejia, R., Cueto-Espinar, A.  
Study of the relation between diet and gastric cancer in a rural area of the province of Leon, Spain.  
Eur J Epidemiol, 8, 233-237, 1992
26. Schuurman, A. G., van den Brandt, P. A., Dorant, E., Goldbohm, R. A.  
Animal products, calcium and protein and prostate cancer risk in the Netherlands Cohort Study.  
Br J Cancer, 80, 1107-1113, 1999
27. Schwartzbaum, J. A., Fischer, J. L., Goodman, J., Octaviano, D'dra, Cornwell, D. G.  
Hypotheses concerning roles of dietary energy, cured meat and serum tocopherols in adult glioma development.  
Neuroepidemiology, 18, 156-166, 1999
28. Schymura, M. J., Zheng, D., Baptiste, M. S., Nasca, P.  
A case-control study of childhood brain tumors and maternal lifestyle (abstr.).  
Am J Epidemiol Suppl, 8, 31, 1996

29. Shiotani, Ak., Yanaoka, K., Iguchi, M., Saika, A., Itoh, H., Nishioka, S.  
Helicobacter pylori infection reduces intraluminal nitric oxide in humans.  
J Gastroenterol, 34, 668-674, 1999
30. Sobala, G. M., Pignatelli, B., Schorah, C. J., Bartsch, H., Sanderson, M.,  
Dixon, M. F., Shires, S., King, R. F. G., Axon, A. T. R.  
Levels of nitrite, nitrate, N-nitroso compounds, ascorbic acid and total bile acids  
in gastric juice of patients with and without precancerous conditions of the stomach.  
Carcinogenesis, 12, 193-198, 1991
31. Tebbe, B., Schulzke, J.-D., Radenhausen, M., Orfanos, C. E.  
Bedeutung von Helicobacter pylori bei Dermatosen. Eine aktuelle Bestandsauf-  
nahme.  
Dt Ärztebl, 96, 2143-2148, 1999
32. Thomas, H. (1998)  
Helicobacter pylori-Infektion.  
Thomas Views Reviews 4: 1-4
33. Tricker, A. R., Mostafa, M. H., Spiegelhalder, B., Preussmann, R.  
Urinary excretion of nitrate, nitrite and N-nitroso compounds in schistosomiasis  
and bilharzia bladder cancer patients.  
Carcinogenesis, 10, 2379-2382, 1989
34. Wagner, W.  
Das Pökeln.  
<http://www.uni-bayreuth.de/departments/ddchemie/wurst/15.html>,  
Ausdruck vom 25.9.2000
35. Wild, D.  
Untersuchungen an Rotschimmel-Reis von Monascus sp.  
Institut für Mikrobiologie und Toxikologie, Kulmbach, 2000
36. Ziehbart, D., Spiegelhalder, B., Bartsch, H.  
N-nitrosation of medicinal drugs catalysed by bacteria from human salvia and  
gastro-intestinal tract, including Helicobacter pylori.  
Carcinogenesis, 18, 383-389, 1997