

MEDIZIN

Fusobacterium nucleatum

Das Bakterium *Fusobacterium nucleatum* aus der Mundhöhle wurde in **Darmkrebs** und Lebermetastasen nachgewiesen. Der Keim löst den Krebs nicht aus, könnte aber sein Wachstum fördern. Eine viel grössere Rolle spielen jedoch die Gene und der Lebensstil.

Text: Dr. Felicitas Witte, Ärztin und Journalistin
Grafiken: Emanuele Fucecchi

Fusobakterien im Mund (Abb. 1) sollen in die Entwicklung von Parodontitis involviert sein und schaden dem Körper möglicherweise noch auf andere Weise. Schon vor einigen Jahren hatten Forscher *Fusobacterium nucleatum* in Darmkrebszellen nachgewiesen, was in Studien mit Darmkrebspatienten auf der ganzen Welt bestätigt worden war. Je mehr Fusobakterien, desto weniger Abwehrzellen fanden sich im Tumor, desto fortgeschrittener war der Krebs und desto schlechter die Prognose. Seitdem rätseln die Forscher: Siedeln sich die Bakterien nur gerne im

nekrotisierenden Zentrum des Darmkrebses an, weil die Wachstumsbedingungen dort so gut sind, oder spielen sie gar eine Rolle bei der Entstehung des Krebses, ähnlich wie *Helicobacter* bei Magenkrebs?

Symbiotische Beziehung

Eines ist sicher: Fusobakterien lösen Darmkrebs nicht aus, denn dafür ist die Entstehung des Krebses viel zu kompliziert. Aber sie könnten das Wachstum der Tumorzellen fördern. Fusobakterien und Darmkrebszellen scheinen eine Art

symbiotische Beziehung einzugehen, wie Forscher aus Harvard kürzlich zeigten.¹ Die Wissenschaftler untersuchten Proben von Patienten mit Darmkrebs. In mehreren Fällen fanden sie Fusobakterien sowohl im Primärtumor im Darm (Abb. 2) als auch in Lebermetastasen. Genetische Analysen zeigten, dass die Fusobakterien im Darm und in den Lebermetastasen identisch waren. In primären Leberzellkarzinomen wurden dagegen keine Fusobakterien gefunden. Die Krebszellen scheinen also bei der Metastasierung die Fusobakterien «mitzunehmen». Waren die Primärtumoren im Darm nicht mit Fusobakterien besiedelt, gab es auch keine Bakterien in den Lebermetastasen. Wie eng die symbiotische Beziehung zu sein scheint, zeigten Versuche mit Mäusen. Die Forscher übertrugen menschliche Darmkrebszellen mit Fusobakterien auf immunsupprimierte Mäuse, die dann von einer Mausgeneration auf die nächste weitergereicht wurden. Noch in der vierten Mäusegeneration liessen sich



Abb. 1: Fusobakterien sollen nicht nur in die Entwicklung von Parodontitis involviert sein, sondern spielen möglicherweise auch eine Rolle bei der Entwicklung von Darmkrebs.



Abb. 2: Kolonkarzinom im absteigenden Dickdarm (© Jan Hendrik Niess)

Einflussfaktoren für die Entstehung von Darmkrebs

		Senken das Risiko	Erhöhen das Risiko
Starke Evidenz	überzeugend	Körperliche Bewegung	verarbeitetes Fleisch alkoholische Getränke Übergewicht Körpergrösse als Erwachsener
	wahrscheinlich	Vollkornprodukte Nahrungsmittel mit Ballaststoffen Milchprodukte Kalzium-Supplemente	Rotes Fleisch
Begrenzte Evidenz	manche Studien weisen darauf hin	Nahrungsmittel mit Vitamin C Fisch Vitamin D Multivitamin-Supplemente	geringe Aufnahme von nicht stärkehaltigen Gemüsen Geringer Verzehr wenig Obst Nahrungsmittel mit Eisen
	aus den Studien lässt sich kein Schluss ziehen	Zerealien und Getreideprodukte, Kartoffeln, tierisches Fett, Geflügel, Krustentiere und andere Meeresfrüchte, Fettsäuren, Cholesterin, Omega-3-Fettsäuren aus Fisch, Hülsenfrüchte, Knoblauch, Kalzium, das nicht aus Milchprodukten stammt, Nahrungsmittel mit Zusatz von Zucker, Zucker (Saccharose), Kaffee, Tee, Koffein	Kohlenhydrate, Fett, Stärke, glykämische Last, glykämischer Index, Folsäure, Vitamin A, Vitamin B ₆ , Vitamin E, Selen, wenig Fett, Methionin, Beta-Carotin, Alpha-Carotin, Lycopin, Retinol, Energieaufnahme, Häufigkeit der Mahlzeiten, Form der Diät

Tab. 1: Es ist inzwischen gut belegt, welche Faktoren das Risiko für Darmkrebs senken.

Fusobakterien in den Darmkrebszellen nachweisen.

Bakterien mit Antibiotika zu behandeln, liegt nahe. So probierten die Forscher bei Mäusen mit Fusobakterien im Darmkrebs, ob das Antibiotikum Metronidazol die Tumorzellen beeinflussen könnte – ähnlich wie auch eine Antibiotikatherapie ein *Helicobacter*-assoziiertes Ulcus heilen kann. Auf Metronidazol reagieren Fusobakterien normalerweise sehr empfindlich. Nicht überraschend liessen sich nach der Antibiotikatherapie weniger Fusobakterien in den Darmkrebsen der Mäuse nachweisen, die Tumoren wuchsen auch langsamer. Erythromycin, gegen das Fusobakterien in der Regel resistent sind, hatte dagegen keinen Effekt. «Das sind sehr interessante Ergebnisse», sagt Jan Hendrik Niess, Leitender Arzt in der Gastroenterologie am Universitätsspital Basel. Es sei aber noch zu früh, daraus irgendwelche Schlüsse zu ziehen. «Was wir bisher wissen, ist, dass Fusobakterien häufiger bei Patienten mit Darmkrebs als bei Gesunden vorkommen, aber auch bei jenen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Abszessen oder Appendizitis. Ob diese Keime von der Mundflora in den Darm verschleppt werden oder ob bei manchen Menschen Fusobakterien ein nor-

maler Bestandteil der Darmflora sind, ist nicht bekannt.» Auch ob man mit einer besseren Mundhygiene Fusobakterien beseitigen und so das Darmkrebsrisiko senken könne, sei reine Spekulation. «Viel eher könnten Zahnärzte ihre Patienten darüber informieren, was wirklich das Risiko senkt – nämlich regelmässige körperliche Aktivität und eine ausgewogene Ernährung», rät Niess. «Und es schadet auch nichts, ab und zu mal auf eine Vorsorgekoloskopie hinzuweisen – damit lassen sich mindestens zwei Drittel aller kolorektalen Karzinome verhindern.»

Fleisch und Übergewicht erhöhen das Risiko

Darmkrebs ist weltweit eine der häufigsten Krebsformen. 2012 – das letzte Jahr, für das Daten verfügbar sind – erkrankten weltweit 1,4 Millionen Menschen daran, das sind 10 Prozent aller Krebsfälle. In 15 Jahren soll die Inzidenz um 60 Prozent auf mehr als 2,2 Millionen steigen. Darmkrebs ist für rund 700 000 Todesfälle pro Jahr verantwortlich – eine erschreckend hohe Zahl, wenn man bedenkt, dass sich der Krebs in vielen Fällen durch einen gesunden Lebensstil vermeiden liesse. Die neuesten Erkenntnisse, wie man durch den Lebensstil Darmkrebs verhindern kann, fassen regelmässig Experten

des Continuous Update Project (CUP) zusammen, das weltweit Daten zur Krebsprävention und zum Überleben analysiert. Das CUP wird von der Weltkrebsforschungsfoundation (World Cancer Research Fund International, WCRF) in Zusammenarbeit mit dem Amerikanischen Institut für Krebsforschung geleitet und gemanagt. Forschung aus der ganzen Welt fliesst in einer Datenbasis zusammen und wird von einem Forscherteam am Imperial College in London analysiert. Der neuste CUP-Bericht von 2017 zur Prävention von Darmkrebs (World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project) umfasst 111 Seiten.² Das Fazit: Es gibt inzwischen gute Belege, was das Risiko für kolorektalen Krebs senkt: Unter anderem körperliche Bewegung, eine Ernährung mit Vollkornprodukten, Ballaststoffen und Milchprodukten. Erhöht wird das Risiko auf der anderen Seite, wenn man viel rotes oder verarbeitetes Fleisch isst, zu viel Alkohol trinkt oder übergewichtig ist (Tab. 1 oben). Bei anderen Faktoren gibt es dagegen noch nicht viele Daten. So könnten Nahrungsmittel mit Vitamin C, Fisch, Vitamin-D- oder Multivitaminpräparate das Risiko senken und eine Ernährung mit zu vielen nicht stärkehaltigen Gemüsen, zu wenig Obst

und Gemüse oder Nahrungsmittel mit Hämeisen das Risiko erhöhen (Tab. 1 unten). Die Tipps der Experten lassen sich in wenigen Worten zusammenfassen: Übergewicht vermeiden, sich regelmässig bewegen und sich gesund ernähren, anstatt sich auf Nahrungsergänzungsmittel zu verlassen.

«Die Studienergebnisse zu rotem und vor allem zu verarbeitetem Fleisch sind ziemlich konsistent», sagt Sabine Rohrmann, Epidemiologin am Institut für Epidemiologie, Biostatistik und Prävention der Universität Zürich, die sich seit Jahrzehnten mit dem Thema Krebs und Prävention beschäftigt. Rohrmann war an der grossen EPIC-Studie, in der die Zusammenhänge zwischen Ernährung und Krebs über einen langen Zeitraum untersucht wurden, beteiligt. «Je mehr Fleisch man isst und je weniger Ballaststoffe, desto höher das Risiko.» So steigt zum Beispiel das Risiko um 18 Prozent für jede 50 g, die man mehr verarbeitetes Fleisch isst.³ In absoluten Zahlen bedeutet das: Von 1000 45-jährigen Frauen bekommen 3 in den folgenden 10 Jahren Darmkrebs. Essen diese Frauen pro Tag 100 g mehr Wurst-

waren als der Durchschnitt, erkrankten 4 von 1000.

Schweizer essen zu viel Fleisch

Wer seine Wurst nicht wiegt: Hierzulande essen Menschen täglich im Schnitt 44 g verarbeitetes Fleisch in Form von Wurst, Aufschnitt, gepökeltem und getrocknetem Fleisch, Aufstrichen, Terrinen, Fleischsaucen, Hackfleisch und Hackfleischprodukten.⁴ «Der Unterschied von drei zu vier Erkrankungen hört sich auf den ersten Blick zwar nach wenig an», sagt Rohrmann. «Aber wenn man das auf die vielen Tausenden Erkrankten umrechnet, sind das doch einige Fälle, die quasi durch Wurstwaren verursacht werden.» Von unverarbeitetem Fleisch verzehren die Schweizer täglich durchschnittlich 67 g und kommen so auf eine Gesamtmenge von ungefähr 111 g pro Tag – das ist dreimal mehr als die empfohlene Menge von 35 g. Natürlich sei es nicht per se schlimm, Fleisch zu essen, sagt Rohrmann. «Es kommt aber auf die Menge an. Und natürlich auf die anderen Risikofaktoren.» So werden gemäss einer US-amerikanischen Metaanalyse³ «nur»

5,4 Prozent der Darmkrebsfälle durch rotes und «nur» 8,2 Prozent durch verarbeitetes Fleisch verursacht. Was viele Pummelige freuen wird: Auch Übergewicht trägt lediglich mit 5,2 Prozent zum Risiko bei. Eine grössere Rolle spielen körperliche Inaktivität (16,3%), zu wenig Ballaststoffe (10,3%), Alkohol (12,8%) und Rauchen (11,7%).

Wie die einzelnen Faktoren zu Darmkrebs führen, ist nicht geklärt, es gibt aber einige Hypothesen aus Studien. So sehen Fachleute Bewegungsmangel und ein zu hohes Gewicht als miteinander verknüpfte Risikofaktoren an: Wer sich viel bewegt, beugt auch Übergewicht vor. Regelmässige Bewegung beeinflusst biologische Vorgänge und Faktoren im Körper, die an der Krebsentstehung beteiligt sind – zum Beispiel verändern sich dadurch Hormonspiegel oder Entzündungsprozesse. Auch Übergewicht greift in diese Vorgänge ein. Rotes Fleisch könnte sich ungünstig über seinen Eisengehalt auswirken. Eisen kann zusammen mit Proteinen krebsfördernde Moleküle bilden, die zu den Nitrosoverbindungen gehören. Abgesehen davon schüttert der

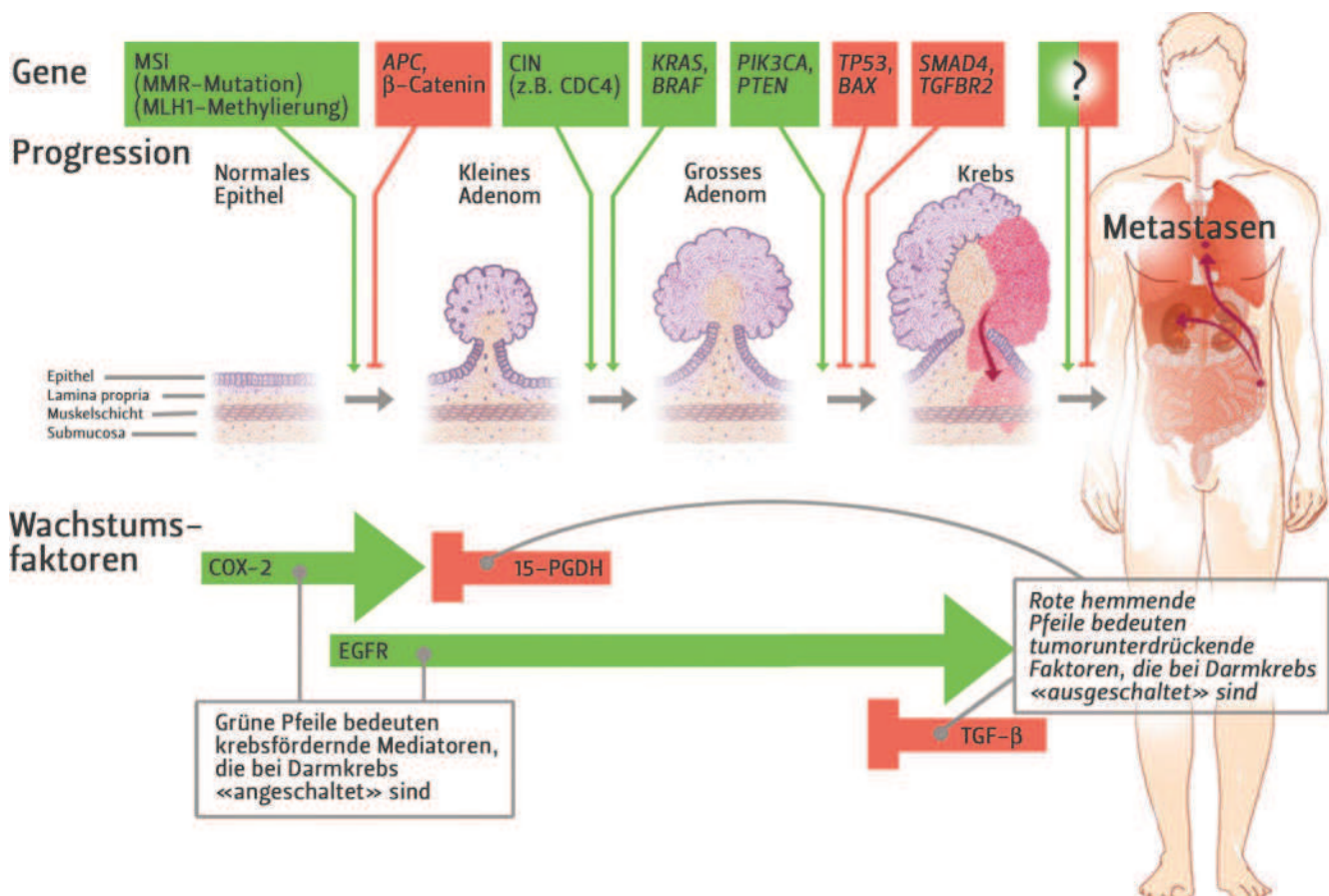


Abb. 3: Darmkrebs entwickelt sich typischerweise von einem gutartigen Adenom bis zu invasivem Darmkrebs. Bei der Progression zum Krebs spielen Mutationen in Genen eine Rolle, was jeweils den nächsten Schritt der malignen Entartung initiiert. Das Fragezeichen bedeutet, dass noch keine genetischen oder epigenetischen Veränderungen gefunden wurden, die in die Metastasierung involviert sind.

Körper beim Verzehr von Fleisch mehr Gallensäuren aus, als wenn man pflanzliche Kost isst. Bestimmte Abbauprodukte der Gallensäuren können ebenfalls kanzerogen wirken. Bei der Weiterverarbeitung von Fleisch können krebserregende Substanzen entstehen, zum Beispiel beim Grillen oder Braten, oder bei der Herstellung von Wurst. Ausserdem könnten Abbauprodukte von Alkohol bei der Krebsentstehung eine Rolle spielen.

Darmkrebs entwickelt sich typischerweise von einem gutartigen Adenom bis zu invasivem Krebs (Abb. 3). Normalerweise werden Wachstum und Vermehrung von Zellen streng reguliert. Doch Krebszellen haben es geschafft, sich dieser Wachstumskontrolle zu entziehen, sie vermehren sich ungebremst, wachsen in umliegendes Gewebe ein und zerstören es. Dass Darmzellen zu Krebszellen werden, kann viele Ursachen haben, meist wirken mehrere Faktoren zusammen. Genetische Veränderungen können zum Beispiel vererbt sein. Auch äussere Einflüsse – von Infektionen über Chemikalien bis zu einer ungesunden Lebensweise – können zu Schäden am Genom führen. Mutationen entstehen aber im Laufe des Lebens auch zufällig, und mit zunehmendem Alter kann der Körper aufgetretene Fehler nicht mehr so gut korrigieren. «Lebensumstände und genetische Faktoren sind die wichtigsten Ursachen von Darmkrebs», erklärt Niess. Gegen seine Gene kann man nichts tun, den Lebensstil kann man aber schon beeinflussen.

Erste Koloskopie mit 50 Jahren

Rund 70 Prozent der kolorektalen Karzinome treten spontan auf und 30 Prozent familiär gehäuft (Abb. 4). Von diesen lässt sich bei den meisten keine konkrete genetische Ursache nachweisen. Diese Karzinome werden als «familiäre kolorektale Karzinome» bezeichnet. Für Verwandte ersten Grades (Eltern, Geschwister, Kinder) eines Patienten mit so einem Darmkrebs ist das Risiko im Schnitt um das Doppelte bis Dreifache erhöht. Das Risiko steigt weiter um das Drei- bis Vierfache, wenn beim betroffenen Verwandten der Darmkrebs vor dem 60. Lebensjahr diagnostiziert wurde und/oder mehr als ein Verwandter ersten Grades einen Darmkrebs hat.⁵ Nur durch ein Gen vererbte Darmkrebs sind selten. Hierzu gehören zum Beispiel das hereditäre kolorektale Karzinom ohne Polyposis (HNPCC). Genträger haben ein 50- bis 70-prozentiges Risiko, Darm-

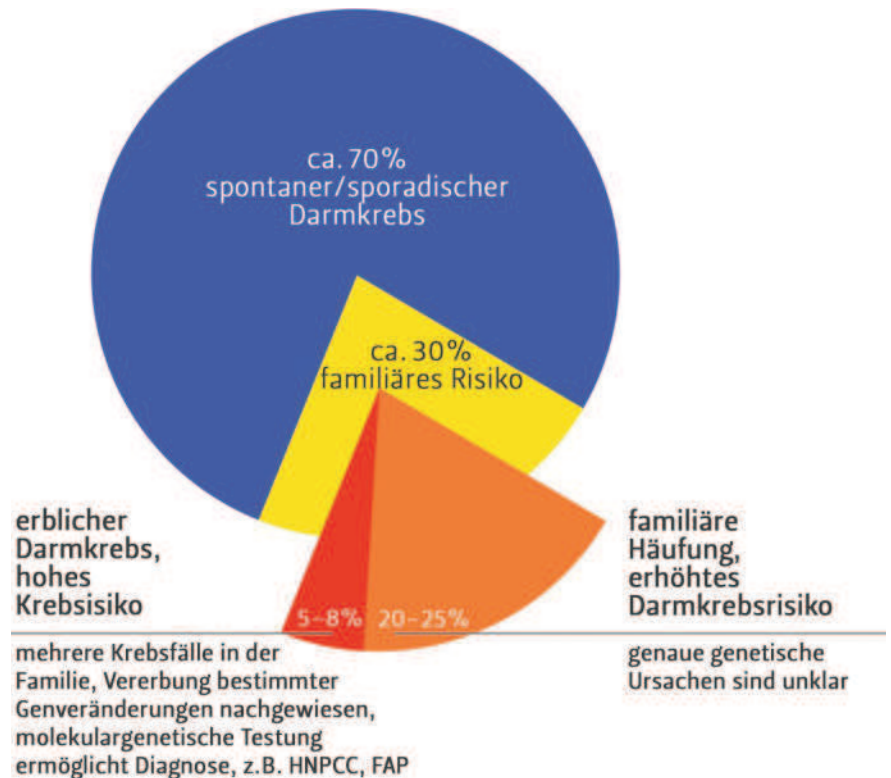


Abb. 4: Die meisten Darmkrebsfälle entstehen spontan. Wer Darmkrebs in der Familie hat, hat ein höheres Risiko, selbst daran zu erkranken. Am besten lässt man sich vom Fachmann beraten, welche Früherkennungsuntersuchungen sinnvoll sind.

krebs zu bekommen, ein 20- bis 60-prozentiges für ein Endometriumkarzinom und ein hohes Risiko für andere Karzinome, etwa im Eierstock, Magen, Dünndarm oder in den Harnwegen. Die Diagnose dieser Krebsarten ist nicht einfach. Hat eine Familie den Verdacht, dieser Krebs könne vorliegen, lässt man sich am besten in einem erfahrenen Zentrum für familiären Darmkrebs beraten. Für HNPCC gibt es zum Beispiel Kriterien, die einem sagen, ob man eine Mutationsanalyse durchführen sollte. Eine andere monogene Form von Darmkrebs ist die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP). Hierbei hat der Betroffene mehr als 100 Adenome in Kolon oder Rektum. Weil es so viele sind, bekommen nahezu alle der Betroffenen Darmkrebs. Daneben gibt es noch weitere monogen vererbte Darmkrebsformen, zum Beispiel die attenuierte FAP mit weniger als 100 Adenomen oder die MUTYH-assoziierte Polyposis (MAP) mit autosomalrezessivem Erbgang und etwas geringerem Krebsrisiko. Jeder Mensch ohne familiäres Risiko sollte mit 50 Jahren eine Koloskopie machen lassen, empfiehlt Gastroenterologe Niess. Sieht der Arzt dabei ein Adenom, kann er es mit einer Schlinge abtragen und so verhindern, dass sich das Adenom zu

Darmkrebs entwickelt. «Findet der Arzt in der Koloskopie keine Adenome, reicht es, die Koloskopie in zehn Jahren zu wiederholen.» Ist ein erstgradig Verwandter an Darmkrebs erkrankt, rät er, die erste Koloskopie zehn Jahre früher durchführen zu lassen, als der Verwandte alt war zum Zeitpunkt der Diagnose. «Ist zum Beispiel der Vater mit 50 Jahren an Darmkrebs erkrankt, sollten die Kinder mit 40 die erste Koloskopie machen lassen», erklärt Niess. Zahnärzte könnten bei Vorbeugung und Früherkennung eine grosse Rolle spielen. «Sensibilisieren Sie Ihre Patienten für die Möglichkeit einer Koloskopie», sagt er. Und es schadet natürlich auch nicht, den Patienten während einer längeren Zahnbehandlung immer mal wieder auf einen gesunden Lebensstil hinzuweisen.

Literatur

- 1 BULLMAN S ET AL.: Science, online vom 23.11.2017
- 2 Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Colorectal Cancer. 2017.] Download unter wcrf.org/colorectal-cancer-2017). Letzter Zugang am 31.1.2018
- 3 ISLAMIF ET AL.: CA Cancer J Clin. 2018; 68: 31-54
- 4 www.blv.admin.ch/blv/de/home/lebensmittel-und-ernaehrung/ernaehrung/menuch/menuch-ergebnisse-ernaehrung.html. Letzter Zugang am 31.1.2018
- 5 S3-Leitlinie kolorektales Karzinom. Langversion 1.1, 2014, www.awmf.de