Antioxidative Vitamine

U.

Moser

F. Hoffmann-La Roche AG, Abteilung Vitamin und Ernährungsforschung, Basel, Schweiz

Schlüsselwörter

Vitamin E
Vitamin C
β-Carotin
Krebs
Herz-Kreislauf-Krankheiten

Zusammenfassung

Ernährungsgewohnheiten beeinflussen das Risiko, an degenerativen Prozessen zu erkranken. Der Konsum einer an Früchten und Gemüse reichen Diät verringert das Risiko, übermässiger Fettverzehr, vor allem gesättigte Fettsäuren, erhöht die Gefahr einer Krebs- oder Koronarerkrankung. Einige Nahrungskomponenten, welche für die Gesundheit wichtig sind, konnten in den letzten Jahren mittels epidemiologischer Studien identifiziert werden. Plasmaspiegel von Vitamin E, C und β-Carotin sind erniedrigt bei Personen, die an Krebs oder kardiovaskulären Krankheiten leiden. Die Tatsache, dass fast alle zellulären Strukturen durch Radikale geschädigt werden können, welche entweder durch interne Mechanismen oder durch externe Prozesse gebildet werden, führte zur Antioxidant-Hypothese von Atherosklerose. Kürzlich wurde aber auch festgestellt, dass die Vitamine einen direkten Einfluss auf zelluläre Regulationen haben. β-Carotin reguliert die Expression von Connexin43, ein porenbildendes Protein, und Vitamin E reguliert die Zellteilung der glatten Muskulatur. Zusätzliche Information über den Wirkungsmechanismus der Vitamine bei zellulären Regulationen wird das Verständnis über deren Rolle bei der Prävention fördern. Eine ausreichende Versorgung mit diesen antioxidativen Vitaminen senkt das Risiko einer degenerativen Krankheit wie Krebs oder Herz-Kreislauf-Störungen.

Dr. U. Moser, Hoffmann-La Roche Ltd, Dept. VFEH, Bldg. 60/309, CH-4002 Basel (Schweiz)

Key Words

Vitamin E Vitamin C β-Carotene Cancer Cardiovascular disease

Summary

Antioxidant Vitamins

Nutritional habits influence the risk of becoming affected with a degenerative disease. Fruits and vegetables are considered to be protective and excessive fat consumption, especially saturated fatty acids, are linked to the course of cancer and cardiovascular events. Some of the components that are responsible for the health benefit could be identified the last years by means of epidemiological studies. Plasma levels of the antioxidant vitamins C, E and β-carotene are lower in patients suffering from cancer or cardiovascular disease. The finding that almost all cellular structures can be damaged by radicals, generated either by internal mechanisms or by external pollutants, led to the antioxidant hypothesis of atherosclerosis. Latest results point, however, to a direct involvement of these vitamins in cellular regulation: β-carotene regulates the expression of connexin43, a gap junction protein, and vitamin E is linked directly to the regulation of smooth muscle proliferation. More information about the mechanistic involvement of nutrients in cell regulation will help us to understand their role in the prevention of diseases. An adequate supply with these antioxidant vitamins lowers the risk of degenerative diseases like cardiovascular events and cancer.

Schon seit Generationen ist bekannt, dass eine an Früchten und Gemüse reiche Ernährung gesund sei. Nur, wenn man als Kind bohrte um herauszufinden, weshalb man ausgerechnet Spinat essen sollte, erhielt man kaum eine befriedigende Antwort. Erst in den letzten Jahren konnte der Zusammenhang zwischen Ernährung und dem Risiko einer Erkrankung durch epidemiologische Studien belegt werden [1]. Die wohl erste Interventionsstudie, die den Beweis zwischen Ernährung und Gesundheit aufgezeigt hatte, wurde 1747 vom schottischen Flottenarzt James Lind durchgeführt: Er behandelte je 2 an Skorbut erkrankte Matrosen täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen entweder mit 1,1 Liter Most, 3×25 Tropfen Vitriol, 3×18 ml Essig, 0,3 Liter Meerwasser, 2 Orangen plus 1 Zitrone oder mit 4 ml einer medizinischen Paste. Der Heilerfolg der Zitrusfrüchte war eklatant, Most zeigte eine wesentlich geringere Wirkung, und die anderen Behandlungsarten änderten den Verlauf der Erkrankung nicht [2].

Offenbar gab es zu dieser Zeit Kommunikationsprobleme, denn die Erkenntnis wurde bald vergessen, und es dauerte fast 2 Jahrhunderte, bis die Vitamine entdeckt wurden und man die 13 essentiellen Komponenten (neben den essentiellen Aminosäuren und Fettsäuren) in der Nahrung identifizieren konnte. In der US-Armee wurde zuerst die Bedeutung der Vitamine für die Gesundheit erkannt, denn kränkelnde Soldaten waren kaum für einen Einsatz geeignet. 1943 erschienen die ersten Empfehlungen für die tägliche Einnahme von Vitaminen und Mineralien [3]. Die meisten Länder folgten dem Beispiel, und so kann man heute durch Gegenüberstellung von Bedarf und von durch Ernährungserhebungen gewonnenen durchschnittlichen Einnahmen den Ernährungszustand der Bevölkerung abschätzen. In der Schweiz ist der Durchschnittsbürger gemäss dem 3. Schweizerischen Ernährungsbericht mit allen Vitaminen ausreichend versorgt [4], und tatsächlich sind die klassischen Vitaminmangelkrankheiten wie Skorbut, Rachitis, Beriberi, Pellagra und Xerophthalmie kaum mehr anzutreffen. Degenerative Prozesse wie Krebs oder kardiovaskuläre Erkrankungen sind heute die häufigsten Todesursachen und belasten das Gesundheitswesen erheblich. Die geschätzten Ausgaben für direkte und Folgekosten für Herz-Kreislauf-Krankheiten betragen in der Schweiz jährlich über 3 Mia. Franken [5]. Die Veränderung in der Altersstruktur der Bevölkerung wird diese Entwicklung noch verschärfen. Vergleicht man die Struktur der Altersverteilung im Kanton Zürich von 1900 und 1990, erkennt man den Trend von der pyramidalen Form zur Rechtecksform (Abb. 1) [6]. Das bedeutet, dass der Anteil der über 60jährigen an der Bevölkerung ansteigt. Man schätzt, dass weltweit bis im Jahr 2050 2500 Mio. oder 20% der Männer über 65 Jahre alt sein werden. 1992 waren es noch 342 Mio. oder etwa 6,2% [7]. Für das Gesundheitswesen stellt sich hier die Frage, wo die Hebel anzusetzen sind: bei der Heilung oder Prävention. Aus Amerika haben wir für beides ein Beispiel: Am 23. Dezember 1971 unterzeichnete der damalige Präsident Richard Nixon den National Cancer Act mit dem Ziel, dem Krebs den Kampf anzusagen und ihn zu besiegen. Bis 1994 wurden etwa 25 Mia. Dollar an Forschungskosten für die Heilung des Krebses ausgegeben. Trotzdem nahm die Sterblichkeit an Lungenkrebs bei Frauen um 100% zu, diejenige von Melanom und Prostatakrebs um 80%. Die gesamte Krebsrate stieg um 18%. Einzige die 5-Jahres-Überlebensrate, ein Mass für den Heilerfolg, reduzierte sich um 4%, was wohl auf die verbesserte Diagnostik zurückzuführen ist. Etwa im gleichen Zeitrahmen lancierte das National Heart, Lung & Blood Institute eine Kampagne zur Prävention von Herz-Kreislauf-Krankheiten mittels gesunder Diät und körperlicher Bewegung. Der Erfolg blieb nicht aus: Die Sterberate verringerte sich um 30% [8]. Um herauszufinden, welche Bestandteile in der Nahrung für die Prävention wichtig sind, führt man zunächst epidemiologische Studien durch. Diese liefern zwar keine Beweise, doch erhält

man aus den Beobachtungen Hinweise, die man wie Mosaiksteine zu einem Bild zusammenfügen kann. Im folgenden sollen einige Studien beschrieben werden.

Basler Studie

In den Jahren 1971 bis 1973 wurden bei 2974 männlichen Angestellten der Basler Chemie die Blutplasmawerte der Vitamine bestimmt. In der Folgezeit starben bis 1985 204 Männer an Krebs. Verglichen mit den Überlebenden, waren bei diesen 204 Männern die Carotin- und Vitamin-C-Werte erniedrigt. Dies war vor allem bei denjenigen ausgeprägt, die an Magenkrebs gestorben sind; aber auch die 68 an Lungenkrebs Gestorbenen hatten niedrige Carotin-Plasmaspiegel. Dies bedeutet, dass offenbar diejenigen, die an Krebs erkrankten, weniger vitaminreiche Nahrung zu sich nahmen [9]. Es gibt zahlreiche ähnliche Studien, die beschreiben, dass hohe Vitamin-Plasmaspiegel bei Frauen und Männern mit einem erniedrigten Krebsrisiko korrelieren.

Abb. 1. Altersstruktur der Bevölkerung im Kanton Zürich in den Jahren 1900 und 1990 [6].
279

MONICA-Studie

Die in den frühen 80er Jahren begonnene MONICA-Studie (MONItoring of CARDiovascular disease) hat zum Ziel, eine Erklärung für das ausgeprägte Nord-Süd-Gefälle der Herz-Kreislauf-Mortalität zu finden. In Nordeuropa ist die Herz-Kreislauf-Sterblichkeit 5–6mal so hoch wie im Mittelmeerraum. Mit den «traditionellen» Risikofaktoren kann man dies nicht erklären, denn das Raucherverhalten ist im Norden nicht anders als im Süden, und auch der durchschnittliche Blutdruck oder der Cholesteringehalt sind kaum verschieden. Hingegen sind die Antioxidant-Vitamin-Plasmaspiegel im Norden wesentlich tiefer als im Süden. Vor allem das Vitamin E korreliert ausgezeichnet mit der IHD-Mortalität (IHD = ischemic heart disease) der 16 untersuchten Populationen ($r^2 = 0,62$). Es versteht sich von selbst, dass bei einer so komplexen Erkrankung nicht nur ein Faktor bestimmend sein kann. Fasst man den Risikofaktor Cholesterin sowie die Plasmaspiegel der Vitamine C, E sowie des β -Carotins unter Berücksichtigung eines speziellen Risikofaktors für Finnland zusammen, erhöht sich r^2 auf 0,89 [10]. Obschon dieses Ergebnis äusserst ermutigend ist, darf es nicht darüber hinwegtäuschen, dass auch andere unbeachtete Faktoren eine wesentliche Rolle spielen könnten. Es braucht deshalb auch andere Studien, die den Zusammenhang Ernährung-Erkrankung von einer anderen Seite beleuchten wie z. B. der Vergleich zwischen Erkrankten und Gesunden in sogenannten Case-control-Studien.

Angina-pectoris-Studie

In Schottland fand man unter 6000 Männern im Alter von 35–54 Jahren 110 Fälle mit unbehandelter Angina pectoris. Man hat diese mit 394 gesunden Kontrollen verglichen, unter der Annahme, dass Blutdruckwerte oder Cholesterinspiegel erhöht sein müssten. Dies war nicht der Fall; hingegen waren bei den Erkrankten die Vitamine A, E, C sowie das β -Carotin erniedrigt [11].

In den bisher beschriebenen Studien wurden die einzelnen Vitamine im Plasma gemessen und mit der Zielgrösse, d.h. Erkrankungsrate oder Risiko einer Erkrankung, korreliert. Bei grösseren Untersuchungen ist dies nicht mehr möglich. Da auch eine relativ geringe ernährungsbedingte Beeinflussung des Erkrankungsrisikos für das Gesundheitswesen enorme positive Auswirkungen haben kann, ist es unumgänglich, auch grosse Kollektive zu analysieren. Anhand von Ernährungserhebungen kann man die Einnahmen einzelner Nahrungskomponenten recht gut erfassen. Auch dazu sei ein Beispiel erwähnt.

Health Professionals Study

Bei 39910 Männern im Alter von 40–75 Jahren mit mediz-nischen Berufen wurde 1986 mittels Fragebogen die durchschnittliche pro Tag eingenommene Menge der Vitamine erhoben. Während der folgenden 4 Jahre registrierte man 667 Fälle von Koronarkrankheiten; dabei stellte man fest, dass die Vitamin-E-Einnahme signifikant mit dem Krankheits-risiko korre-lierte. Bei β -Carotin war dies etwas schwächer ausgeprägt, und zwar nur bei den Rauchern [12]. Auch bezüglich Herz-Kreis-lauf gibt es weitere epidemiolo-gische Studien mit ähnlichen Resultaten. Zusammenfassend kann man aus den epidemiologischen Be-obachtungsstudien ableiten, dass die Vitamine E und C, aber auch das β -Carotin bei der Verhütung von Krebs und Herz-Kreislaufkrankheiten eine bedeutende Rolle spielen. Den Beweis können allerdings erst Interventionsstudien erbringen. Um solche aufwendigen und teuren Untersuchungen zu recht-fertigen, braucht es eine plausible Begründung, weshalb aus-gerechnet diese Nahrungskomponenten so wichtig sind; sie könnten auch als Marker für eine besondere Lebensweise dienen. Kann man aber die präventive Wirkung anhand der biologischen Aktivitäten erklären, sind weitere Abklärungen durchaus gerechtfertigt. Im folgenden sollen nun die mög-lichen Wirkungsweisen von Vitamin C, E und β -Carotin erläu-tert werden.

Antioxidanshypothese

Die Vitamine E, C und das β -Carotin haben die Eigenschaft, als Antioxidantien Elektronen abzugeben oder Energie von angeregten Elektronen aufzunehmen. Durch Radikale oder durch andere reaktive Moleküle verursachte Kettenreak-tionen können somit abgebrochen und Schäden an Zell-strukturen verhindert werden. Dank ihrer unterschiedlichen Lösungseigenschaften wirken sie in verschiedenen Kompar-timenten: Vitamin C im wässrigen und Vitamin E sowie β -Carotin im lipophilen Milieu. An den Mem-branoberflächen kann das Vitamin C das Tocopherylradikal regenerieren. Vitamin C wird durch Enzyme, die Semidehydroascorbatreduk-tase und die Dehydroascorbatreduktase regeneriert. Zwar sind Radikale unter gewissen Umständen erwünscht; Makro-phagen und Leukozyten z. B. produzieren sie zur Abwehr gegen Mikroben. Unerwünscht hingegen sind sie dann, wenn sie in zu hohem Masse von aussen zugeführt werden (Rauchen!) oder wenn deren Synthese aus unvollständig kontrollierten Abläufen resultiert. Das Übertragen von Elektronen auf Sauerstoff in der mitochondrialen Atmungskette sowie die Metabolisierung verschiedener Moleküle in den Peroxisomen ist mit der Produktion von Radikalen und Peroxiden verbunden. Fast alle Strukturen in einer Zelle können durch diese reak-tiven Partikel verändert oder zerstört werden. Modifizierte DNS (Erbsubstanz) kann zur Entartung und schliesslich zur Entwicklung von Krebs führen, wenn sie nicht abgebaut oder repariert wird. Proteine wie z. B. Enzyme können ihre Akti-vität einbüßen und Membranen ihre vielfältigen Ei-genschaf-ten verlieren. Im Falle der LDL (low density lipoprotein) kann eine Oxidation der mehrfach ungesättigten Fettsäuren zu

280 Moser Antioxi-dative Vitamine

hochreaktiven Aldehyden führen, die ihrerseits mit verschie-denen Strukturen reagieren können. Wird das Apoprotein der LDL modifiziert, verliert das Partikel seine Adresse. Makro-phagen erkennen zwar diese unbrauchbar gewordene LDL, doch führt deren Aktivierung zu einer fatalen Kettenreaktion von komplexen Vorgängen, die schliesslich zum Gefässver-schluss führen können.

All diese Vorgänge verlaufen über eine Zeitspanne von Jahren und sind wenigstens in der Anfangsphase für den Organismus nicht fatal. Da in der Natur die Arterhaltung wichtig ist und nicht das unbeschwerte Altwerden, ist es verständlich, dass der Organismus nicht komplizierte Moleküle synthetisiert, auf die er zum Überleben der reproduktiven Phase verzichten kann.

Regulation der Proliferation

Zusätzlich zu den antioxidativen Eigenschaften beeinflussen Vitamin E und β -Carotin die Regulation der Zellorganisation. Zellen kommunizieren untereinander mittels Poren, durch die kleine Moleküle durchwandern und z. B. Signalstoffe weitergeben können. Krebszellen haben deutlich weniger solcher Kanäle als normales Gewebe. Im Zellkulturmodell konnte nun gezeigt werden, dass β -Carotin die Bildung solcher Poren fördert. Da auch Canthaxanthin dieselbe Eigenschaft aufweist, wird vermutet, dass dies nicht auf der Provitamin-A-Aktivität beruhen könne [13].

Ebenfalls im Zellkulturmodell reguliert α -Tocopherol die Proliferation der glatten Muskelzellen; die anderen Isomere (β -, γ - und δ -Tocopherol) haben keine Wirkung [14, 15]. Falls diese Überlegungen zutreffen, müsste die Verabreichung dieser Antioxidantien beim Tier oder Menschen eine Reduktion des Krankheitsrisikos bewirken. Die Wirksamkeit von α -Tocopherol konnte im Tiermodell mit WHHL-Kaninchen bewiesen werden. Wegen eines genetischen Defekts entwickeln diese Tiere schon bald nach der Geburt Arteriosklerose. Falls oxidative Prozesse eine Rolle bei der Progression der Krankheit spielen, sollte man wenigstens die Entwicklung mit Antioxidantien verlangsamen können. Dies war auch tatsächlich der Fall. Nach 120 Tagen Behandlung mit 300 mg α -Tocopherol pro kg Futter waren nur 12,5% der Aorta mit Läsionen bedeckt gegenüber 23,9% in den Kontrolltieren [16]. Die vielversprechenden Resultate der epidemiologischen Studien sowie die plausible Erklärung der Wirkungsweise haben einige Wissenschaftler ermutigt, grosse Interventionsstudien mit verschiedenen Vitaminkombinationen durchzuführen. Hier soll kurz auf die wichtigsten eingegangen werden.

Mundkrebs

Betelnusskauer in Indien entwickeln durch die ständige Einwirkung der Noxe zuerst eine Leukoplakie, die später zum Mundkrebs entartet. Anhand der Anzahl veränderter Zellkerne in der Mundschleimhaut kann man den Verlauf der

Krankheit verfolgen. In einer Placebo-kontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit 180 mg β -Carotin pro Woche über 6 Monate zu einer signifikanten Abnahme der entarteten Zellen führte [17].

Linxian-Studie

In der chinesischen Provinz Linxian, wo der Magenkrebs auffallend häufig ist, wurden 29 584 Personen im Alter zwischen 40 und 69 Jahren in 8 Gruppen aufgeteilt und über 5 Jahre mit 7 verschiedenen Vitamin- und Mineralienkombinationen oder einem Placebo versorgt. Am besten schnitten diejenigen ab, welche täglich die Kombination von 30 mg α -Tocopherol, 15 mg β -Carotin und 50 μ g Selen erhalten haben. In dieser Gruppe war die totale Sterblichkeit signifikant um 9% und die Krebsmortalität um 13% vermindert, wobei die 23%-Reduktion der Magenkrebstodesfälle am ausgeprägtesten war [18]. Obschon diese Resultate sehr vielversprechend sind, darf man nicht vergessen, dass in diesem Falle wohl eine Bevölkerungsgruppe mit einer eher einseitigen Ernährung untersucht wurde. In den letzten Monaten wurden auch Studien veröffentlicht, wo die Supplementierung mit antioxidativen Vitaminen nicht die erhoffte Wirkung zeigte.

Polypen-Studie

864 Patienten mit Enddarmpolypen wurden in 4 Gruppen eingeteilt und erhielten über einen Zeitraum von 4 Jahren täglich entweder 25 mg β -Carotin, 1 g Vitamin C plus 400 mg Vitamin E, eine Kombination von allen 3 oder ein Placebo. Bei den 751, die die Studie beendeten, zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Anzahl der neu gebildeten Adenome [19].

ATBC-Studie

Als eine der ersten grossen Interventionsstudien geplant, sollte die α -Tocopherol-/ β -Carotin-Studie die verhütende Wirkung dieser Nahrungskomponenten auf den Lungenkrebs beweisen. Probanden waren 29133 starke Raucher, die in 4 Gruppen aufgeteilt wurden. Über 5–8 Jahre erhielten sie entweder täglich 20 mg β -Carotin, 50 mg α -Tocopherol, eine Kombination von beiden oder ein Placebo. Das Ergebnis war enttäuschend: Keine der Behandlungsgruppen zeigte auch nur den Ansatz einer Verbesserung. Im Gegenteil, in der β -Carotin-Gruppe war die Lungenkrebssterblichkeit höher als in der Nicht- β -Carotin-Gruppe. Erstaunlich war hingegen die reduzierte Prostatakrebssterblichkeit in der Gruppe, die Vitamin E erhalten hatte [20].

Genau wie in der Linxian-Studie darf man auch hier nicht verallgemeinern, sondern muss die Ergebnisse objektiv analysieren. Offenbar hat man von den antioxidativen Vitaminen zu viel erwartet. Ätiologie und Pathogenese des Krebses sind

281

sehr komplex, und es ist noch ungewiss, welche Phasen durch Vitamine beeinflussbar sind. In Interventionsstudien mit den Endpunkten Mortalität und Inzidenz erfasst man nur die Wirkung einer Substanz auf den Verlauf der Krankheit in der Spät- oder gar Endphase. Ob andere degenerative Prozesse wie Arteriosklerose durch Antioxidantien beeinflussbar sind, werden die Ergebnisse laufender Studien zeigen. Vielversprechend scheint hingegen auch die Unterstützung klassischer Therapien durch Vitamine zu sein. Eine Studie, welche in diese Richtung zeigt, sei noch erwähnt.

Blasenkrebs-Studie

65 an Blasenkrebs erkrankte und behandelte Personen wurden in 2 Gruppen eingeteilt: Die eine erhielt zusätzlich zur normalen Behandlung ein einfaches Multivitaminpräparat. Der zweiten Gruppe gab man zusätzlich 12 mg Vitamin A, 100 mg Vitamin B₁₂, 2 g Vitamin C, 268 mg Vitamin E und 90 mg Zink. In der ersten Gruppe hatten 24 von 30 Patienten ein Rezidiv (80%), in der hochdosierten Vitamingruppe nur 14 von 35 (40%) [21].

Vitamine sind keine Heilmittel, doch für eine optimale Gesundheit sind sie unabdingbar. Auch sollte man durch weitere

Studien abklären, inwieweit man durch Verbesserung der Ernährung die Effizienz einer Behandlung steigern kann.

Schlussfolgerung

Aus den erwähnten epidemiologischen Studien kann man folgendes schliessen:

Je höher die Plasmaspiegel der Vitamine E, C und β -Carotin sind, desto geringer ist das Risiko von Krebs oder Herz-Kreislauf-Krankheiten.

Man kann folgende Richtwerte für Plasmaspiegel ableiten:

über 28 $\mu\text{mol/l}$ für das Vitamin E

über 40 $\mu\text{mol/l}$ für das Vitamin C

über 0,4 $\mu\text{mol/l}$ für das β -Carotin.

Um diese Werte zu erreichen, sollte man täglich 40–60 mg Vitamin E, 120–150 mg Vitamin C sowie 5–10 mg β -Carotin zu sich nehmen. Diese Einnahmen sind aufgrund der vorhandenen Daten geschätzt und bedürfen noch einer verbesserten wissenschaftlichen Grundlage. Die Grössenordnung wird sich aber kaum ändern. Sie wird in jedem Falle über den gängigen Empfehlungen liegen, die lediglich eine Verhinderung eines Mangels bezwecken.

Literatur

Ziegler RG: Vegetables, fruits, and carotenoids and the risk of cancer. *Am J Clin Nutr* 1991;53(supp 1): 251S-259S.

Lind J: A Treatise on the Scurvy. London 1753, repub-lished by Edinburgh University Press, Edinburgh, 1953.

NRC (National Research Council): Recommended dietary allowances. Reprint and circular series No. 115. Washington DC, National Research Council, 1943.

Rufer-Meineke R: Versorgung mit Vitaminen. *Dritter Schweizerischer Ernährungsbericht* Stähelin HB, Lüthy J, Casabianca A, Monnier N, Müller H-R, Schutz Y, Sieber R (Hrsg): *Dritter Schweizerischer Ernährungsbericht*. 1991, pp 55–69.

Gutzwiller F, Rickenbach M, Bopp M, La Vecchia C, Levi F: Herz-Kreislauf-Krankheiten: Epidemiologie und Prevention. *Stähelin HB, Lüthy J, Casabianca A, Monnier N, Müller H-R, Schutz Y, Sieber R (Hrsg): Dritter Schweizerischer Ernährungsbericht*. 1991, pp 423–432.

Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Zürich (Hrsg): *Gesundheit im Kanton Zürich. Bericht und Massnahmen*, 1994.

Olshansky SJ, Carnes BA, Cassel CK: The aging of the human species. *Sci Am* 1993;4:46–52.

Beardsley T: A war not won – trends in cancer epidemiology. *Sci Am* 1994;January:130–138.

Stähelin HB, Gey KF, Eichholzer M, Ludin B, Bernasconi F, Thurneysen J, Burbacher G: Plasma antioxidant vitamins and subsequent cancer mortality in the 12-year follow up of the prospective Basel Study. *Am J Epidemiol* 1991;133:766–775.

Gey KF, Moser UK, Jordan P, Stähelin HB, Eichholzer M, Ludin E: Increased risk of cardiovascular disease at suboptimal plasma concentrations of essential antioxidants – an epidemiological update with special attention to carotene and vitamin C. *Am J Clin Nutr* 1993;57(suppl):S787-S797.

Riemersma RA, Wood DA, Macintyre CC, Elton RA, Gey KF, Oliver MF: Risk of angina pectoris and plasma concentrations of vitamins A, C, and E and carotene. *Lancet* 1991;337:1–5.

Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willet WC: Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993;328:1450–1456.

Zhang LX, Cooney RV, Bertram JS: Carotenoids enhance gap junctional communication and inhibit lipid peroxidation in C3H/10T1/2 cells – relationship to their cancer chemopreventive action. *Carcino-genesis* 1991;12:2109–2114.

Chatelain E, Boscoboinik DO, Bartoli GM, Kagan VE, Gey FK, Packer L, Azzi A: Inhibition of smooth muscle cell proliferation and protein kinase-C activity by tocopherols and tocotrienols. *Biochim Biophys Acta* 1991;1176:83–89.

Azzi A, Boscoboinik D, Chatelain E, Ozer NK, Stauble B: D-alpha-tocopherol control of cell proliferation. *Mol Aspects Med* 1993;14:265–271.

Moser U, Georgi H; Jordan P, Gey F: Reduction of arteriosclerotic lesions in WHHL rabbits by vitamin E. Second International Conference, Antioxidant Vitamins and Beta-Carotene in Disease Prevention, Berlin, 1994.

Stich HF, Rosin MP, Hornby AP, Mathew B, Sankaranarayanan R, Nair MK: Remission of oral leuko-plakias and micronuclei in tobacco/bete quid chewers treated with beta-carotene and with beta-carotene plus vitamin A. *Int J Cancer* 1988;42:195–199.

Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo WD, Dawsey S, Wang GQ, Yang CS, Zheng SF, Gail M, Li GY, Yu Y, Liu BQ, Tangrea J, Sun YH, Liu FS, Fraumeni JF, Zhang YH, Li B: Nutrition intervention trials in Linxian, China – supplementation with specific vitamin/mineral

combinations, cancer incidence and disease-specific mortality in the general population. *Natl Cancer Inst* 1993;85:1483–1492.

19 Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, Freeman DH, Beck GJ, Bond JH, Colacchio TA, Collier JA, Frankl HD, Haile RW, Mandel JS, Nierenberg DW, Rothstein R, Snover DC, Stevens MM, Summers RW, Vanstolk RU: Clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. *N Engl J Med* 1994;331:141–147.

Heinonen OP, Huttunen JK, Albanes D, Haapa-koski J, Palmgren J, Pietinen P, Pikkarainen J, Rautalahti M, Virtamo J, Edwards BK, Greenwald P, Hartman AM, Taylor PR, Haukka J, Jarvinen P, Malila N, Rapola S, Jokinen P, Karjalainen J, Lauro-nen J, Mutikainen J, Saikkoski M, Suorsa T, Tiainen, Verkasalo M, Barrett M, Alfthan G, Ehn-holm C, Gref CG, Sundvall J, Haapa EM, Ovas-kainen ML, Palvaalhol M, Roos E, Pukkala E, Teppo L, Frick H, Pasternack A, Brown BW, Demets DL, Kokkola K, Tala E, Aalto E, Maenpaa V, Tienhaara L, Jarvinen M, Kuuliala I, Linko L, Mikkola E, et al: Effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330:1029–1035.

Lamm DL, Riggs DR, Shriver JS, Vangilder PF, Rach JF, Dehaven JJ: Megadose vitamins in bladder cancer – a double-blind clinical trial. *J Urol* 1994; 151:21–26.