

Einleitung

Im ersten Teil des Reviews wurden die vielversprechenden chemopräventiven und ernährungstherapeutischen Wirkungen des Granatapfels diskutiert. Der vorliegende zweite Teil widmet sich kurz dem traditionellen und mythologischen Hintergrund des Granatapfels und erörtert ausführlich die antioxidativen, antiinflammatorischen, neuroprotektiven und antiarteriosklerotischen Wirkungen des Granatapfels, die sich in klinischen Studien für den Saft in der Ernährungstherapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bereits eindrucksvoll bestätigt haben.

Traditionelle Wirkung

Vom Mittleren Osten bis Indien und China, vom Mittelmeer bis in die neue Welt (Kalifornien, Mexiko) zieht sich heute das Verbreitungsgebiet des Granatapfels, der weltweit in Hunderten verschiedener Sorten wächst [64]. Die heilenden und adstringierenden Eigenschaften des Granatapfels sind seit alters her bekannt und ließen ihn zu einem beliebten Mittel der überlieferten Heilkunde werden. Im Ayurveda wird der Granatapfel wegen seiner kühlenden (= Anti-Pitta = antientzündlichen) Wirkung geschätzt. Sein Saft gilt als Erfrischungsgetränk und Bluttonikum [58]. Tatsächlich dürfte die wissenschaftlich nachweisbare antientzündliche Wirkung des Saftes auch für seine hohe Wirksamkeit bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs eine zentrale Rolle spielen.

Granatapfel: Prävention und adjuvante Ernährungstherapie bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Zusammenfassung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen können die Lebensqualität frühzeitig deutlich einschränken und stellen nach wie vor die häufigste Todesursache dar. Zahlreiche Veröffentlichungen, darunter eine Reihe eindrucksvoller klinischer Studien, sind in den letzten Jahren über den Granatapfel und seine herausragenden protektiven und ernährungstherapeutischen Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System erschienen. Über verschiedenste zellregulatorische, antiinflammatorische und antioxidative Effekte wirken die natürlichen Pflanzenstoffe des Granatapfels der Pathogenese der Arteriosklerose entgegen. So vermochte der auch für Diabetiker gesunde Saft in einer Reihe klinischer Studien deutlich die Myokarddurchblutung bei KHK-Patienten zu verbessern und arteriosklerotische Ablagerungen in der Karotis zu reduzieren.

Die außerordentliche antioxidative Kraft von Granatapfelsaft *in vitro* bestätigt sich in einer deutlichen Steigerung des Gesamt-Antioxidanzien-Status (TAS) beim Menschen. Granatapfelsaft und fermentierte Essenzen modulieren Entzündungsprozesse. Hierbei dürfte die Aktivierungshemmung von NF-kappa-B, die in neun Studien nachgewiesen wurde, eine zentrale Rolle spielen.

Schlüsselwörter

Granatapfel, Arteriosklerose, Immunmodulation, Antioxidans.

Abstract

Cardiovascular diseases can prematurely limit the quality of life and are still the major cause of death. In recent years numerous research data, amongst them remarkable clinical studies, have been published on pomegranate and its protective and nutritionally therapeutic effects on the cardiovascular system. Via diverse cell regulatory, anti-inflammatory and anti-oxidative pathways, the natural plant substances of pomegranates prevent and counteract the pathogenesis of arteriosclerosis. In a couple of clinical studies the juice that has been shown to be also beneficial for diabetics, significantly improved the myocardial perfusion of patients with cardiovascular disease and reduced arteriosclerotic lesions of the carotis. The exceptional anti-oxidative power of pomegranate juice *in vitro* has been confirmed in humans in a significant increase of the total antioxidant status (TAS). Pomegranate juice and fermented essences modulate inflammatory processes. The blockage of the activation of NF-kappa-B which has been shown in 8 studies may play a central role therein.

Keywords

Pomegranate, arteriosclerosis, immune modulation, antioxidant.

Von vielen Völkern werden Granatapfelschalen gegen Durchfall, Ulzera, Parodontose, Aphten und Racheninfektionen eingesetzt [12, 14, 80]. Die Rinde, Wurzeln und zum Teil auch die Schalen wurden gegen Darmparasiten, insbesondere Band-

würmer, und Amöbenruhr verwendet. Die Blüten wurden in Persien zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 verwendet [90]. Die Wirksamkeit dieser Anwendungen ist wissenschaftlich nachgewiesen, wenn auch die Nachahmung (Rinde und Wurzel sind toxisch) nicht immer empfehlenswert ist.

Mythos Granatapfel

Wohl keine Frucht wird weltweit von mehr Mythen umrankt als der Granatapfel. Altdeutsch auch als Paradiesapfel bekannt, soll er schon im Garten Eden beheimatet gewesen sein. Im Orient gilt die *Frucht des Paradieses* noch heute als Symbol der Unsterblichkeit und Fruchtbarkeit. Jeder einzelne Kern ist von aromatischem Fruchtfleisch umhüllt, welches dem Granatapfel seinen unvergleichlichen Duft und Geschmack verleiht. Wen wundert es, dass auch die Götter der Griechen und Römer Granatäpfel zu ihrer Lieblings Speise zählten. Die Speise der Götter galt als Geheimnis ihrer Unsterblichkeit. In Rom war der Granatapfel in der Hand der Göttin Juno ein Symbol der Ehe. Der Baum wurde wegen seiner feuerroten Blüten als Sinnbild von Liebe, Ehe und Fruchtbarkeit gesehen. Bräute trugen einen Kranz aus blühenden Granatapfelzweigen.

Im Mittelalter schmückte der besondere Apfel zahlreiche europäische Ärzten und stellte ein zentrales Symbol des Christentums dar. In der mittelalterlichen Alchemie galt der Granatapfel als lebensverlängernde Frucht. Auch für die Vertreter der altchinesischen Alchemie war der rötliche Saft die *konzentrierte Seele* und brachte Langlebigkeit mit sich.

Hierzulande erfreut er sich rasch zunehmender Beliebtheit, nachdem er jahrzehntelang ein vernachlässigtes Dasein im Exotikfruchtregal fristete. Zwar lockt sein exotisch aromatischer Geschmack, aber sein Verzehr ist mit allerlei Mühe verbunden. Dies verwehrt der besonderen Frucht die gebührende Popularität. In den USA, wo das Essen schnell und, wenn möglich, gesund sein soll, gilt der aromatische Saft des Granatapfels inzwischen uneingeschränkt als Gesundheitssaft des Jahrzehn-

tes. Vielleicht kann er tatsächlich dazu beitragen, von Fast Food geschädigte Gefäße länger jung und elastisch zu erhalten.

Primärprävention nützt Kassen und Menschen

Die immer früher einsetzenden arteriosklerotischen Gefäßveränderungen gehören auch zu den größten Belastungen unseres Gesundheitssystems und beeinträchtigen enorm die Lebensqualität jedes Betroffenen. Denn sind Gefäße erst einmal nachhaltig durch ungesunde Ernährungs- und Lebensgewohnheiten verändert, bleibt häufig nur noch der Gefäßchirurg, der den Zerfall nicht mehr rückgängig machen, sondern nur noch *bypassen* kann – oder sogar das betroffene Glied amputieren muss. Es werden Milliarden in neue operative Verfahren und Möglichkeiten investiert, um auf technischem Wege Verengungen der Herzkranzgefäße durch Bypässe, Stents und Ballonkatheterisierungen zu beseitigen oder zu umgehen. Akut sind die Erfolge hierbei sehr eindrucksvoll, die tatsächliche Lebensverlängerung – statistisch gesehen – ist eher enttäuschend.

Das Herz erbringt in jedem Augenblick eine enorme Leistung, indem es ein kilometerlanges Leitungsnetz beständig unter Druck hält. Gefäße sind elastische Röhren, durch die Blut, Sauerstoff und Nährstoffe zu den einzelnen Organen transportiert werden – pro Tag werden 7000 Liter Flüssigkeit

im Körper bewegt. Das Herz schlägt im Sekundentakt, 60–80-mal in der Minute, drei Milliarden Mal im Laufe eines Lebens von 70 Jahren. Erkrankungen des Herzens und der Gefäße sind Folge eines allmählichen Erstarrungsprozesses, der allgemein als Arteriosklerose bekannt ist, und entstehen einerseits durch eine genetische Prädisposition sowie andererseits durch ein Übermaß an Risikofaktoren und einen Mangel an Schutzfaktoren.

Über 80% der Herzinfarkte können durch eine gesunde Lebensführung vermieden werden, wie eine große Studie mit 80 000 Krankenschwestern in den USA gezeigt hat. Dies zeigt deutlich die enorme volkswirtschaftliche Bedeutung der Primärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen: je eher, desto besser – und zwar nicht nur mit nebenwirkungsreichen Pharmaka, Laborbestimmungen oder Koronarangiografien, sondern vor allem auch durch regelmäßige (nie übermäßige) Bewegung, Lifestylemanagement und gesunde Ernährung. Es kommt also auf die gesunde Balance von Schutz- und Risikofaktoren an (Tab. 1).

Wer einmal ein arteriosklerotisch verändertes Gefäßlumen betrachtet oder in Händen gehalten hat, versteht, warum der Gefäßchirurg von einer *Korallenriff-aorta* spricht. Man fühlt sich unweigerlich an den verwahrlosten Zustand einer nicht gewarteten Wasserleitung erinnert, in der Kalk und Rost das Lumen verengen und ir-

Tab. 1: Die Balance von Schutz- und Risikofaktoren.

Schutzfaktor	Risikofaktor
maßvolles Training	Bewegungsarmut und Extremsport
Entspannung	Dauerstress
pflanzen- und ballaststoffreiche Kost, Fisch	fett- und fleischreiche Kost
Pflanzenstoffe aus Granatapfel, Obst und Gemüse, Rotwein, Grüntee, Vitamin C, E, Q ₁₀ , Selen, OPC, Omega-3-Fettsäuren	instabile, verletzbare Gefäßwände durch mangelhaftes Kollagen und Elastin; Gefäßschäden durch freie Radikale (Hauptquelle: Rauchen) und chronische Entzündungsprozesse
Magnesium, Kalium, Folsäure, Vitamin B ₁₂ & B ₆	Hypertonie, Homocystein
hohes HDL-Cholesterin	hohes LDL-Cholesterin
Omega-3-Fettsäuren (z. B. Leinöl, Rapsöl, Fischöl)	tierische Fette, Omega-6-Fettsäuren

gendwann zur Leckage führen. Rost ist eine Folge von Oxidationsvorgängen. Diese sind es auch, die für die Ablagerung oxidierten LDL-Cholesterins in der Gefäßwand verantwortlich sind. Logisch wäre es daher, dass man durch Antioxidanzien nicht nur das Rosten von Rohren, sondern auch die Arteriosklerose von Gefäßen verhindern könnte.

Rotwein und Grüntee spielten bislang eine besondere Rolle als kardiovaskulärer „Rostschutz“. Inzwischen hat sich gezeigt, dass Granatapfelsaft nicht nur in vitro deren antioxidative Wirkung um das Drei- bis Vierfache übertrifft, sondern auch in vivo den Gesamt-Antioxidanzien-Status (TAS) um 130% steigern kann (regelmäßiger Verzehr von einem Glas innerhalb von einem Jahr). Der Granatapfel ist damit ein rühmliches Beispiel dafür, dass die meist wenig aussagekräftige, aber sehr beliebte In-vitro-Messung antioxidativer Effekte mit der In-vivo-Wirkung korrelieren kann, wenn auch die indirekten antioxidativen Effekte durch die Beeinflussung von Enzymsystemen und Zellsignalwegen für die Schutzwirkungen sogar noch wichtiger sind.

Antioxidative Wirkung

Freie Radikale werden heute häufig für die Entstehung von Zellschäden, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs und Alterungsprozesse verantwortlich gemacht. Oxidativer Stress ist erwiesenermaßen ein starker, aber unspezifischer Faktor in der Genese entzündlicher und neoplastischer Prozesse. Antioxidanzien werden daher nicht selten als Allheilmittel angepriesen. Im Gegensatz zu Obst und Gemüse haben isolierte Antioxidanzien wie β -Carotin, Vitamin C und E jedoch in Studien bisher die Erwartungen nicht erfüllt. Der Grund hierfür liegt wohl darin, dass die Neutralisierung freier Radikale ein komplexer Vorgang ist, der eine Vielzahl natürlicher Antioxidanzien und vor allem das Zusammenspiel mit den körpereigenen Enzymsystemen (z.B. Glutathionperoxidase) erfordert.

Grüntee ist aufgrund seiner bitteren Polyphenole erwiesenermaßen sehr ge-

sund, doch erst jüngst wiesen Lambert et al. [120] nach, dass konzentrierte Grünteeekatechine toxisch auf Leber und Darm wirken können. Diese Effekte wurden insbesondere mit hoch dosierten Nahrungsergänzungsmitteln (ab täglich 360 mg) beobachtet. Zu dem gleichen Ergebnis kamen Lee et al. [121]: In hohen Dosen können bestimmte Antioxidanzien und auch Polyphenole (Katechine, Tannine) prooxidativ und zytotoxisch wirken. Granatapfel-(Saft-)Extrakte in Kapseln dürften aufgrund ihres sehr bitteren, tanninreichen Geschmacks, ihrer bräunlich-oxidierten Farbe und ihres Anthocyan- und Polyphenolfingerprints ganz oder überwiegend aus Schalen und Membranen stammen. Ihre positive Wirkung gegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist beim Menschen nicht belegt, die mögliche dosisabhängige Toxizität ist am Menschen nicht untersucht.

In vielen Veröffentlichungen werden die überragenden antioxidativen Eigenschaften des Granatapfelsafts hervorgehoben. Dieser wird aus dem Mark durch Pressung gewonnen und enthält neben fruchtmarktypischen Flavonoiden und Anthocyanen auch Tanninspuren aus Schale und Membranen. Die antioxidative Wirkung beim Menschen ist wissenschaftlich gesichert, wenn auch nicht geklärt ist, ob diese vor allem direkt oder indirekt über die Stimulierung körpereigener Enzymsysteme erfolgt – wobei letztere Wirkung wohl überwiegen dürfte (Abb.1).



Abb. 1: Der Saft des Granatapfels zeigte in vitro eine drei- bis viermal höhere antioxidative Wirkung als Rotwein oder Grüntee.

Verbesserung des Gesamt-Antioxidanzien-Status (TAS)

Nach einwöchigem Verzehr von täglich 50 ml Granatapfelsaftkonzentrat (verdünnt auf 250 ml Saft) verbesserte sich der TAS bei Menschen um 9% [8]. Nach einjährigem Verzehr der gleichen Menge stieg er um 130% [9].

Beim Granatapfelsaft lassen sich auch in Labormessungen sehr hohe antioxidative Werte messen. Mithilfe des TEAC-Tests (Trolox Equivalent Antioxidative Capacity) wird international die antioxidative Kapazität eines Getränks bestimmt. Bei der Messung dient das Vitamin-E-Derivat Trolox als Referenz, weswegen das Ergebnis in Trolox-Äquivalenten angegeben wird. Der TEAC-Wert wird insbesondere beim Vergleich polyphenolhaltiger Proben herangezogen. Anhand einer Farbreaktion wird fotometrisch gemessen, wie effektiv das verwendete Antioxidans (z.B. Granatapfelsaft) in der Lage ist, das freie Radikal (ABTS) zu eliminieren.

Granatapfelsaft zeigt eine wesentlich höhere antioxidative Kapazität als Rotwein, Grüntee, Cranberry-, Blaubeer-, Noni- oder Orangensaft. Hochwertige US-Granatapfelsäfte haben nach Gil et al. [33] in vitro eine drei- bis viermal so hohe antioxidative Kraft (20 mmol/l im TEAC-Test) wie Rotwein und Grüntee (6–8 mmol/l). Ein besonderes Granatapfelextrakt aus im Vakuum schonend konzentriertem Granatapfelmark und fermentierten Essenzen aus Frucht, Blättern und Blüten erreicht in seiner antioxidativen Kraft (ca. 420 mmol/l TEAC-Test, GfL 2007) 20-mal so hohe Werte wie Granatapfelsäfte und damit 50–70-mal so hohe Werte wie hochwertiger Rotwein bzw. Grüntee. Dank der schonenden Aufkonzentrierung und der biologischen Fermentationsprozesse entspricht ein Esslöffel (10 ml) dieses Granatapfelextrakts der antioxidativen Kraft von ca. 200 ml Granatapfelsaft und hat den Gehalt von Fruchtmark-Polyphenolen (ca. 26 000 mg/l) von über 100 ml Granatapfelsaft.

Gil untersuchte auch die antioxidativen Pflanzenstoffe des Granatapfelsafts in vitro. Dabei zeigten sich als die wesentlichen antioxidativen Komponenten Punicalagin

(9,9 mmol/l TEAC) und andere Tannine (6,2 mmol/l TEAC), während die Ellagsäure nur 0,5 mmol/l TEAC zur antioxidativen Kraft des Saftes beitrug. Doch sind die antioxidativen Laborwerte nicht direkt auf den menschlichen Organismus übertragbar, denn hier dürfte es weniger um eine direkte antioxidative Wirkung gehen, als vielmehr um eine positive Beeinflussung der körpereigenen antioxidativen Enzymsysteme [78]. Hier dürften superadditive Effekte des natürlichen Zusammenspiels der Fruchtmakropolyphenole (Flavonoide, Anthocyane) eine wichtige Rolle spielen. Aus der natürlichen Foodmatrix extrahierte Polyphenole zeigten sich in vergleichenden Studien deutlich unterlegen, wie in der Augustausgabe der *Erfahrungsheilkunde* ausführlich dargestellt wurde.

Die antioxidative Potenz des Granatapfels zeigt sich praktisch im antioxidativen Schutz von Herz, Gefäßen, Gehirn und Nervensystem.

Weniger Hirnschäden

So zeigte sich in einer Studie [68], dass Mäusebabys, deren Mütter mit Granatapfelsaft gefüttert wurden, über 60% weniger Hirnschäden infolge von Sauerstoffmangel bei der Geburt davontrugen als die Kontrollgruppe. Sauerstoffmangelbedingte Hirnschäden infolge der Zellschädigung durch freie Radikale spielen bei Geburten und bei Schlaganfällen eine große Rolle. Diese Effekte könnten aber auch zur möglichen Prävention der gefürchteten Arrhythmien bei Postinfarkt-Patienten interessant sein. Ein tödlicher Ausgang eines Herzinfarkts ist meist Folge von Tachyarrhythmien und Kammerflimmern, die insbesondere in der Reperfusionphase eintreten. Hierbei spielt oxidativer Stress eine zentrale Rolle.

Schutzwirkung auf Leber

In vivo wurden auch starke antioxidative Schutzwirkungen auf die Leber gegen-

über dem Oxidans Eisen-Nitritotriacetat [50] sowie protektive Effekte auf die Magenschleimhaut gegenüber Alkohol und Acetylsalicylsäure [7] festgestellt.

Neuroprotektive Wirkung

Alzheimer-Demenz und Morbus Parkinson sollen – neben einer genetischen Disposition – durch oxidativen und nitrosativen Stress, eine Fehlfunktion der Mitochondrien sowie Entzündungsprozesse (über NF-kappa-B und TNF-alpha) verursacht werden. Hartman et al. [37] zeigten, dass Granatapfelsaft neuroprotektiv wirkt: Er reduzierte im Gehirn von Mäusen die Ablagerung von β -Amyloid um die Hälfte, verbesserte signifikant deren Gehirnleistung und dürfte damit deutlich das Risiko senken, an Alzheimer-Demenz zu erkranken.

Auch diese Wirkungen lassen sich nicht allein durch eine direkte antioxidative Wirkung der Polyphenole begründen und wei-

sen darauf hin, dass Granatapfelsaft und Markkonzentrate Zellsignalwege, Enzymsysteme sowie die Expression und Regulation von Genen beeinflussen. So wurde gezeigt, dass Granatapfelextrakt die Produktion und Expression von TNF-alpha in entzündungsaktivierten Mikrogliazellen des Gehirns hemmt [48]. Die Wirksamkeit von Biologicals (TNF-alpha-Blocker) auf den Verlauf der Alzheimer-Demenz wird gerade in klinischen Studien erprobt und bestätigt.

Die besondere protektive Wirkung von Frucht- und Gemüsepolyphenolen konnte übrigens auch in einer prospektiven Studie mit 1838 Teilnehmern im Zeitraum von 1992 bis 2001 gezeigt werden. Die Gruppe, die mindestens dreimal pro Woche polyphenolreiche Obst- oder Gemüsesäfte getrunken hat, hatte im Vergleich zu der Gruppe, die weniger als einmal wöchentlich ein solches Getränk zu sich nahm, ein um 75% niedrigeres Risiko, an M. Alzheimer zu erkranken. Der Verzehr der Vitamine E, C und β -Carotin sowie Tee zeigte keinen Einfluss [21].

Antientzündliche Wirkung

Die akute Entzündung ist eine lebenswichtige Immunantwort. Sie dient dazu, Krankheitserreger zu zerstören und Wunden zu heilen. Wenn der komplexe entzündliche Prozess jedoch chronisch wird und entgleist, soll dies auch zum Herzinfarkt, zu Krebs, Diabetes, M. Alzheimer und zahlreichen Autoimmunerkrankungen führen.

Die Auswirkungen chronischer inflammatorischer Prozesse sind komplex und können hier nur angerissen werden: Jede Entzündung führt zu oxidativem und nitrosativem Stress, da sich die Immunabwehr zytotoxischer freier Sauerstoff- und Stickstoffradikale bedient. Auf Dauer führt dies zu einer Erschöpfung der körpereigenen Antioxidanzienreserven. Diese sind aber insbesondere für den Schutz und die Energiegewinnung der Mitochondrien absolut essenziell. Der Dauerstress führt u.a. zur Fehlregulation von Transkriptionsfaktoren (NF-kappa-B), Veränderungen der Zellsignalwege, Genregulation und Genex-

pression sowie des Immunsystems (z.B. TH1-TH2-Shift; [119]).

Der Transkriptionsfaktor NF-kappa-B (nuclear factor kappa B) ist ein zentraler Mediator des Immunsystems, der insbesondere in Entzündungsprozessen, der Krebsentstehung und dem Fortschreiten der Krebserkrankung involviert ist. Er wird z.B. durch Stress, Zigarettenrauch, freie Radikale und Entzündungen aktiviert und reguliert die Expression von fast 400 verschiedenen Genen, wie proentzündlichen Enzymen (z.B. COX-2, 5-LOX, und iNOS), Zytokinen (TNF-alpha, IL-1, IL-6, IL-8) und vielen anderen proentzündlichen und prokanzerogenen Molekülen. Auch bei allen autoentzündlichen Prozessen spielt er nach neuen Erkenntnissen eine zentrale Rolle.

Granatapfelsaft und fermentierte Saftessenzen weisen eine deutliche antientzündliche Wirkung auf. Hierbei dürfte die Aktivierungshemmung von NF-kappa-B, die in neun Studien nachgewiesen wurde, eine zentrale Rolle spielen [3, 4, 5, 44, 53, 54, 91, 92, 101]. In einem aktuellen Review [61] wird die Prävention und Therapie von Entzündungsprozessen und Krebs ausführlich behandelt.

Modulierung des Eicosanoidstoffwechsels

Eicosanoide werden aus Fettsäuren durch Einwirkung verschiedener Enzyme gebildet und spielen eine entscheidende Rolle im Entzündungsgeschehen und bei präkanzerösen Prozessen. Schlüsselenzyme sind dabei die Cyclooxygenase (COX) und die Lipoxygenase (LOX). Die Aufnahme von Fettsäuren mit der Nahrung beeinflusst den Eicosanoidstoffwechsel ebenfalls, so entstehen im Körper aus Omega-6-Fettsäuren (Fleisch, Distelöl, Sonnenblumenöl) Eicosanoide, welche entzündliche Prozesse fördern, während Omega-3-Fettsäuren (Leinöl, Rapsöl und Kaltwasserfisch) für eine antientzündliche Reaktionslage sorgen.

Der Granatapfel greift an verschiedenen Stellen modulierend in den Eicosanoidstoffwechsel ein: So hemmen fermentierte Granatapfelessenzen und Öl in PC-3-

Prostatakarzinomzellen die Phospholipase A2, welche die Freisetzung der Arachidonsäure katalysiert. Fermentierte Granatapfelsaftessenzen hemmen nicht nur die Aktivierung von NF-kappa-B und Entzündungsmediatoren (TNF-alpha und Proteinkinase), sondern auch die proentzündlichen Schlüsselenzymsysteme des Eicosanoidstoffwechsels, d.h. die Cyclooxygenase und Lipoxygenase [91].

Der Einfluss von Granatapfelöl auf COX und LOX war noch ausgeprägter. Viele der von COX (insbesondere COX2) und LOX erzeugten Zytokine wie z.B. Prostaglandin E2, fördern nicht nur Entzündungsprozesse, sondern auch das Tumorzellwachstum. Im Tierexperiment hemmte ein gefriergetrocknetes Granatapfelsaftextrakt die Expression von Cyclooxygenase 2 [3]. In Kolonkarzinomzellen wurde mit Granatapfelsaft der gleiche Effekt festgestellt [2].

Herkömmliche COX-Hemmer hemmen die Prostazyklinsynthese und haben daher unerwünschte kardiovaskuläre Nebenwirkungen. Granatapfelsaft dagegen fördert in Endothelzellen der Aorta die Synthese des protektiven Prostazyklins (PGI2) [86].

Wirkt Knorpelzerstörung bei RA entgegen

Bei der rheumatoiden Arthritis (RA) wird u.a. der Gelenkknorpel durch entzündliche Prozesse geschädigt und zerstört. Ahmed et al. [5] zeigten, dass Granatapfelsaft in Chondrozyten MAP-Kinasen und NF-kappa-B blockiert und damit die Synthese von Metalloproteasen senkt, die wesentlich für die Knorpelzerstörung in den Gelenken verantwortlich sind.

Antivirale und antimikrobielle Wirkung

Die antivirale und antimikrobielle Wirkung des Granatapfels wurde in drei Studien belegt. Der Saft enthält Stoffe, die wirkungsvoll die Bindung und den Eintritt von HIV-1-Viren in CD4- und CXCR4/CCR5-Helferzellen verhindern [82, 83]. Bei Schalenextrakten ist eine Wirkung gegen Plasmodien, verschiedene Bakterien [87] und Influenzaviren [107] nachgewiesen.

Antiarteriosklerotische Wirkung

Bei der Pathogenese der Arteriosklerose führen Entzündungsprozesse, Schaumzellen, endotheliale Dysfunktion mit verminderter NO-Produktion, oxidiertes LDL-Cholesterin, Fibrosierung und Verkalkung über die Plaquebildung zur Verengung und Verhärtung der Arterien mit zunehmender Durchblutungsverschlechterung. Letztlich führt die Arteriosklerose zum Gefäßverschluss: d.h. Herzinfarkt, Hirnschlag oder Absterben einer Extremität. Es hat sich in vitro, in vivo und in kontrollierten klinischen Studien gezeigt, dass Granatapfelsaft auf verschiedensten Wegen diesen Prozessen vorbeugen und sogar entgegenwirken kann (Abb. 2).

Weniger Angina-pectoris-Anfälle

Eine randomisierte Doppelblindstudie wurde 2005 im renommierten Journal of Cardiology von Sumner et al. [100] veröffentlicht. Bei 45 Personen mit fortschreitender koronarer Herzkrankheit, die drei Monate lang täglich 240 ml Granatapfelsaft (aus Konzentrat) tranken, verbesserte sich unter Belastung die Durchblutung des Herzmuskels in der Myokardszintigraphie um 17%, während er sich in der Kontrollgruppe um 18% verschlechterte. Die Anzahl der Angina-pectoris-Anfälle halbierte sich.

Abnahme arteriosklerotischer Ablagerungen

2004 publizierte Aviram [9] eine randomisierte, kontrollierte Studie [9] mit 19

Teilnehmern, die über drei Jahre lief. Bereits nach einjährigem Genuss von täglich 50 ml Granatapfelsaftkonzentrat (1:5 auf 250 ml Saft verdünnt) verminderten sich bei den Teilnehmern die Dicke von Intima und Media (IMT) der Halsschlagader um 35%. Durch die Abnahme der arteriosklerotischen Ablagerungen verbesserte sich die Durchblutung der Karotis deutlich. Dagegen nahm in der unbehandelten Kontrollgruppe die Dicke der Gefäßwand durch weitere Ablagerungen um 10% zu. Nach 14 Wochen sank das LDL-Cholesterin, und das HDL-Cholesterin stieg an. Die Aktivität eines wichtigen Gefäßschutzfaktors, der Paraoxonase, wurde um 83% gesteigert.

Senkung des Blutdrucks

Bluthochdruck ist ein Hauptrisikofaktor für Gefäßerkrankungen wie koronare Herzkrankheit (KHK) und periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Herzinfarkt und Schlaganfall. Innerhalb eines Jahres sank im Schnitt der systolische Blutdruck um 21%. Diese hervorragende Wirkung beruhte auf einer Senkung der Aktivität des Angiotensin converting Enzyms (ACE) um 36%.

Verminderte Oxidation von LDL-Cholesterin

Nach Genuss des Granatapfelsaftes sank die Oxidation des LDL-Cholesterins im Blut um 90%. Im Laborversuch vermindert Granatapfelsaft die Oxidation des LDL-Cholesterins sogar um 96%, einem Orangen-Karotten-Saftgemisch gelingt dies z.B. nur zu 8%. Besonders das oxi-



Abb. 2: Wirkungen des Granatapfels auf das Herz-Kreislauf-System.

dierte LDL-Cholesterin fördert die Arteriosklerose, indem es deutlich die Produktion von protektivem Stickstoffmonoxid (NO) reduziert und Entzündungsprozesse unterhält, die durch Plaquerupturen direkt einen Gefäßverschluss (Infarkt) bewirken können.

In der proinflammatorischen Pathogenese der Arteriosklerose spielen Makrophagen eine zentrale Rolle. Die im Blut zirkulierenden Vorläuferzellen (Monozyten) durchwandern das Endothel und lagern als Makrophagen in der Media oxidierte Lipide und Cholesterinester ein. Hierbei verwandeln sie sich in sogenannte Schaumzellen. Pathogenetisch spielen oxidativer Stress, gestörte Schubspannung, kleinste Gefäßschäden, mikrobieller Befall der Läsion (z. B. durch Chlamydien), oxidiertes LDL-Cholesterin sowie TNF-alpha und NF-kappa-B eine zentrale Rolle. Granatapfelsaft und seine fermentierten Essenzen wirken direkt als Antioxidans und indirekt über Zellsignalwege diesen Mechanismen entgegen, was sich in einer deutlichen Reduktion von Peroxiden und deutlichen Erhöhung an reduziertem L-Glutathion in den Schaumzellen widerspiegelt.

Die Senkung der intrazellulären Cholesterinspiegel der Schaumzellen geschieht nicht über eine stätige Hemmung der HMGCoA-Reduktase, sondern durch eine verminderte Aufnahme und vermehrte Ausscheidung oxidierten Cholesterins sowie eine verminderte Biosynthese in den Makrophagen [30].

Günstiger Einfluss auf Blutstrommechanismen

Als ein wichtiger Pathomechanismus für die Lokalisierung von arteriosklerotischen Plaques gelten lokale Unterschiede in den mechanischen Kräften. Diese Prädispositionsstellen der Arteriosklerose finden sich z. B. im Bereich von Bifurkationen der Blutgefäße, wo nebeneinander turbulenter Blutfluss, Blutstase und Stagnation herrschen [19]. Die Strömungen und Verwirbelungen führen zu einer gestörten Schubspannung und beschleunigen den Prozess der Arteriosklerose, indem sie oxidationsensible Gene (ELK-1, p-CREB, p-JUN) aktivieren und die

Produktion protektiven Stickstoffmonoxids durch die Downregulation von eNOS und NOSIII senken. Granatapfelsaft und Granatapfelextrakte wirken effektiv diesen Mechanismen entgegen [22, 23, 46].

Höhere Wirksamkeit von Stickstoffmonoxid

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein für die Gefäßgesundheit essenzieller Botenstoff, der auch Wirkgrundlage für die wichtigsten Medikamente der KHK-Therapie ist. NO wirkt antientzündlich, neutralisiert freie Radikale und verhindert die Oxidation von LDL-Cholesterin. Es verhindert die Aggregation von Thrombozyten und Blutzellen am Endothel und wirkt so dem arteriosklerotischen Gewebeumbau in der Gefäßwand entgegen.

Louis Ignarro, Nobelpreisträger und Entdecker des Stickstoffmonoxids als Botenstoff, publizierte im Jahr 2006 [46], dass Granatapfelsaft durch antioxidative Mechanismen die biologische Wirksamkeit und Wirkdauer des NO stark erhöht.

Auch wirkt Granatapfelsaft der verminderten Expression von endothelialer NO-Synthase (NOSIII) entgegen, die durch oxidiertes LDL in Endothelzellen der Herzkranzgefäße verursacht wird. Dadurch steht dem Gefäß wieder mehr protektives NO zur Verfügung [24].

Prävention des akuten Koronarsyndroms?

Entzündungsprozesse spielen in der Pathophysiologie der Arteriosklerose und der koronaren Herzerkrankung eine zentrale Rolle, denn sie führen zur Plaquentstehung, -progression und schließlich -instabilität, welche sich klinisch als stabile KHK oder akutes Koronarsyndrom (ACS: instabile Angina pectoris, Nicht-ST-Hebungsinfarkt und ST-Hebungsinfarkt) präsentieren. Dem ACS liegt pathomorphologisch die rupturierte oder erodierte Plaque mit Thrombusbildung zugrunde, die zur Ischämie und Nekrose der Herzmuskelzel-

len führt, begleitet von einer diffusen myokardialen und vaskulären Entzündung [103]. In der Prävention des ACS und nach einem überlebten Myokardinfarkt könnte die bereits dargestellte antiinflammatorische Wirkung des Granatapfelsafts eine wichtige Rolle spielen: So hemmen fermentierte Granatapfelsaftessenzen in Endothelzellen die Aktivierung von NF-kappa-B sowie TNF-alpha [92].

Ausblick

Insbesondere der adjuvante Einsatz des Granatapfels bei den bekanntermaßen schwer therapierbaren kardialen Arrhythmien, neurodegenerativen Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen scheint aufgrund der präklinischen Daten vielversprechend, wurde aber bislang noch nicht klinisch untersucht.

Das C-reaktive Protein hat sich in den letzten Jahren als wichtiger Prädiktor für einen Herzinfarkt erwiesen. Untersuchungen der antientzündlichen Wirkung des Granatapfels in Bezug auf eine Senkung des Entzündungsmarkers CRP stehen noch aus.

Empfehlung

Durch das antientzündliche Fettsäurespektrum dürfte der Verzehr von frischen Omega-3-Fettsäuren synergistisch mit Granatapfelsaft wirken. Gut bewährt haben sich z. B. die Leinöl-Quark-Diät von Johanna Budwig und das konzentrierte Präparat Regenerat (Komplex von niedermolekularem Protein mit Omega-3-Fettsäuren aus Leinöl). Insbesondere verbessert Leinöl auch die Fließeigenschaften des Blutes, wirkt antiarrhythmisch und anti-hypertensiv, wie u. a. die Forschungsgruppe von Ruthard Jacob mehrfach zeigte. Wertvolle Synergieeffekte mit antioxidativen Pflanzenstoffen sind bekannt.

Zusammenfassung der antiarteriosklerotischen Mechanismen

- Neutralisierung von freien Radikalen durch direkte und indirekte antioxidative Wirkung;

- Senkung des Blutdrucks durch ACE-Hemmung (bei 70% der Patienten [9]);
- Reduktion der Thrombozyten-Aggregation (11% Reduktion beim Menschen nach zwei Wochen [8]), verstärkte Prostazyklinsynthese in Endothelzellen [86]);
- Reduktion des Gesamt-Cholesterins und LDL-Cholesterins bei Diabetikern [25];
- 90% Reduktion der Oxidation von LDL-Cholesterin sowie Steigerung der Paraoxonase-1-Aktivität um 83% innerhalb eines Jahres [9];
- Effekte auf Makrophagen (Schaumzellen): ausgeprägte Reduktion von intrazellulärem oxidativem Stress, Erhöhung des intrazellulären L-Glutathions, Reduktion von Peroxiden und oxidiertem LDL-Cholesterin [9, 30, 49, 88, 89];
- Aktivierungshemmung von NF-kappa-B und Hemmung von TNF-alpha in Endothelzellen [92];
- deutliche Verbesserung der NO-Aktivität durch Synthesesteigerung und antioxidative Stabilisierung [22, 23, 46].

Warum Granatapfelsaft für Diabetiker gesund ist

Im Granatapfelmark ist ein großer Teil der antioxidativen Polyphenole an die natürlichen Zuckermoleküle gebunden. Das erklärt, warum Granatapfelsaft in einer kontrollierten Studie [88] bei Diabetikern nicht zu einer Erhöhung des glykosilierten Hämoglobins, des Blutzuckers, des Cholesterins und der Lipide führte, sondern sich durchweg positiv auf die Blutwerte auswirkte. Die nicht insulinabhängigen Diabetiker tranken drei Monate lang täglich 50 ml Granatapfelsaftkonzentrat (1:5 auf 250 ml Saft verdünnt), wobei sich deutliche antioxidative und antiarteriosklerotische Effekte im Serum und in den Makrophagen nachweisen ließen. Bei Studienbeginn lag die Konzentration der atherogenen Lipidperoxide bei den Diabetikern um 350% höher als in der gesunden Kontrollgruppe. Durch

den Verzehr von Granatapfelsaft sanken bei den Diabetikern die Lipidperoxide im Serum um 56%. In den Makrophagen stieg das zu Studienbeginn deutlich reduzierte schützende L-Glutathion um 141%, die oxidierten Peroxide sanken um 71%. Auch nahmen die Makrophagen der Diabetiker nun 39% weniger oxidiertes LDL-Cholesterin auf. Die Studienergebnisse legen nahe, dass der regelmäßige, nicht übermäßige Verzehr von Granatapfelsaft einen gewissen Schutz vor Mikro- und Makroangiopathien bei Diabetikern bieten kann.

Rozenberg et al. [89] zeigten, dass die antiatherogene Wirkung des Granatapfelsafts insbesondere auf seine besonderen Zuckerverbindungen zurückzuführen ist. Granatapfelsaft reduzierte in Makrophagen die intrazellulären Peroxide um 23% mehr als die reinen extrahierten Polyphenole. Die isolierte Zuckerfraktion des Granatapfelsafts (komplexe Zucker und besondere Zucker-Polyphenol-Verbindungen) erhöhte die intrazelluläre L-Glutathionkonzentration um 20% und senkte die intrazellulären Peroxide um bis zu 72% im Vergleich zu Kontrollmakrophagen. Der Zucker aus Traubensaft dagegen verstärkte dosisabhängig den oxidativen Stress in Makrophagen/Schaumzellen, erhöhte die Konzentration von Peroxiden um bis zu 37% und senkte die Konzentration an reduziertem L-Glutathion um 45%. Diese Ergebnisse bestätigten sich auch *in vivo*.

Auch der Gesamtcholesterinstoffwechsel scheint günstig beeinflusst zu werden. 22 Diabetiker mit Hyperlipidämie und Hypercholesterinämie tranken täglich 30 ml Granatapfelsaftkonzentrat. Es wurde nach acht Wochen eine signifikante Reduktion des LDL-Cholesterins und Gesamt-Cholesterins festgestellt. Die Triglyceride und die HDL-Fraktion blieben unverändert [25].

Granatapfelblüten enthalten einzigartige Polyphenole [108] (Abb. 3). Blütenextrakte sind ein starker Alpha-Glukosidase-Hemmer und senken dadurch die postprandiale Hyperglykämie [66]. Sie wirken auch PPAR-gammavermittelt, ähnlich wie Insulinsensitizer [42]. Sie verbessern den kardialen Fettstoffwechsel und vermindern die Myokardfibrose bei diabetischen Ratten [43].



Abb. 3: Die Blütenextrakte des Granatapfels hemmen die Alpha-Glukosidase und senken die postprandiale Hyperglykämie.
© pixelio.de.

Trotz des besonderen Charakters des Granatapfelsafts dürfte es für Diabetiker sinnvoll sein, den Saft in Maßen (wie in den Studien 250 ml Saft) und nicht in Übermaßen zu verzehren.

Granatapfel als Liebeselixier?

Traditionell wurde der Granatapfel zur Verbesserung der Durchblutung empfohlen und fand besonders auch in Liebeselixieren Verwendung. Er gilt übrigens als Symbol der göttlich-mystischen Liebe. In der Bildersprache des Hohelieds Salomos erscheint der köstliche rote Saft des Gra-

natapfels als der *Nektar der Liebenden*. Der Duft seiner Blüten ist der Inbegriff des erwachenden Frühlings. In einem Granatapfelhain wollen sich die Liebenden treffen.

Bei den Griechen heißt es, die Göttin Aphrodite selbst habe auf Zypern den Granatapfel als Baum des Lebens gepflanzt. Aphrodite steht nicht nur für die Schönheit und den Frühling, sondern ist auch die Göttin der Liebe. Und vielleicht war tatsächlich das Ambrosia der griechischen Götter, das ihnen zur Unsterblichkeit verholfen und ihr intensives und oft verworrenes Liebesleben beflügelt haben soll, ein Granatapfelelixier.

Heute ist bekannt, dass arteriosklerotische Gefäßveränderungen maßgeblich an der Entstehung der erektilen Dysfunktion beteiligt sind. In einer kontrollierten Tierstudie von Urologen der Universität Boston [10] verbesserte der regelmäßige Granatapfelsaftkonsum deutlich die Durchblutung und Erektionsfähigkeit des Penis. In einer placebokontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie mit 53 Teilnehmern [29] zeigte sich eine verbesserte Erektionsfähigkeit, die aber keine statistische Signifikanz erreichte. Sicherlich ist der Granatapfel kein Potenzmittel und kann kurzfris-

tig keinen Phosphodiesterasehemmer ersetzen. Doch seine Wirkung könnte über eine verbesserte Gefäßsituation einen positiven Einfluss auf die Liebeskraft haben.

Wie dem auch sei: Heute ist die Evidenzlage zum Granatapfel so gut gesichert, dass eine Anwendung in der Prävention und adjuvanten Ernährungstherapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen nicht nur eine reiche mythologische, sondern auch eine gute wissenschaftliche Grundlage hat.

Die **Literaturliste** zu diesem Artikel und zum Artikel *Granatapfel: Prävention und adjuvante Ernährungstherapie bei Krebserkrankungen* (EHK 08/2007) ist im Internet unter www.thieme-connect.de/ejournals/toc/ehk abrufbar.

Besonderer Dank gilt meinem Vater Dr. med. Karl Otto Jacob und meinem Onkel Prof. Dr. med. Ruthard Jacob für wertvolle Anregungen.

Korrespondenzadresse

Ludwig Manfred Jacob
Egstedterstr. 46
55262 Heidesheim
Tel. 06132/433645, Fax 06132/433646
E-Mail: ludwig.jacob@onlinehome.de

- [1] Abd El Wahab SM, El Fiki NM, Mostafa SF, Hassan AEB: Characterization of certain steroid hormones in *Punica granatum* L. seeds. *Bull. Fac. Pharm. (Cairo University)*. 1998; 36, 1: 11–15.
- [2] Adams LS, Seeram NP, Aggarwal BB, Takada Y, Sand D, Heber D: Pomegranate juice, total pomegranate ellagitannins, and punicalagin suppress inflammatory cell signaling in colon cancer cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2006; 54: 980–985.
- [3] Afaq F, Malik A, Syed D, Maes D, Matsui MS, Mukhtar H: Pomegranate fruit extract modulates UV-B-mediated phosphorylation of mitogen-activated protein kinases and activation of nuclear factor kappaB in normal human epidermal keratinocytes paragraph sign. *Photochemistry and Photobiology*. 2005; 81: 38–45.
- [4] Afaq F, Saleem M, Krueger CG, Reed JD, Mukhtar H: Anthocyanin- and hydrolyzable tannin-rich pomegranate fruit extract modulates MAPK and NF-kappaB pathways and inhibits skin tumorigenesis in CD-1 mice. *International Journal of Cancer*. 2005; 113: 423–433.
- [5] Ahmed S, Wang N, Hafeez BB, Cheruvu VK, Haqqi TM: *Punica granatum* L. extract inhibits IL-1beta-induced expression of matrix metalloproteinases by inhibiting the activation of MAP kinases and NF-kappaB in human chondrocytes in vitro. *Journal of Nutrition*. 2005; 135: 2096–2102.
- [6] Albrecht M et al.: Pomegranate extracts potently suppress proliferation, xenograft growth, and invasion of human prostate cancer cells. *Journal of Medicinal Food*. 2004; 7: 274–283.
- [7] Ajaikumar KB, Asheef M, Babu BH, Padikkala J: The inhibition of gastric mucosal injury by *Punica granatum* L. (pomegranate) methanolic extract. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005; 96: 171–176.
- [8] Aviram M et al.: Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000; 71: 1062–1076.
- [9] Aviram M: Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation. *Clinical Nutrition*. 2004; 23: 423–433.
- [10] Azadzi KM, Schulman RN, Aviram M, Siroky MB: Oxidative stress in arteriogenic erectile dysfunction: prophylactic role of antioxidants. *Journal of Urology*. 2005; 174: 386–393.
- [11] Azmi AS, Bhat SH, Hanif S, Hadi SM: Plant polyphenols mobilize endogenous copper in human peripheral lymphocytes leading to oxidative DNA breakage: a putative mechanism for anticancer properties. *FEBS Lett*. 2006; 23, 580 (2): 533–538.
- [12] Boukef K, Souissi HR, Balansard G: Contribution to the study of plants used in traditional medicine in Tunisia. *Plant Medicine and Phytotherapy*. 1982; 16: 260–279.
- [13] Brewer GJ et al.: Treatment of metastatic cancer with tetrathiomolybdate, an anti-copper, antiangiogenic agent: Phase I Study. *Clin. Cancer Res*. 2000; 6: 1–10.
- [14] Caceres, A, Giron LM, Alvarado SR, Torres MF: Screening of antimicrobial activity of plants popularly used in Guatemala for the treatment of dermatomucosal diseases. *Journal of Ethnopharmacology*. 1987; 20: 223–237.
- [15] Cerda B, Ceron JJ, Tomas-Barberan FA, Espin JC: Repeated oral administration of high doses of the pomegranate ellagitannin punicalagin to rats for 37 days is not toxic. *J Agric Food Chem*. 2003; 51, 11: 3493–3501.
- [16] Cerda B, Espin JC, Parra S, Martinez P, Tomas-Barberan FA: The potent in vitro antioxidant ellagitannins from pomegranate juice are metabolised into bioavailable but poor antioxidant hydroxy-6H-dibenzopyran-6-one derivatives by the colonic microflora of healthy humans. *European Journal of Nutrition*. 2004; 43: 205–220.
- [17] Choi DW: Identification of steroid hormones in pomegranate (*Punica granatum*) using HPLC and GC-mass spectrometry. *Food Chemistry*. 2006; 96, 4: 562–571.
- [18] Coates RJ, Weiss NS, Daling JR, Rettmer RL, Warnick GR. Cancer risk in relation to serum copper levels. *Cancer Res*. 1989; 49: 4353–4356.
- [19] Cunningham KS, Gotlieb AI: The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Laboratory Investigation*. 2005; 85: 9–23.
- [20] Czyz J, Madeja Z, Imer U, Korohoda W, Hulser DF: Flavonoid apigenin inhibits motility and invasiveness of carcinoma cells in vitro. *International Journal of Cancer*. 2005; 114: 12–18.
- [21] Dai Q, Borenstein AR, Wu Y, Jackson JC, Larson EB: Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: the Kame Project. *Am J Med*. 2006; 119, 9: 751–759.
- [22] De Nigris F et al.: Effects of a pomegranate fruit extract rich in punicalagin on oxidation-sensitive genes and eNOS activity at sites of perturbed shear stress and atherogenesis. *Cardiovasc Res*. 2007; 73, 2: 414–423.
- [23] De Nigris F et al.: Beneficial effects of pomegranate juice on oxidation-sensitive genes and endothelial nitric oxide synthase activity at sites of perturbed shear stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2005; 102: 4896–4901.
- [24] De Nigris F, Williams-Ignarro S, Botti C, Sica V, Ignarro LJ, Napoli C: Pomegranate juice reduces oxidized low-density lipoprotein downregulation of endothelial nitric oxide synthase in human coronary endothelial cells. *Nitric Oxide*. 2006; 11.
- [25] Esmailzadeh A, Tahbaz F, Gaieni I, Alavi-Majd H, Azadbakht L: Cholesterol-lowering effect of concentrated pomegranate juice consumption in type II diabetic patients with hyperlipidemia. *Int J Vitam Nutr Res*. 2006; 76, 3: 147–151.
- [26] Fang M, Chen D, Yang CS: Dietary polyphenols may affect DNA methylation. *J Nutr*. 2007; 137(1 Suppl): 223S–228S.
- [27] Farkas D: Pomegranate juice does not impair clearance of oral or intravenous midazolam, a probe for cytochrome P450-3A activity: comparison with grapefruit juice. *Pharmacol*. 2007; 47, 3: 286–294. (*J Clin*. 2007).
- [28] Folkman J: Anti-angiogenesis: new concept for therapy of solid tumors. *Annals of Surgery*. 1972; 175: 409–416.
- [29] Forest CP, Padma-Nathan H, Liker HR: Efficacy and safety of pomegranate juice on improvement of erectile dysfunction in male patients with mild to moderate erectile dysfunction: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Int J Impot Res*. 2007; 14: Online-Publikation vor Druck.
- [30] Fuhrman B, Volkova N, Aviram M: Pomegranate juice inhibits oxidized LDL uptake and cholesterol biosynthesis in macrophages. *J Nutr Biochem*. 2005; 16, 9: 570–576.
- [31] Gaig P, Botey J, Gutierrez V, Pena M, Eserverri JL, Marin A: Allergy to pomegranate (*Punica granatum*). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1992; 2, 4: 216–218.
- [32] Gaig P, Bartolome B, Leonart R, Garcia-Ortega P, Palacios R, Richart C: Allergy to pomegranate (*Punica granatum*). *Allergy*. 1999; 54: 287–288.
- [33] Gil MI, Tomas-Barberan FA, Hess-Pierce B, Holcroft DM, Kader AA: Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2000; 48: 4581–4589.
- [34] Girolami A, Agostino D, Clifton EE: The effect of ellagic acid on coagulation in vivo. *Blood*. 1966; 27, 1: 93–102.
- [35] Gujral ML, Varma DR, Sareen KN: Oral contraceptives. Part 1. Preliminary observations on the antifertility effect of some indigenous drugs. *Indian Journal of Medical Research*. 1960; 48: 46–51.
- [36] Hadi SM, Bhat SH, Azmi AS, Hanif S, Shamim U, Ullah MF: Oxidative breakage of cellular DNA by plant polyphenols: A putative mechanism for anticancer properties. *Semin Cancer Biol*. 2007; 10: Online-Publikation vor Druck.
- [37] Hartman RE et al.: Pomegranate juice decreases amyloid load and improves behavior in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2006; 24, 3: 506–515.
- [38] Hidaka M et al.: Effects of pomegranate juice on human cytochrome p450 3A (CYP3A) and carbamazepine pharmacokinetics in rats. *Drug Metab Dispos*. 2005; 33, 5: 644–648.
- [39] Hora JJ, Maydew ER, Lansky EP, Dwivedi C: Chemopreventive effects of pomegranate seed oil on skin tumor development in CD1 mice. *Journal of Medicinal Food*. 2003; 6: 157–161.
- [40] Hong SJ, Kim SI, Kwon SM, Lee JR, Chung BC: Comparative study of concentration of isoflavones and lignans in plasma and prostatic tissues of normal control and benign prostatic hyperplasia. *Yonsei Med J*. 2002; 43: 236–241.
- [41] Huang TH et al.: Pomegranate flower improves cardiac lipid metabolism in a diabetic rat model: role of lowering circulating lipids. *British Journal of Pharmacology*. 2005; 145: 767–774.
- [42] Huang TH et al.: Anti-diabetic action of *Punica granatum* flower extract: activation of PPAR-gamma and identification of an active component. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2005; 207: 160–169.
- [43] Huang TH et al.: Pomegranate flower extract diminishes cardiac fibrosis in Zucker diabetic fatty rats: modulation of cardiac endothelin-1 and nuclear factor-kappaB pathways. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2005; 46: 856–862.
- [44] Huang YT, Lee LT, Lee PP, Lin YS, Lee MT: Targeting of focal adhesion kinase by flavonoids and small-interfering RNAs reduces tumor cell migration ability. *Anticancer Research*. 2005; 25: 2017–2025.
- [45] Igea JM et al.: Adverse reaction to pomegranate ingestion. *Allergy*. 1991; 46: 472–474.
- [46] Ignarro LJ, Byrns RE, Sumi D, de Nigris F, Napoli C: Pomegranate juice protects nitric oxide against oxidative destruction and enhances the biological actions of nitric oxide. *Nitric Oxide*. Epub 2006 April 18.
- [47] Jochle W: Biology and pathology of reproduction in Greek mythology. *Contraception*. 1971; 4, 13.
- [48] Jung KH et al.: Suppressive effect of *Punica granatum* on the production of tumor necrosis factor (Tnf) in BV2 microglial cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2006. 29: 1258–1261.
- [49] Kaplan M et al.: Pomegranate juice supplementation to atherosclerotic mice reduces macrophage lipid peroxidation, cel-

- lular cholesterol accumulation and development of atherosclerosis. *J Nutr.* 2001; 131, 8: 2082–2089.
- [50] Kaur G, Jabbar Z, Athar M, Alam MS: Punica granatum (pomegranate) flower extract possesses potent antioxidant activity and abrogates Fe-NTA induced hepatotoxicity in mice. *Food and Chemical Toxicology.* 2006; Jan 17.
- [51] Kawaii S, Lansky EP: Differentiation-promoting activity of pomegranate (*Punica granatum*) fruit extracts in HL-60 human promyelocytic leukemia cells. *Journal of Medicinal Food.* 2004; 7: 13–18.
- [52] Kennedy T et al.: Copper-dependent inflammation and nuclear factor-KB activation by particulate air pollution. *American journal of respiratory cell and molecular biology.* 1998; 19: 366–378.
- [53] Khan N, Hadi N, Afaq F, Syed DN, Kweon MH, Mukhtar H: Pomegranate fruit extract inhibits pro-survival pathways in human A549 lung carcinoma cells and tumor growth in athymic nude mice. *Carcinogenesis.* 2007; 28, 1: 163–173.
- [54] Khan N, Afaq F, Kweon MH, Kim K, Mukhtar H: Oral consumption of pomegranate fruit extract inhibits growth and progression of primary lung tumors in mice. *Cancer Res.* 2007; 67, 7: 3475–3482.
- [55] Kim ND et al.: Chemopreventive and adjuvant therapeutic potential of pomegranate (*Punica granatum*) for human breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2002; 71: 203–217.
- [56] Kim H, Yoon YJ, Shon JH, Cha JJ, Shin JG, Liu KH: Inhibitory effects of fruit juices on CYP3A activity. *Drug Metab Dispos.* 2006; 34, 4: 521–523.
- [57] Kohno H, Suzuki R, Yasui Y, Hosokawa M, Miyashita K, Tanaka T: Pomegranate seed oil rich in conjugated linolenic acid suppresses chemically induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Science.* 2004; 95: 481–486.
- [58] Lad V, Frawley D: *The Yoga of Herbs*, Santa Fe, NM: Lotus Press; 1986: 135–136.
- [59] Lansky EP et al.: Possible synergistic prostate cancer suppression by anatomically discrete pomegranate fractions. *Investigational New Drugs.* 2005; 23: 11–20.
- [60] Lansky EP, Harrison G, Froom P, Jiang WG: Pomegranate (*Punica granatum*) pure chemicals show possible synergistic inhibition of human PC-3 prostate cancer cell invasion across Matrigel. *Investigational New Drugs.* 2005; 23: 121–122. (Erratum in: *Investigational New Drugs.* 2005; 23: 379).
- [61] Lansky EP, Newman RA: Punica granatum (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *J Ethnopharmacol.* 2007; 109, 2: 177–206.
- [62] Lansky EP: Beware of pomegranates bearing 40% ellagic acid. *J Med Food.* 2006; 9, 1: 119–122.
- [63] Larrosa M, Tomas-Barberan FA, Espin JC: The dietary hydrolysable tannin punicalagin releases ellagic acid that induces apoptosis in human colon adenocarcinoma Caco-2 cells by using the mitochondrial pathway. *The Journal of Nutritional Biochemistry.* 2005; Oct 11.
- [64] Larrosa M, Gonzalez-Sarrias A, Garcia-Conesa MT, Tomas-Barberan FA, Espin JC: Urolithins, ellagic acid-derived metabolites produced by human colonic microflora, exhibit estrogenic and antiestrogenic activities. *J Agric Food Chem.* 2006; 54, 5: 1611–1620.
- [65] Levin GM: Pomegranate (*Punica granatum*) plant genetic resources in Turkmenistan. *Plant Genetic Resources Newsletter.* 1994; 97: 31–37.
- [66] Li Y et al.: Punica granatum flower extract, a potent alpha-glucosidase inhibitor, improves postprandial hyperglycemia in Zucker diabetic fatty rats. *J Ethnopharmacol.* 2005; 99, 2: 239–244.
- [67] Liu RH: Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. *J Nutr.* 2004; 134 (12 Suppl): 3479S–3485S.
- [68] Loren DJ, Seeram NP, Schulman RN, Holtzman DM: Maternal dietary supplementation with pomegranate juice is neuroprotective in an animal model of neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Pediatric Research.* 2005; 57: 858–864.
- [69] Lowndes SA, Harris AL: The role of copper in tumour angiogenesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2005; 10, 4: 299–310.
- [70] Malik A, Afaq F, Sarfaraz S, Adhmi VM, Syed DN, Mukhtar H: Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA.* 2005; 102: 14813–14818.
- [71] Malik A, Azam S, Hadi N, Hadi SM: DNA degradation by water extract of green tea in the presence of copper ions: implications for anticancer properties. *Phytother Res.* 2003; 17, 4: 358–363.
- [72] Manach C, Williamson G, Morand C, Scalbert A, Rémésy C: Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81 (1 Suppl): 230S–242S.
- [73] Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L: Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79, 5: 727–747.
- [74] Maubach J et al.: Quantitation of soy-derived phytoestrogens in human breast tissue and biological fluids by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci.* 2003; 784: 137–144.
- [75] Mehta R, Lansky EP: Breast cancer chemopreventive properties of pomegranate (*Punica granatum*) fruit extracts in a mouse mammary organ culture. *European Journal of Cancer Prevention.* 2004; 13: 345–348.
- [76] Milner JA: Nutrition and Gene Regulation, *Molecular Targets for Bioactive Food Components.* The Journal of Nutrition. 2004; 2492S–2498S.
- [77] Milner JA: Diet and Cancer: Facts and Controversies. *Nutrition and Cancer.* 2006; 56, 2: 216–224.
- [78] Moskaug JO, Carlsen H, Myhrstad MC, Blomhoff R: Polyphenols and glutathione synthesis regulation. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81(1 Suppl): 277S–283S.
- [79] Mori-Okamoto J, Otawara-Hamamoto Y, Yamato H, Yoshimura H: Pomegranate extract improves a depressive state and bone properties in menopausal syndrome model ovariectomized mice. *Journal of Ethnopharmacology.* 2004; 92: 93–101.
- [80] Nagaraju N, Rao KN: A survey of plant crude drugs of Rayalaseema, Andhra Pradesh, India. *Journal of Ethnopharmacology.* 1990; 29: 137–158.
- [81] Nayak Shivananda B, Bhat Vinutha R, Upadhyay Dinesh, Udupa Saraswati L: Copper and ceruloplasmin status in serum of prostate and colon cancer patients. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology.* 2003; 47, 1: 108–110.
- [82] Neurath AR, Strick N, Li YY, Debnath AK: Punica granatum (Pomegranate) juice provides an HIV-1 entry inhibitor and candidate topical microbicide. *BMC Infect. Dis.* Oct. 2004; 4: 41.
- [83] Neurath AR, Strick N, Li YY, Debnath AK: Punica granatum (pomegranate) juice provides an HIV-1 entry inhibitor and candidate topical microbicide. *Ann NY Acad Sci.* 2005; 1056: 311–237.
- [84] Pantuck AJ et al.: Phase II Study of Pomegranate Juice for Men with Rising Prostate-Specific Antigen following Surgery or Radiation for Prostate Cancer. *Clin Cancer Res.* 2006; 12, 13: 4018–4026.
- [85] Persichini T, Percario Z, Mazzon E, Colasanti M, Cuzzocrea S, Musci G: Copper activates the NT-kappaB pathway in vivo. *Antioxid Redox Signal.* 2006; 8, 9–10: 1897–1904.
- [86] Polagruto JA, Schramm DD, Wang-Polagruto JF, Lee L, Keen CL: Effects of flavonoid-rich beverages on prostacyclin synthesis in humans and human aortic endothelial cells: association with ex vivo platelet function. *Journal of Medicinal Food.* 2003; 6: 301–308.
- [87] Reddy MK, Gupta SK, Jacob MR, Khan SI, Ferreira D: Antioxidant, Antimalarial and Antimicrobial Activities of Tannin-Rich Fractions, Ellagitannins and Phenolic Acids from Punica granatum L. *Planta Med.* 2007; Online-Publikation vor Druck.
- [88] Rosenblat M, Hayek T, Aviram M: Anti-oxidative effects of pomegranate juice (PJ) consumption by diabetic patients on serum and on macrophages. *Atherosclerosis.* 2006; 187, 2: 363–371.
- [89] Rozenberg O, Howell A, Aviram M: Pomegranate juice sugar fraction reduces macrophage oxidative state, whereas white grape juice sugar fraction increases it. *Atherosclerosis.* 2006; 188, 1: 68–76.
- [90] Saxena A, Vikram NK: Role of selected Indian plants in management of type 2 diabetes: a review. *Journal of Alternative and Complementary Medicine.* 2004; 10: 369–378.
- [91] Schubert SY, Lansky EP, Neeman I: Antioxidant and eicosanoid enzyme inhibition properties of pomegranate seed oil and fermented juice flavonoids. *J Ethnopharmacol.* 1999; 66, 1: 11–17.
- [92] Schubert SY, Neeman I, Resnick N: A novel mechanism for the inhibition of NF-kappaB activation in vascular endothelial cells by natural antioxidants. *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal.* 2002; 16: 1931–1933.
- [93] Seeram NP, Lee R, Heber D: Bioavailability of ellagic acid in human plasma after consumption of ellagitannins from pomegranate (*Punica granatum* L.) juice. *Clin Chim Acta.* 2004; 348, 1–2: 63–68.
- [94] Seeram NP et al.: In vitro antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice. *Journal of Nutritional Biochemistry.* 2005; 16: 360–367.
- [95] Seeram NP, Schulman RN, Heber D: Pomegranates: Ancient Roots to Modern Medicine. Boca Raton, Florida, USA: Taylor and Francis CRC Press; 2006.
- [96] Settheetham W, Ishida T: Study of genotoxic effects of antiarrheal medicinal herbs on human cells in vitro. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health.* 1995; 26, Suppl 1: 306–310.
- [97] Sorokin AV, Duncan B, Panetta R, Thompson PD: Rhabdomyolysis associated with pomegranate juice consumption. *Am J Cardiol.* 2006; 98, 5: 705–706.
- [98] Squillaci G, Di Maggio G: [Acute morbidity and mortality from decoctions of the bark of Punica granatum]. *Bollettino Societa Italiana Biologia Sperimentale.* 1946; 1095–1096.
- [99] Spiegel: *Medizin. Weltformel des Stoffwechsels.* 2004; 46.

- [100] Sumner MD et al.: Effects of pomegranate juice consumption on myocardial perfusion in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2005; 96, 6: 810–814.
- [101] Syed DN, Malik A, Hadi N, Sarfaraz S, Afaq F, Mukhtar H: Photochemopreventive effect of pomegranate fruit extract on UVA-mediated activation of cellular pathways in normal human epidermal keratinocytes. *Photochem Photobiol.* 2006; 82, 2: 398–405.
- [102] Toi M et al.: Preliminary studies on the anti-angiogenic potential of pomegranate fractions in vitro and in vivo. *Angiogenesis.* 2003; 6: 121–128.
- [103] Trepels T, Zeiher AM, Fichtischerer S: Acute Coronary Syndrome and Inflammation. Biomarkers for Diagnostics and Risk Stratification. *Herz.* 2004; 29, 8: 769–776.
- [104] Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M: Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* 2006; 160, 1: 1–40.
- [105] Valsecchi R, Reseghetti A, Leghissa P, Cologni L, Cortinovis R: Immediate contact hypersensitivity to pomegranate. *Contact Dermatitis.* 1998; 38, 1: 44–45.
- [106] Vattem DA, Shetty K: Biological Functionality of ellagic acid: a review. *Journal of Food Biochemistry.* 2005; 29: 234–266.
- [107] Vidal A et al.: Studies on the toxicity of *Punica granatum L.* (Punicaceae) whole fruit extracts. *Journal of Ethnopharmacology.* 2003; 89: 295–300.
- [108] Wang R, Wei Wang, Wang L, Liu R, Yi Ding, Du L: Constituents of the flowers of *Punica granatum*. *Fitoterapia.* 2006; 77, 7–8: 534–537.
- [109] Way TD, Kao MC, Lin JK: Degradation of HER2/neu by apigenin induces apoptosis through cytochrome c release and caspase-3 activation in HER2/neu-overexpressing breast cancer cells. *FEBS Letters.* 2005; 579: 145–152.
- [110] Wu TJ, Sempos CT, Freudenheim JL, Muti P, Smith E: Serum iron, copper and zinc concentrations and risk of cancer mortality in US adults. *Ann. Epidemiol.* 2004; 14: 195–201.
- [111] Zand RS, Jenkins DJ, Diamandis EP: Steroid hormone activity of flavonoids and related compounds. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2000; 62: 35–49.
- [112] Zhan B: Multifunctional vaginal suppository for contraception, etc. Chinese Patent CN 1103789A. 1995.
- [113] Zhang J, Zhan B, Yao X, Song J: Antiviral activity of tannin from the pericarp of *Punica granatum L.* against genital herpes virus in vitro. *Zhongguo Zhongyao Zazhi.* 1995; 20: 556–558.
- [114] Zheng PW, Chiang LC, Lin CC: Apigenin induced apoptosis through p53-dependent pathway in human cervical carcinoma cells. *Life Sciences.* 2005; 76: 1367–1379.
- [115] Zhou S, Lim LY, Chowbay B: Herbal modulation of P-glycoprotein. *Drug Metab Rev.* 2004; 36, 1: 57–104.
- [116] Jacob R, Dierberger B, Schach M, Anadere I, Brandle M: Effect of a diet rich in linseed oil on complex viscosity and blood pressure in spontaneously hypertensive rats (SHR). *Basic Res Cardiol.* 1991; 86 (6): 561–566.
- [117] Jacob R, Isensee H: Differential effects of various oil diets on the risk of cardiac arrhythmias in rats. *J Cardiovasc Risk.* 1994; 1 (4): 353–359.
- [118] Jacob R, Brandle M, al Makeddi S, Weber RK, Dietz K: Prolongation of life span in hypertensive rats by dietary interventions. Effects of garlic and linseed oil. *Basic Res Cardiol.* 1997; 92 (4): 223–232.
- [119] King MR, Ismail AS, Davis LS, Karp DR: Oxidative stress promotes polarization of human T cell differentiation toward a T helper 2 phenotype. *L Immunol.* 2006; 176 (5): 2765–2772.
- [120] Lambert JD, Sang S, Yang CS: Possible Controversy over Dietary Polyphenols: Benefits vs Risks. *Chem. Res. Toxicol.* 2007; 20 (4): 583–585. (10.1021/tx7000515S0893-228x(70)00051-6 Web Release Date: March 16, 2007)
- [121] Lee KW, Lee HJ: The roles of polyphenols in cancer chemoprevention. *Biofactors.* 2006; 26 (2): 105–121.