

Granatapfel: Prävention und adjuvante Ernährungstherapie bei Krebserkrankungen

Einleitung

Der aus den Mythen vieler alter Kulturvölker bekannte Granatapfel (*Punica granatum*), altdeutsch auch als Paradiesapfel bekannt, soll schon im Garten Eden beheimatet gewesen sein. Im Orient gilt die Frucht des Paradieses noch heute als Symbol der Unsterblichkeit und Fruchtbarkeit. Im Mittelalter schmückte er zahlreiche europäische Ärtzewappen und stellte ein zentrales Symbol des Christentums dar. Heute gilt in den USA sein aromatischer Saft als Gesundheitssaft des Jahrzehntes.

Der folgende erste Teil des Reviews vermittelt eine Kurzzusammenfassung aller Anwendungsgebiete des Granatapfels, beschreibt die besonderen Wirkungen und Inhaltsstoffe seiner verschiedenen Bestandteile und konzentriert sich dann auf die Effekte in der Prävention und adjuvanten Ernährungstherapie von Krebserkrankungen. Ein zweiter Teil wird sich in einer späteren Ausgabe mit den antioxidativen, antientzündlichen und antiarteriosklerotischen Wirkungen beschäftigen.

Die Wirkungen des Granatapfels und seiner Bestandteile

Die verschiedenen Teile des Granatapfels erfüllen bestimmte Funktionen, die oft bereits die medizinische Wirkung erklären: Der an aktiven Pflanzenhormonen reiche Samen dient der Fortpflanzung der Frucht, die mit antimikrobiellen und anti-

Zusammenfassung

Der Granatapfel ist eine der ältesten Kultur- und Gesundheitsfrüchte der Menschheit. Aber erst in den letzten sieben Jahren rückte er in den Blickpunkt der Forschung. Weit über 200 Veröffentlichungen mit Peer Review sind bislang erschienen. In vitro, in vivo und in klinischen Studien wurden im Granatapfelsaft überzeugende antioxidative, antiinflammatorische, antiarteriosklerotische und antikanzerogene Wirkungen nachgewiesen. Bei 48 Prostatakrebspatienten zeigte sich u. a. eine Vervierfachung der PSA-Verdoppelungszeit. Andere Studien wiesen dem Granatapfelsaft eine ausgeprägte wachstumshemmende Wirkung gegen Lungen-, Darm-, Haut- und Brustkrebs nach. Der auch für Diabetiker gesunde Saft verbesserte deutlich die Myokarddurchblutung bei KHK-Patienten und reduzierte arteriosklerotische Ablagerungen in der Karotis. Er hemmt Entzündungsprozesse (über NF-kappa-B und TNF-alpha) und die Entwicklung von Alzheimer-Demenz. Hierfür verantwortlich scheinen nicht bestimmte isolierte Verbindungen zu sein, sondern die Synergie aller natürlichen Inhaltsstoffe der Frucht. Diese modulieren Zellsignalwege sowie epigenetisch die Genexpression und -regulation. In der Krebshemmung zeigen Granatapfelsaft und fermentierte Granatapfelsaftextrakte eine deutlich höhere Wirksamkeit als isolierte Verbindungen wie Punicalagin, Ellagsäure oder tanninreiche Extrakte.

Schlüsselwörter

Granatapfel, Arteriosklerose, Krebs, Immunmodulation von Entzündungsprozessen.

Abstract

The pomegranate is one of the oldest fruits cultivated for nutritional and health purposes. However, seven years ago science put a focus on its health effects. Far over 200 peer-reviewed studies have been published so far. Pomegranate juice was shown to have in vitro, in vivo and in clinical studies strong anti-oxidative, anti-inflammatory, anti-arteriosclerotic and anti-carcinogenic properties. In 48 patients with prostate cancer the PSA doubling time was quadrupled. In other studies pomegranate juice was shown to limit the growth of lung, colon, skin and breast cancer. Pomegranate juice improved significantly the myocardial blood-circulation in patients with coronary heart disease and reduced arteriosclerotic lesions of the carotis. It reduces inflammation (through NF-kappa-B and TNF-alpha) and the tendency to develop Alzheimer's disease. Rather than being the result of one particular component, these effects are due to the synergistic activity of all natural biochemical ingredients of the fruit, which modulate cellular signal transduction pathways as well as epigenetic expression and regulation. Pomegranate juice and fermented holistic extracts of the fruit have shown a significantly far greater anti-cancerogenic effect than extracts of isolated pomegranate components such as punicalagin, ellagic acid or tannin rich extracts.

Keywords

Pomegranate, arteriosclerosis, cancer, anti-inflammatory immune-modulation.

Tab. 1: Nachgewiesene Wirkungen des Granatapfels und seiner Bestandteile.

Pflanzenteil	Verbindungen	Traditionelle Anwendung	Wirkungsweise
Fruchtsaft	Ellagtannine, Flavonoide, Anthocyane (Glykoside), Ellagsäure	Bluttonikum, antientzündlich, kühlend und erfrischend	antioxidativ, antientzündlich, antikanzerogen, antiarteriosklerotisch, antiöstrogen, schwach östrogen
Schale/Membran	Ellagtannine, Ellagsäure, Anthocyanidine (zuckerfrei), Spuren von Pelletierinen	Ulkus, Durchfall, Darminfektion, Parodontose, Aphthen	adstringent, antioxidativ, antimikrobiell, Anti-Malaria-Wirkung
Samen	Ellagsäure, Punicinsäure, fraglich: Estradiol, Testosteron, Estriol	Empfängnisverhütung, Menopause, verhindert Abort des Embryos	östrogen, antiöstrogen
Blüten	Asiatsäure, Maslinsäure, Ursolsäure, Ellagsäure	Diabetes	antidiabetogen durch Insulinsensitizer und alpha-Glucosidase-Wirkung
Blätter	Apigenin, Luteolin		gestagenähnlich, anxiolytisch, antikanzerogen
Rinde/Wurzel	Ellagtannine, Alkaloide wie Pelletierine	Wurmkuren; Todesfälle bekannt	neurotoxisch (Pelletierine)

Tab. 2: In Studien nachgewiesene Wirkungen des Granatapfels

Vorbeugung und Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen [100];
Reduktion von arteriosklerotischen Gefäßablagerungen und Bluthochdruck [9];
antiatherogene und cholesterinsenkende Wirkung bei Diabetikern (ohne Einfluss auf HbA1c und Blutzucker) in klinischen Studien [25, 88, 89];
Erhöhung des Gesamt-Antioxidanzien-Status und antioxidativer Schutz für Herz, Gefäße und Gehirn [8, 9, 10, 68];
Chemoprävention und adjuvante Ernährungstherapie von Krebs mit antiangiogenetischen, antiproliferativen und proapoptotischen Effekten auf Tumorgewebe (nachgewiesen in vitro und in vivo für Prostata-, Brust-, Kolon- und Lungenkarzinom) sowie Hemmung von Krebswachstum, Tumorgefäßneubildung und Tumorausbreitung (nachgewiesen in vitro und in vivo für Prostata-, Brust-, Kolon- und Lungenkarzinom sowie Phase-II-Studie mit Prostatakrebspatienten) [3, 4, 6, 51, 53, 54, 55, 59, 60, 63, 84, 93, 94, 101, 102];
antientzündliche Wirkung durch Hemmung von Entzündungsmediatoren (wie NF-kappa-B, TNF-alpha) und proentzündlichen Enzymen (Metalloproteasen), insbesondere auch bei rheumatoider Arthritis [3, 4, 5, 41, 42, 53, 54, 91, 92, 101];
hormoneller Ausgleich bei PMS und Wechseljahresbeschwerden [79].

oxidativen Stoffen reiche Schale schützt die Frucht vor Fraßfeinden und Lichtschäden, das in seiner Zusammensetzung ausgewogene, an ernährungstypischen Polyphenolen reiche Fruchtmarm dient der gesunden Ernährung.

Zu den sekundären Pflanzenstoffen des Granatapfels gehören organische Säuren (vor allem Zitronensäure), besondere Zu-

cker-Polyphenol-Komplexe, Ellagtannine (Gerbstoffe wie vor allem Punicalagin), Flavonoide (wie ECGC, Catechin, Quercetin, Rutin) sowie Anthocyane in Zuckerbindung (Delphinidin, Cyanidin, Pelargonidin etc.). Die Polyphenole sind sekundäre Pflanzenstoffe, die aus der Gruppe der Phenolsäuren (Chlorogensäure, Kaffeesäure, Ellagsäure) und der Flavonoide (Phenylchromanderi-

vate) bestehen. Flavonoide sind wasserlösliche Pflanzenfarbstoffe, die in den 30er-Jahren des letzten Jahrhunderts durch den Nobelpreisträger Albert von Szent-Györgyi Nagrapolt entdeckt und zunächst als Vitamin P bezeichnet wurden. Anthocyane sind eine Untergruppe der Flavonoide und sorgen für die rote, violette, blaue oder blauschwarze Färbung der Früchte und Pflanzen. Die Stoffgruppe der Anthocyane selbst lässt sich in die zuckerfreien Anthocyanidine (Aglykone) und die Anthocyane (Glykoside) unterteilen. Das zunehmende Interesse an Polyphenolen resultiert aus verschiedenen In-vivo- und In-vitro-Studien, in denen u. a. antikanzerogene, antimutagene, antioxidative, antivirale, antiproliferative, antithrombotische und lipidsenkende Effekte nachgewiesen wurden (Tab. 1 und 2) (Abb. 1).

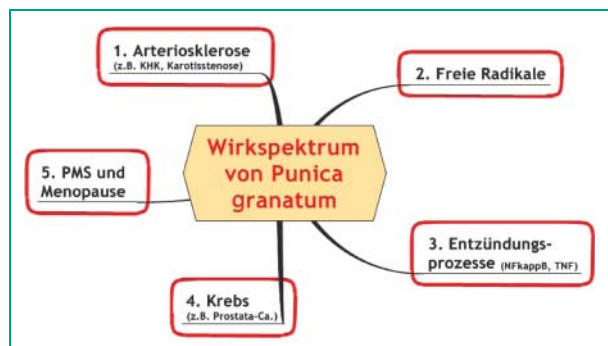


Abb. 1: Indikationen des Granatapfels.

Saft und Mark

In ihm sind wasserlösliche Ellagtanine, Anthocyane in Zuckerbindung und Flavonoide enthalten. Saft und Mark sind im täglichen Verzehr seit Jahrtausenden erprobt. Sämtliche klinischen Studien am Menschen wurden mit dem Saft durchgeführt. Die Polyphenole in Saft und Schalen unterscheiden sich deutlich in Bezug auf Zusammensetzung und wohl auch Bioverfügbarkeit, Metabolisierung und Zelleinschleusung. Hierfür ist u.a. die Glykosid-Bindung der Polyphenole im Saft verantwortlich.

Die Frage, auf welchem Weg, in welcher chemischen Verbindung und in welcher Konzentration die verzehrten Polyphenole letztlich über Darm, Leber und Blut die Zelle und ein Zielgewebe erreichen, ist bisher nur sehr unvollständig geklärt [73].

In Darm und Leber werden die Polyphenole einer intensiven chemischen Transformation ausgesetzt (Hydrolyse, Methylierung, Sulfatierung und Glukuronidierung), bevor sie ihr Zielgewebe über das Blut erreichen. Hierbei sind Plasmaspiegel kein zuverlässiger Marker für die Bioverfügbarkeit von Polyphenolen. Denn, wie zwei humane Studien gezeigt haben, sammeln sich bestimmte Pflanzenstoffe bevorzugt in bestimmten Geweben an, wie z. B. Phytoöstrogene im Prostatagewebe [40, 74].

Vor allem die zuckerhaltigen (glykosilierten) Polyphenole erreichen unverändert den Dickdarm und können dort direkt die Schleimhaut vor Krebs schützen. Sie spielen eine wichtige Rolle für die Regulation des Redoxpotenzials des Dickdarms, das sowohl für die Schleimhaut als auch die Mikroflora Lebensgrundlage ist. Es wundert daher nicht, dass in einer Studie der Granatapfelsaft eine wesentlich bessere antikanzerogene Wirkung auf Dickdarmkrebszellen zeigte als Polyphenolkonzentrate aus der Schale [2, 94].

Schale und weiße Membrane

Als ein altes potentes Arzneimittel gegen leichten und schweren Durchfall sowie Leukorrhö (lokale Applikation) fand und findet die Schale Anwendung. Die konzen-

trierten Ellagtanine aus der Granatapfelschale zeigen auch eine besondere Wirkung gegen bestimmte Keime und Malaria-Erreger [87]. Die Schale wird unter anderem im britischen Arzneibuch gelistet (British Pharmaceutical Codex 1911). Sie enthält neben Ellagtaninen auch zuckerfreie Anthocyanidine und Spuren von Pelletierinen im Dragendorff Assay [107].

Die bei Schälung und Saftpressung anfallenden Reste (Schalen, weiße Membrane) sind reich an bitteren Ellagtaninen und beliebte Rohstoffe für Granatapfel-(Saft-)Extrakte. Diese sind an ihrem bitteren Geschmack und der durch Oxidationsprozesse bräunlichen Farbe erkennbar. Die Polyphenole liegen im Gegensatz zu Saft und Mark nur in hoch polymerisierter Form mit zweifelhafter Bioverfügbarkeit vor. Das in einigen Studien verwendete Saftextrakt ist nicht im Handel erhältlich und lässt sich durch seinen Geschmack, die tiefrote Farbe sowie einen typischen Polyphenol- und Anthocyan-Fingerprint von den handelsüblichen Granatapfelextrakten unterscheiden.

Während Schalen in Spuren sicherlich unbedenklich oder sogar der Gesundheit zuträglich sein mögen, ist die Auswirkung des täglichen Verzehrs konzentrierter Mengen solcher nicht ernährungstypischen Schalenpolyphenole am Menschen toxikologisch nicht ausreichend untersucht, obwohl eine Toxizität nicht auszuschließen ist. Im Tierexperiment führten Schalenextrakte zu erhöhten Kreatininwerten ohne sichtbare Nierenschädigung und zeigten in höherer Dosierung eine embryotoxische Wirkung [107], bei erwachsenen Ratten wurden nach 37 Tagen keine toxischen Effekte festgestellt [15].

Wie für jedes Arzneimittel ist ein Verzehr nur zeitlich begrenzt und in geeigneter Dosierung empfehlenswert. Ein gutes Arzneimittel zeichnet sich durch eine hohe spezifische Wirkung und oft auch Nebenwirkungen aus, da es intensiv in die Körperabläufe eingreift. Daher sind die meisten Arzneimittel dosisabhängig heilsam bis giftig. Von Natur aus schmecken die meisten natürlichen und auch chemischen Arzneistoffe sehr bitter, was normalerweise Überdosierungen über die tägli-

che Ernährung verhindert. Grüntee ist aufgrund seiner bitteren Polyphenole gesund, doch erst jüngst wiesen Chung Yang und seine Kollegen von der Rutgers-Universität in New Jersey nach, dass konzentrierte Grüntee catechine in höherer Dosierung toxisch auf Leber und Darm wirken können. Zum gleichen Schluss kamen Lee und Kollegen (2006): In hohen Dosen können bestimmte Antioxidanzien und auch Polyphenole durch eine prooxidative Wirkung zytotoxisch wirken. Diese Effekte können u.U. auch wünschenswert in der Krebstherapie sein, sicher nicht in der Prävention. Die Wirkung als Arznei oder Gift hängt immer von der verabreichten Menge ab.

Die Samen

Granatapfelsamen gelten als reich an aktiven Pflanzenhormonen. In einer Untersuchung von Wahab (1997) wurden Estradiol, Estriol, Testosteron, β -Sitosterol und Stigmasterol identifiziert. In einer aktuellen Studie der koreanischen Food and Drug Administration [17] wurde kein Estradiol, Estriol oder Testosteron nachgewiesen. Die Ergebnisse früherer Analysen wurden auf östrogenartige Effekte des Granatapfels und Fehldeutungen der Analyseergebnisse zurückgeführt.

Granatapfelsamenöl

Dieser Bestandteil zeigt in Zellkulturen bemerkenswerte Synergieeffekte mit fermentierten Granatapfelsaftpolyphenolen in der Chemoprävention von Karzinomen. Um diese Synergieeffekte zu erreichen, werden nur sehr geringe Mengen benötigt, während größere Mengen wiederum die Wirkung verschlechtern [39, 55, 57, 75]. Wie es scheint, ist auch hier ein Mehr nicht besser, sondern schlechter. Das sensible Öl wird leicht ranzig und dürfte dabei seine Wirkung verändern oder verlieren.

Rinde und Wurzel

Diese beiden sowie in Spuren auch die Schale enthalten neurotoxische Alkaloide wie Pelletierine, die hochwirksam gegen Bandwürmer und andere Darmparasiten



Abb. 2: Die Heimat von *Punica granatum* ist West- bis Mittelasien, er wird heute u.a. im Mittelmeerraum angebaut.



Abb. 3: Der sommergrüne Baum blüht im Frühjahr und Sommer.

sind. In der Literatur wird auch von Todesfällen durch Abkochungen aus der Rinde berichtet [98].

Die Blätter

Granatapfelblätter enthalten hohe Konzentrationen einzigartiger Flavonoide wie Apigenin, das gestagenähnlich [111] und anxiolytisch wirkt. Die Flavonoide der Blätter wirken antikanzerogen, anti-entzündlich und antioxidativ [19, 20, 114] (Abb. 2–5).

Antikanzerogene Wirkung

Granatapfelsaft, fermentierte und nicht fermentierte echte Saftextrakte und in deutlich eingeschränkter Weise auch Schalenextrakte zeigten in Studien an Zellkulturen, Tieren und Menschen eine überzeugende Hemmung von Karzinogenese (Initiation, Promotion, Progression), Tumorwachstum und -invasion durch antiangiogenetische, redifferenzierende, antiproliferative, proapoptotische Effekte auf die Krebszelle. Hierfür verantwortlich ist das natürliche Zusammenspiel von anti-entzündlichen, antioxidativen, phytohormonellen sowie das Immunsystem, Epigenom und die Zellsignalwege modulierenden Inhaltsstoffe der Frucht. Trotz einer Vielzahl präklinischer Untersuchungen, gibt es bislang nur eine kontrollierte klinische Studie mit allerdings eindrucksvollen Ergebnissen.

Prostatakrebs

In einer nicht placebokontrollierten Phase-II-Studie an 48 Patienten mit Prostatakrebs verlängerte Granatapfelsaft den Zeitraum, in dem sich der Wert des prostata-spezifischen Antigens (PSA) verdoppelte, um 39 Monate – die fast vierfache Zeit. Der PSA-Wert gilt als zentraler Verlaufsindikator und Surrogat-Bio-Marker für die Mortalität nach Operation oder Bestrahlung bei Prostatakrebs. Alle Patienten der Studie hatten noch keine Hormontherapie durchgeführt und trotz vorheriger Operation oder Bestrahlung wieder steigende PSA-Werte, was auf ein Fortschreiten der Krankheit hinweist.

Während im Vorfeld der Studie die durchschnittliche Verdoppelungszeit der Patienten bei 15 Monaten lag, verlängerte in der Studie der tägliche Konsum von 240 ml Granatapfelsaft (aus Konzentrat, 570 mg Polyphenole pro Portion) die Spanne auf 54 Monate [84]. Dies sei zwar keine Heilung, der Saft habe aber offenbar großen Einfluss auf das Tumorwachstum. Ex vivo hemmte das Serum der Patienten das Wachstum von Prostatakarzinomzellen um 12% und erhöhte deren Apoptose um 17%. Das Stickoxid (NO) im Serum stieg um 23% an. Das Getränk schlug bei über 80% der 48 Teilnehmer an. Eine reine Maskierung des PSA-Werts ist sehr unwahrscheinlich. So hatte bei gesunden Männern ohne Prostatakrebs Granatapfelsaft keinen Einfluss auf den PSA-Wert. Die Studie wird



Abb. 4: Die anfangs grünen, später orangeroten Früchte werden als Grenzfall einer Beere angesehen, da das Fruchtfleisch nicht fleischig aber auch nicht verholzt ist; ©pixelio.de.



Abb. 5: Das Innere der Frucht besteht aus Kammern, in denen sich die Samen befinden. Die Samen sind von saftigen, geleeartigen Samenmänteln umgeben; ©pixelio.de.

seit dem Jahr 2006 in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie fortgesetzt.

In einer weiteren Studie [70] hemmte ein besonderes gefriergetrocknetes Granatapfelsaftextrakt effektiv das Wachstum von hochaggressiven PC3-Prostata-Krebszellen. Bei Mäusen zeigten sich diese Effekte in vivo bereits bei einer Menge, die einem bei Menschen üblichen Verzehr entspricht: Der PSA sank deutlich, die Prostatakarzinome wuchsen signifikant langsamer als in der Kontrollgruppe und die mittlere Überlebenszeit verlängerte sich um 50%.

Hautkrebs

UV-B-Strahlung verursacht DNS-Schäden und aktiviert Entzündungskaskaden, was die Hautalterung und die Entstehung von Hautkrebs fördert. Granatapfelsaftextrakte wirken in Keratinozyten (Zellkultur) und in vivo diesen Entzündungsprozessen entgegen (Inhibition der Phosphorylierung von MAPK und der Aktivierung von NF-kappa-B). Granatapfelsaftextrakte mit allen natürlichen Tanninen und Anthocyanen des Saftes können auf diese Weise die Hautalterung verzögern und der Entstehung von Hautkrebs entgegenwirken [3, 4].

Lungenkrebs

Zwei Studien an Mäusen und Zellkulturen aus dem Jahr 2007 konnten zeigen, dass echtes Granatapfelsaftextrakt auch bemerkenswerte Wirkungen gegen Lungenkrebs aufweist. Über verschiedene Signalwege und epigenetische Modulationswege hemmte das Extrakt Wachstum, Progression und Angiogenese und reduzierte die Tumormasse um 62% (nach 140 Tagen) und 66% (nach 240 Tagen) im Vergleich zur Kontrollgruppe. An humanen A549 Lungenkarzinomzellen wurden ähnliche Effekte festgestellt, wobei gesunde Zellen nicht beeinträchtigt wurden. Das besondere Extrakt wurde durch Pressung des Marks, Lösung in 70% Aceton/30% Aqua dest. sowie Gefrierdrying hergestellt.

Brustkrebs

Fermentierte Granatapfelsaftextrakte sollen auch Brustkrebs vorbeugen und die Therapie von Brustkrebs unterstützen können, indem sie die prokanzerogene Wirkung körpereigenen Östrogens und das Wachstum von Brustkrebszellen hemmen. Die fermentierten Granatapfelsaftextrakte sind in der Lage, die beiden Schlüsselenzyme Aromatase und 17-Beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase zu blockieren und so die Östrogensynthese im Fettgewebe zu senken. Gegenüber Östrogenrezeptor-positiven (ER⁺) Brustkrebszellen führte fermentierter Granatapfelsaft (50 µg/ml) zu einer 80%igen Wachstumshemmung, ohne eine negative Wirkung auf normale Zellen zu zeigen [55].

Tumorzellinvasion

Circa 90% aller Krebskranken sterben nicht am Primärtumor, sondern an dessen Metastasierung. Der erste Schritt hierzu ist die Tumorzellinvasion, wobei die Proteolyse der extrazellulären Matrix durch Metalloproteasen eine wichtige Rolle spielt. Granatapfelsaft hemmt Metalloproteasen [5]. In Studien [6, 55, 59, 60] zeigten fermentierter und nicht fermentierter Saft, fermentierte Schalenextrakte sowie Samenöl eine deutliche Hemmung der Tumorzellinvasion. Die Wirkung erfolgt bei hormon-

sensitiven und hormonrefraktären Karzinomzellen. Die Matrigel-Invasion von Prostatakarzinomzellen wurde durch fermentierte Schalen- und Saftextrakte sowie Samenöl zu jeweils 60% unterdrückt. Die Kombination von allen drei Fraktionen führte zu einer Reduktion der Invasion um 99% [6]. Wenn der Granatapfel einem speziellen Fermentierungsprozess unterzogen wird, scheint seine antioxidative und antikanzerogene Potenz deutlich zuzunehmen. Der Grund für die höhere Bioaktivität ist noch nicht geklärt.

Redifferenzierung

In einer Studie [51] führten fermentierte ganzheitliche Granatapfelsaftextrakte dazu, dass sich Leukämiezellen wieder zu gesunden Zellen redifferenzierten oder in die Apoptose getrieben wurden.

Neoangiogenese

Judah Folkman [28] wies als Erster auf die Bedeutung der Neoangiogenese für das Tumorstadium hin. Inzwischen sind Neoangiogenese-Hemmer ein Forschungsschwerpunkt der Onkologie. Fermentierte Granatapfelsaftextrakte verhinderten in vivo effektiv die Neubildung von Tumorgefäßen, während Schalenextrakte sich als wirkungslos erwiesen [102] (Abb. 6) (Tab. 3).

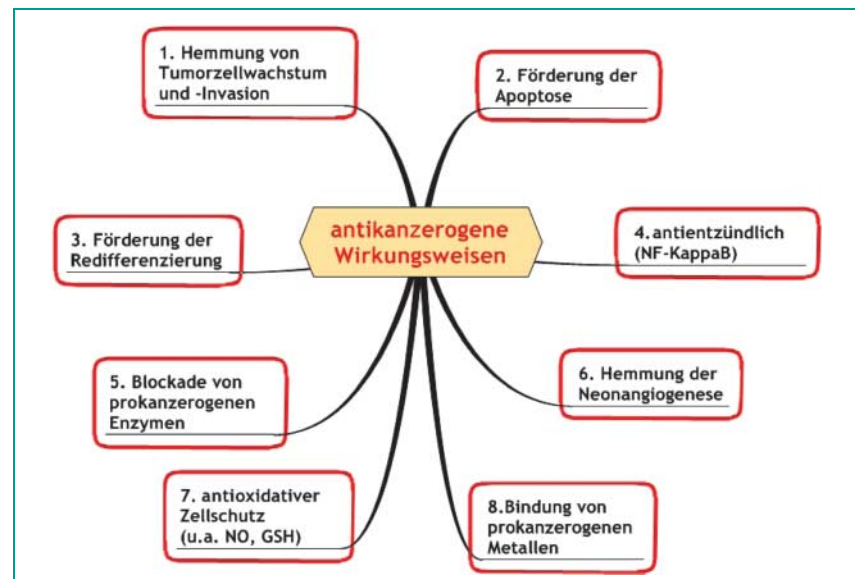


Abb. 6: Wirkungen des Granatapfels bei Krebserkrankungen.

Tab. 3: Effekte des Granatapfelsafts und seiner Extrakte auf das Krebsgeschehen.

Verringerung von Tumorzellwachstum und -invasion durch Granatapfelsaft, fermentierte Saftextrakte, Schalenextrakte sowie Granatapfelsamenöl [4, 6, 53, 54, 55, 59, 60, 70, 84, 93, 101, 102].
Erhöhung der Apoptoserate (Zelltod) von Tumorzellen durch Granatapfelsaft, fermentierte Saftextrakte, Schalenextrakte und Granatapfelsamenöl, vermittelt durch Kaspasen und mitochondriale Signalwege [6, 55, 63, 84, 94, 96].
Förderung der Redifferenzierung von Krebszellen durch fermentierte Granatapfelsaftextrakte [51].
Regulation und Hemmung von entzündlichen Prozessen durch Hemmung von NF-kappa-B, TNF-alpha und Proteinkinasen wie MAPK [3, 4, 5, 43, 53, 54, 92, 101].
Blockade von prokanzerogenen Enzymen: Matrixmetalloproteasen [5], Aromatase und 17-Beta-Hydroxysteroiddehydrogenase [55], Ornithindecaboxylase [4].
Verminderung der Neoangiogenese in Tumorzellverbänden durch fermentierte Granatapfelsaftextrakte [102].
Zellschutz gegenüber freien Radikalen durch antioxidative Wirkung und deutliche Erhöhung des Gesamt-Antioxidanzien-Status, insbesondere des Pools an NO- und reduzierten L-Glutathion [9, 84, 88].
Bindung von potenziell prokanzerogenen Metallen und Bildung von Metall-Polyphenol-Komplexen mit Antikrebswirkung [11, 36, 71].

Wirkung auf Zellsignalwege, Genexpression, Genregulation

Veränderungen unseres Erbgutes können zur Bildung von Neoplasien führen. Der andere zentrale Aspekt der Kanzerogenese sind Veränderungen in der Epigenetik der DNA und den Zellsignalwegen, also in der Zellkommunikation. Deshalb konzentriert sich die Forschung heute auf neue Medikamente, die prokanzerogene Zellsignalwege regulieren (z.B. Tyrosinkinase-Hemmer) oder die Krebszellen wieder durch epigenetische Modifikation in einen harmlosen Zustand zurückverwandeln anstatt sie abzutöten oder zu entfernen. Alle Zellen eines Körpers besitzen exakt dieselbe Erbinformation. Die Unterschiede z.B. zwischen Muskel- und Nervenzellen gehen nicht auf Unterschiede in der Erbinformation zurück, sondern darauf, dass in verschiedenen Zellen verschiedene Gene aktiv sind. Epigenetische Faktoren bestimmen, wie die Erbinformation interpretiert wird. In embryonalen Stammzellen sind noch alle Gene aktiv. Im Laufe der Differenzierung werden bestimmte Gene durch epigenetische Modifikationen abgeschaltet, sodass in jeder Zelle schließlich nur noch ein bestimmtes Set an Genen abgelesen

wird. Manchmal treten aber Fehler auf, und Kontrollgene werden inaktiviert oder Onkogene aktiviert. Wenn Kontrollgene, die das Wachstum und die Zellteilung regulieren, ausfallen, kann dies zur Krebsentstehung beitragen. Inzwischen hat sich gezeigt, dass epigenetische Modifikationen von Krebszellen prinzipiell umkehrbar sind.

Seit Jahrzehnten ist bekannt, dass der regelmäßige Verzehr von Obst und Gemüse mit ihrer Symphonie an natürlichen Pflanzenstoffen vor Krebs schützt. Heute gehen viele Wissenschaftler, darunter der führende Ernährungsforscher John Milner [76, 77], in der Krebsprävention des National Cancer Institute davon aus, dass dieser Effekt weniger auf den direkten antioxidativen Effekten von Pflanzenstoffen beruht, sondern auf einer komplexen Modulation der Zellsignalwege und des Epigenoms. So beeinflussen Pflanzenpolyphenole Genschalter z.B. durch die Methylierung der DNA und dienen auch auf diese Weise der Krebsprävention [26]. Das Zusammenspiel von Lebensmitteln und der einzigartigen Enzymausstattung, Metabolisierung sowie Genom/Epigenom des Individuums ist überaus komplex.

Ein sehr wichtiger Ansatzpunkt dürfte die antiinflammatorische Wirkung des

Granatapfelsafts sein, insbesondere die in neun Studien nachgewiesene Aktivierungshemmung von NF-kappa-B. Dieser zentrale Transkriptionsfaktor ist maßgeblich in Entzündungsprozessen, der Krebsentstehung und dem Fortschreiten der Krebserkrankung involviert, indem er die Expression von fast 400 verschiedenen proentzündlichen Genen reguliert.

Die besondere Wirkung des Saftes ist wohl in erster Linie auf die komplexen Synergieeffekte auf molekularbiologischer Ebene zurückzuführen, wo das natürliche Stoffgemisch bildlich gesprochen mit der Zelle kommuniziert. So zeigte eine Forschergruppe aus Wisconsin in sechs Studien, wie ein gefriergetrocknetes Saftextrakt Krebs in vitro und in vivo hemmte, indem es die Genregulation und Genexpression von Krebszellen veränderte und die Krebszelle über vielfältige antikanzerogene Signalwege beeinflusste [3, 4, 53, 54, 70, 101]:

- Hemmung der Aktivierung und der DNA-Bindungsaktivität von Transkriptionsfaktor NF-kappa-B (nuclear factor kappa-B).
- Inaktivierung und Phosphorylierung von I-kappa-B-alpha-Kinase (IKK), mitogenaktivierten Proteinkinase (extrazellulär signalregulierte Kinase 1/2, c-Jun NH(2)-terminale Kinase 1/2 und p38), Phosphatidylinositol-3-Kinase (p85 und p110) sowie Phosphorylierung von AKT an Threonin 308.
- Aktivierung von mTOR Signalweg (mammalian target of rapamycin signaling),
- Inaktivierung und Phosphorylierung von c-met und Markern der Zellproliferation (Ki-67 und PCNA) und Angiogenese (NO-Synthase, CD31 und VEGF).
- Induktion der Gene WAF1/p21 und KIP1/p27 und damit vermehrte Inhibition von zyklinabhängigen Kinasen.
- Verminderung der Proteinexpression von Zyklin D1, D2 und E sowie der zyklinabhängigen Kinasen (cdk2, cdk4, cdk6).
- Dosisabhängige Arretierung des Zellzyklus in der G0-G1-Phase.
- Verminderung der Phosphorylierung (und damit Inaktivierung) von MAP-Kinase.

- Gesteigerte Aktivität von Kaspasen und der Tumorsuppressorgene p21 und p53.

Steigerung der Konzentration von Stickoxid und reduziertem L-Glutathion

In vielen Veröffentlichungen werden die überragenden antioxidativen Eigenschaften des Granatapfels hervorgehoben, auf die wir im zweiten Teil des Review ausführlicher eingehen. Neben der Chemoprävention durch die Neutralisierung von freien Radikalen ist für die komplementäre Onkologie insbesondere die Tatsache interessant, dass in zahlreichen Studien eine deutliche Erhöhung des Pools an reduziertem L-Glutathion und Stickoxid (NO) nachgewiesen wurde. Reduziertes L-Glutathion (GSH) ist das wichtigste intrazelluläre Antioxidans und für die Zellgesundheit absolut lebenswichtig. Zahlreiche entzündliche und neoplastische Erkrankungen gehen mit einer verminderten intrazellulären Konzentration an reduziertem L-Glutathion einher.

Dass Granatapfelsaft deutlich die intrazelluläre Konzentration an reduziertem L-Glutathion steigert, wurde an Menschen in klinischen Studien gezeigt, so u.a. in Makrophagen, z.B. 71% Anstieg von reduziertem L-Glutathion bei Diabetikern [88], in arteriosklerotischen Plaques, z.B. 250% Anstieg von reduziertem L-Glutathion in der Karotis [9], NO im Serum, 23% Anstieg von NO im Serum von Prostatakrebspatienten [84]. Auch diese Effekte sind wohl mehr auf die epigenetische Wirksamkeit des Granatapfels zurückzuführen als auf die direkte antioxidative Wirkung. So zeigte u.a. eine norwegische Studie [78], dass bestimmte Polyphenole in der Lage sind, die Transkription der für die L-Glutathion-Synthese entscheidenden Gene (z.B. der Gamma-Glutamylcystein-Synthase) zu stimulieren und so die intrazelluläre Konzentration von reduziertem L-Glutathion deutlich zu erhöhen.

Bindung von potenziell prokanzerogenen Metallen, insbesondere Kupfer

Eisen, Kupfer, Chrom, Vanadium, Cadmium, Arsen und Nickel können in entsprechenden Konzentrationen die Kanzerogenese fördern, indem sie durch die Fentonreaktion freie Radikale bilden und zu Mutationen führen [104]. Daher ist unter Umständen die bekannte Fähigkeit vieler Polyphenole, Schwermetalle zu binden, sehr bedeutsam. Punicalagin aus dem Granatapfel cheliiert u.a. Kupfer und Eisen, ohne an DNS zu binden. Über die antikanzerogene Wirkung von Granatapfelpolyphenolen als Chelatoren von Metallen und Kupfer wurde bislang noch nicht explizit geforscht. Doch könnte dies ein weiterer wichtiger Wirkmechanismus sein.

Kupfer spielt möglicherweise eine wichtige, bislang weitgehend unterschätzte Rolle in der Karzinogenese. Kupfer wirkt zytotoxisch, erzeugt oxidativen Stress und chronische Entzündungsreaktionen u.a. über NF-kappa-B und TNF-alpha [52, 85] und stimuliert die Bildung von Tumorgefäßen. Die Werte von Kupfer im Serum sind bei vielen Krebsarten erhöht und korrelieren mit dem Ausmaß des Karzinoms und der Prognose [69]. Kupferwerte von Krebskranken sind gegenüber Gesunden deutlich erhöht [81]. Auch sind hohe Kupferkonzentrationen mit einem hohen Tumorzellwachstum assoziiert [18, 110]. Therapeutisch verhindern Chelatoren die Hemmung der Kupferaufnahme und reduzieren deutlich das Krebswachstum und die Neoangiogenese [13]. Insbesondere bei der Entstehung von Alterskarzinomen wie dem Prostatakarzinom könnte die weitverbreitete, chronische Kupferexposition eine bedeutende Rolle spielen. In Deutschland sind meist Kupferleitungen im Haushalt und Amalgamfüllungen, die einen hohen Kupferanteil haben, die wichtigste Quelle einer Kupferübersorgung.

Katechine und Phenolsäuren, wie sie auch im Granatapfel enthalten sind, bilden mit Kupfer einen Kupfer-Polyphenol-Komplex. Dieser scheint als Prooxidans zur Zellapoptose zu führen und so eine Antikrebswirkung zu entfalten [11, 71]. Da Kup-

fer vor allem im Krebsgewebe erhöhte Konzentrationen aufweist, könnte dies ein Grund für die selektive zytotoxische Wirkung des Kupfer-Polyphenol-Komplexes auf Krebszellen sein [36]. Insbesondere Prostatakarzinomzellen weisen hohe Kupferkonzentrationen auf und lassen sich z. B. durch einen Komplex von Kupfer und dem Antioxidans Pyrrolidindithiocarbamat (PDTC) gezielt abtöten [26]. Während therapeutisch die hohe Kupferkonzentration in Karzinomen möglicherweise von Nutzen sein kann, ist es präventiv vorteilhaft, die Aufnahme von Kupfer als potenzielles Prokanzerogen über die Ernährung (z. B. Wasserleitungen aus Kupfer) gering zu halten.

Antikarzinogene Wirkung durch Substanzen im Saft?

In der Ernährungswissenschaft festigt sich auf der Grundlage zahlreicher epidemiologischer und klinischer Studien die Überzeugung, dass es bei den besonderen bewiesenen Effekten von Obst und Gemüse weniger um die Spitzenleistung einiger weniger isolierter Verbindungen geht, sondern um das additive und synergistische Zusammenspiel der natürlichen, über Jahrmillionen gereiften Stoffkombinationen in einer Frucht [67]. Während isolierte pharmakologische Verbindungen meistens eine ausgeprägte Wirkung und ausgeprägte Nebenwirkungen haben, sind alt hergebrachte Früchte, Beeren und Heilpflanzen häufig (aber nicht immer) ausgeglichener und milder in der Wirkung. Ihr Geheimnis liegt in der Synergie. Pflanzen beeinflussen unsere Zellen und deren Gene über komplexe Signalwege. Hierbei kommuniziert ein natürliches, seit Jahrmillionen fein aufeinander abgestimmtes Orchester von Wirkstoffen mit der Zelle. Daher kann die richtige Mischung relativ kleiner, z. T. homöopathischer Dosen eine ausgeprägte positive Wirkung zeigen. Wichtig sind hierfür auch die weitgehende Naturbelassenheit und naturgemäße Verarbeitungsprozesse.

Einseitige, auf bestimmte Verbindungen konzentrierte Extrakte haben eine andere Wirkung auf den Organismus. Der Ver-

zehr von großen, nahrungstypischen Mengen *isolierter* Antioxidanzien und Polyphenole kann schaden, da diese dann unter anderem prooxidativ wirken oder Zellsignalwege einseitig beeinflussen können [78]. Hier besteht bekanntermaßen noch viel Forschungsbedarf.

Seit Ende der 90er-Jahre erforscht der israelische Arzt Dr. Ephraim Lansky die besondere Wirkung des Granatapfels auf Entzündungsprozesse und Krebs. Er wies nach, dass es nicht um einzelne chemische Verbindungen im Granatapfel geht, sondern vielmehr um das Zusammenspiel und die gegenseitige Verstärkung (Synergie) der Gesamtheit der Inhaltsstoffe. Aus diesem Grund rät er auch davon ab, auf Ellagsäure konzentrierte Präparate aus dem Samen und der Schale zu verwenden [62]. In einer Studie zeigte er, wie z. B. verschiedene Inhaltsstoffe des Granatapfelsafts die Ausbreitung von Prostatakrebszellen unterdrücken: Punicinsäure zu 70%, Luteolin zu 60%, Kaffeesäure zu 50%, Ellagsäure zu 60%. Im Sinne einer echten Synergie erreichte die Kombination der drei ersten Inhaltsstoffe bei gleicher Gesamtdosis eine Suppression von 95%. Die Zugabe von Ellagsäure verschlechterte überraschenderweise den Effekt [60]. Diese Effekte zeigen, wie schwierig das Zusammenspiel einer Stoffzusammensetzung, wie sie sich im Granatapfel über Jahrmillionen entwickelt hat, pharmakologisch nachvollziehbar und vorhersehbar ist.

Ellagsäure

Die Phenolsäure Ellagsäure kommt u. a. in Himbeeren, Erdbeeren oder auch reichlich in Holz (z. B. in Eichenfässern gelagerter Whisky) vor und hat eine bisher nur in vitro nachgewiesene antioxidative, antikarzinogene, antimutagene, antibakterielle und antivirale Wirkung. Die intravenöse Injektion von Ellagsäure induziert thrombembolische Gefäßverschlüsse, wofür sie experimentell auch genutzt wird. Die Ellagsäure beschleunigt zwar die Blutgerinnung, soll aber bei entsprechender Dosierung keine Thrombose in vivo auslösen [34]. Die hydrophobe Ellagsäure wird vom Körper nur schlecht resorbiert. Das

besser bioverfügbare Punicalagin aus dem Granatapfel wird im Körper u. a. zu Ellagsäure hydrolysiert und steht so dem Organismus zur Verfügung. Ein Review von Vatter und Shetty [106] geht davon aus, dass die Ellagsäure weniger über ihre direkte antioxidative Wirkung die Zelle schützt, sondern vielmehr Zellsignalwege (wie Pentose-Phosphat-Weg) und zelleigene antioxidative Enzymsysteme (wie z. B. reduziertes L-Glutathion durch GST-Steigerung) beeinflusst. Das Beispiel der Ellagsäure zeigt, dass ein Übermaß z. B. durch eine prothrombotische Wirkung möglicherweise schädlich ist, während eine gesunde, natürliche Menge einen hohen Gesundheitswert haben kann.

Punicalagin

Das Ellagtannin Punicalagin ist im TEAC-Labortest der antioxidative Hauptwirkstoff des Saftes [33], doch ist es zweifelhaft, dass es für die besonderen Wirkungen des Saftes beim Menschen den wesentlichen Beitrag leistet. Eine kalifornische Forschergruppe belegte in zwei Studien die besonderen Synergieeffekte des Saftes gegenüber Punicalagin, Ellagsäure und Schalenextrakten [2, 93]: In der Studie [93] zeigte Granatapfelsaft gegenüber verschiedenen Kolonkarzinom- und Prostatakarzinomzellarten eine deutlich bessere wachstumshemmende, apoptotische und antioxidative Wirkung als Punicalagin, Ellagsäure und Granatapfelextrakte. In einer Dosis von 12,5 µg/ml verhinderte der Saft das Wachstum von oralen Plattenepithel-, Kolon- und Prostatakarzinomzellen um 80 bis 100%, während eine identische Menge Punicalagin *keine* Wirkung auf das Wachstum von Kolonkarzinomzellen und oralen Plattenepithelkrebszellen zeigte sowie das Wachstum von Prostatakarzinomzellen um maximal 70% hemmte (Saft zu 100%). Bei der achtfachen Dosierung (100 µg/ml) erreichte Punicalagin in den meisten Zelllinien nicht annähernd die Wirkung von 12,5 µg/ml Saft. In HAT-29-Krebszellen induzierte der Saft Apoptose in Mengen, in denen Punicalagin, Ellagsäure und tanninreiche Granatapfelextrakte wirkungslos waren. Der Saft zeigte auch

gegen HCT-116 die bei weitem beste Wachstumshemmung, aber nur geringe apoptotische Wirkung, was auf eine pro- und antiapoptotische Wirkung hinweist. Der Saft verhinderte deutlich besser die Oxidation von Lipiden als Punicalagin, Ellagsäure und Granatapfelextrakte. Diese Effekte wurden auf die besondere Synergie der natürlichen Stoffzusammensetzung des Saftes zurückgeführt.

Der Granatapfelsaft hemmt TNF-alpha induzierte COX-2-Expression (verbunden mit einer Förderung der Zellproliferation) in humanen Kolonkarzinomzellen. Granatapfelsaft war dabei wesentlich wirkungsvoller als ein Polyphenol-Extrakt aus der Schale und als Punicalagin [2]. Auch verhinderte Granatapfelsaft die TNF-alpha vermittelte AKT-Aktivierung, während Ellagsäure und Punicalagin wirkungslos waren. Die AKT-Kinase fördert Zellwachstum, Apoptoseresistenz und die onkogene Transformation; sie spielt auch eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Diabetes mellitus Typ 2. Schlussfolgerung der Studie von Adams: Die verstärkte Wirksamkeit des Granatapfelsaftes gegenüber seinen extrahierten Ellagtanninen weist auf deutliche Interaktionen zwischen den verschiedenen bioaktiven Inhaltsstoffen des Saftes (Tannine, Flavonoide, Anthocyane) hin und unterstützt die These, dass die Extraktion eines Wirkstoffs (Punicalagin) oder einer Fraktion (Tannine) aus einem natürlichen Verbund die Gesamtwirkung verringert.

Der Leitsatz von Paracelsus „Eure Lebensmittel sollen Eure Heilmittel sein!“ basiert auf einem tiefen Naturverständnis und bewahrheitet sich immer mehr in der Ernährungsforschung. Hochwertige Lebensmittel und ganzheitliche Extrakte erhalten die natürliche Zusammensetzung und die Synergie der Inhaltsstoffe.

Die besonderen Wirkungen des Saftes, die sich in kontrollierten klinischen Studien am Menschen zeigten, sind nach der gegenwärtigen Studienlage nicht auf be-

stimmte chemische Verbindungen oder die gängigen Granatapfelextrakte in Kapseln übertragbar. Selbstverständlich rechtfertigt die Studienlage auch nicht, Granatapfelsaft als Ersatz für die klassischen Formen der Krebstherapie zu sehen. Jedoch können diese sinn- und wirkungsvoll ergänzt werden, wobei zusätzlich positive Effekte auf Herz und Gefäße zu erwarten sind.

Östrogene und antiöstrogene Wirkung

Seit Langem ist bekannt, dass hohe Östrogenspiegel (z. B. bei Übergewicht oder langer Einnahme der Pille) das Zellwachstum fördern und zur Entstehung von Brustkrebs beitragen können. Im Granatapfelsaft sind verschiedene schwach östrogenartig wirkende Flavonoide wie Kaempferol, Quercetin, Naringenin und Luteolin [55] vorhanden. Diese binden an die Östrogenrezeptoren, blockieren sie und entfalten eine quasi antiöstrogene Wirkung. Sowohl das Öl aus den Granatapfelsamen als auch der Saft zeigte diese östrogene und antiöstrogene Wirkung. Die antiöstrogenen Effekte waren am deutlichsten in seiner fermentierten Form.

Bei Östrogenmangel können die Phytoöstrogene des Granatapfels in sanfter Form eine östrogene Wirkung entfalten. Im Hinblick auf Wechseljahresbeschwerden und dem nach den Wechseljahren stark ansteigenden Herz-Kreislauf-Risiko ist diese Wirkung wünschenswert. Eine japanische Studie [79] wies darauf hin, dass der Granatapfel wegen seines *einzigartigen Reichtums* an Phytoöstrogenen, insbesondere Frauen in der Menopause eine spürbare Linderung ihrer typischen Beschwerden (Hitzewallungen, Stimmungsschwankungen, Knochenabbau) bringen könnte. Die Samen des Granatapfels sind besonders reich an Phytoöstrogenen. Dies erklärt wohl auch, warum die Samen in der Volksmedizin

als Fruchtbarkeitsmittel und zur Empfängnisverhütung eingesetzt wurden [35, 47, 112]. Der Granatapfel wirkt ausgleichend auf den Östrogenhaushalt und vereint gegensätzliche Wirkungen ohne bekannte unerwünschte Nebenwirkungen.

Die Blätter des Granatapfels enthalten die Flavonoide Luteolin und Apigenin. Luteolin wirkt östrogenartig, und Apigenin ist ein sehr aktives pflanzliches Gestagen [111]. Damit können auch sie die typischen prämenstruellen Beschwerden lindern.

Resümee

Der Granatapfel ist die zurzeit in klinischen Studien am besten untersuchte Frucht mit überzeugenden antikanzerogenen, antiarteriosklerotischen und immunmodulierenden Wirkungen. Nur gut, dass der Granatapfel nicht nur gesund ist, sondern auch schmeckt. Denn Prävention – und hier liegt wohl das größte Potenzial dieser einzigartigen Frucht – geschieht durch den regelmäßigen Verzehr. Sicher besteht noch viel Forschungsbedarf und sicher kann der Granatapfel keine gesunde Lebensweise und ausgewogene, pflanzenreiche Ernährung als die wichtigsten Schutzfaktoren vor Krebs und Herz-Kreislauf-Erkrankungen ersetzen, doch gilt er wohl mit Recht seit Jahrtausenden als ein wahres Lebenselixier.

Die **Literaturliste** ist im Internet unter www.thieme-connect.de/ejournals/toc/ehk abrufbar.

Korrespondenzadresse

Ludwig Manfred Jacob
Egstedterstr. 46
55262 Heidesheim
Tel. 06132/433645, Fax 06132/433646
Ludwig.Jacob@onlinehome.de

Wichtige Hinweise

Ein reifer Granatapfel ist vollrot, je nach Sorte leicht bis ausgeprägt süß und sauer. Die weißen Trennwände, welche die von rotem Fruchtfleisch umhüllten Samen umgeben, sind bitter im Geschmack.

TEAC-Wert: Ein hoher TEAC-Wert ist Hinweis darauf, dass der Saft nicht oxidiert ist, sondern seine antioxidativen Eigenschaften bewahrt hat. Ein hoher TEAC-Wert kann auch durch Zusatz von bitteren Tanninen aus der Schale erreicht werden.

Einnahmezeit: Die Bioverfügbarkeit von Polyphenolen ist am höchsten, wenn sie separat von den Hauptmahlzeiten verzehrt werden [73].

Allergien: In der Literatur wird vereinzelt von allergischen Reaktionen auf Granatapfel berichtet [31, 32, 45, 105].

Arzneimittelinteraktionen: Eine Untersuchung, ob Granatapfelsaft das Schlüsselenzym Cytochrom-P-450 3A (CYP3A) hemmt, zeigte nur eine geringe Hemmwirkung. Die Hemmung erfolgte mit absteigender Intensität wie folgt: Grapefruit > schwarze Maulbeere > wilde Trauben > Granatapfel [56]. Im Zellexperiment und in Ratten zeigte sich eine Hemmung von CYP3A und eine Veränderung der Pharmakokinetik von Carbamazepin [38]. Dagegen zeigte sich in einer humanen Studie keine Hemmung von CYP3A – im Gegensatz zu Grapefruitsaft. Die Pharmakokinetik von Midazolam blieb unverändert [27].

In der Literatur wird von einem einzelnen Fall einer möglichen Interaktion mit einem Statin berichtet [97]. Der Patient, der die Cholesterinsenker Ezetimibe und Rosuvastatin einnahm, litt möglicherweise bereits vor dem Konsum von 200 ml Granatapfelsaft an einer Myopathie (deutlich erhöhte Kreatinkinase von 659 U/L). Statine und möglicherweise das neue Medikament Ezetimibe können Myopathien und Rhabdomyolyse verursachen. Ob nun die Cholesterinsenker selbst, deren Interaktion oder die Interaktion mit dem Granatapfelsaft für die Rhabdomyolyse des Patienten verantwortlich waren, ist aus diesem Einzelfall nicht ersichtlich.

Der in den USA populäre Gesundheitstrank wird insbesondere von Personen mit kardiovaskulären Erkrankungen und medikamentös behandelter Hypercholesterinämie konsumiert. Die Arzneimittelinteraktion dürfte daher gering sein. Dennoch sind bei genetischer Disposition oder Krankheitsgeschehen Arzneimittelinteraktionen z. B. mit Antiarrhythmika, Statinen, Kalziumkanalblockern, Immunsuppressiva, Proteaseinhibitoren i.S. einer Wirkungsverstärkung nicht ausgeschlossen.

Wirkstoffe des Granatapfels wie die Katechine können wohl auch P-Glykoprotein-vermittelte Zytostatikaresistenzen [115] vermindern, und wären so u.U. eine sinnvolle Ergänzung einer zytostatischen Therapie.

- [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 paragon 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, Padikala 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] Czynj J, Madeja Z, Irmer 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, Eserri 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, Shammim 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. *Anti-cancer 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, cellular 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 prosurvival 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 IJ, 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, Adhami 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] [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: Antioxidative 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 antiarrhythmic 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.