

Persönliche PDF-Datei für

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Verlag und Copyright:

Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags



Zellregulatoren gegen Krebs: Granatapfel, Curcuma, Brokkoli

Cell Signalling, Cancer and Natural Products: Pomegranate, Turmeric, and Broccoli

Autor

Ludwig Manfred Jacob

Institut

Dr. Jacobs Institut

Schlüsselwörter

Curcumin, Granatapfel-Polyphenole, Sulforaphan, NF-kappaB, Krebs, Zellsignalwege

Key words

Curcumin, pomegranate polyphenols, sulforaphane, NF-kappaB, cancer, cell signaling pathways

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-117022>
 Deutsche Zeitschrift für Onkologie 2017; 49: 162–173
 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
 ISSN 1617-5891

Korrespondenzadresse

Dr. med. Ludwig Manfred Jacob
 Dr. Jacobs Institut
 Egstedterstraße 46
 55262 Heidesheim am Rhein
info@drjacobsinstitut.de

ZUSAMMENFASSUNG

Nicht nur körpereigene Substanzen, auch die in unseren Lebensmitteln enthaltenen sekundären Pflanzenstoffe üben regulierende Funktionen auf unsere Zellen, deren Stoffwechsel und Zellsignalwege aus. Als besonders wirkungsvoll und gut erforscht haben sich dabei Curcumin aus der Gelbwurz, Granatapfel-Polyphenole und Sulforaphan aus Brokkoli erwiesen. Granatapfel-Polyphenole wirken vor allem gegen hormonabhängige Krebserkrankungen wie Prostata- und Brustkrebs besonders günstig. Sie wirken anti-östrogen und mildern über die Hemmung des Transkriptionsfaktors NF-kappaB Entzündungen und oxidativen Stress, die z. B. bei Prostatakrebs eine entscheidende Rolle spielen. Neben einer Hemmung von Tumorzellwachstum und Metastasierung wirken sie der Tumorgefäßneubildung entgegen und fördern eine Redifferenzierung oder die Apoptose von Krebszellen. Die Wirkungen sind dabei für eine Tagesdosis von etwa 600 mg Granatapfel-Polyphenolen nachgewiesen. Curcumin wirkt auf eine Vielzahl von Zellsignalwegen und Transkriptionsfaktoren ein und bremst auf diese Art

u. a. das Wachstum von Krebszellen. Besonders gut klinisch belegt ist Curcumin als Phospholipidkomplex. Hier haben sich je nach Indikation Curcumin-Dosen ab 200 mg (1000 mg Curcumin-Phospholipid) pro Tag in 30 klinischen Studien an 2000 Teilnehmern als wirksam erwiesen. Brokkoli-Sulforaphan beeinflusst Zellzyklus, Apoptose, Entzündungsgeschehen, antioxidative Abwehr und allgemein Zellsignalwege über epigenetische Mechanismen und wirkt so gegen Krebs. Um das Sulforaphan für den Körper verfügbar zu machen, ist das Enzym Myrosinase erforderlich. Dieses ist z. B. in Meerrettich, Wasabi, rohen Brokkolisprossen und den Samen bestimmter alter Brokkolisorten enthalten.

ABSTRACT

Not only endogenous compounds, but also secondary plant compounds contained in our foods can regulate our cells, their metabolism and the cell signaling pathways. Research has proven curcumin from turmeric, pomegranate polyphenols and sulforaphane from broccoli to be particularly effective.

Pomegranate polyphenols are particularly effective against hormone-dependent cancer diseases such as prostate cancer and breast cancer. They have an anti-estrogen effect and inhibit inflammation and oxidative stress via the inhibition of the transcription factor NF-kappaB. Both play a decisive role, e.g. in prostate cancer. In addition to inhibition of tumor cell growth and metastasis, they also counteract on tumor angiogenesis and promote redifferentiation or apoptosis of cancer cells. A daily dose of approximately 600 mg pomegranate polyphenols has shown to be effective.

Curcumin acts on a variety of cell signaling pathways and transcription factors, slowing e.g. the growth of cancer cells. In clinical trials curcumin is particularly well proven as a phospholipid complex. Depending on the indication, curcumin doses of 200 mg and above (1000 mg curcumin phospholipid) per day have been shown to be effective in 30 clinical studies with 2000 participants.

Broccoli-sulforaphane affects cell cycle, apoptosis, inflammatory processes, antioxidant defense and general cell signaling pathways via epigenetic mechanisms and thus acts against cancer. In order to make the sulforaphane available to the body, the enzyme myrosinase is required. This is found in, e.g. horseradish, wasabi, raw broccoli sprouts and the seeds of certain old broccoli varieties.

Zellregulatoren – das Ampelsystem der Natur

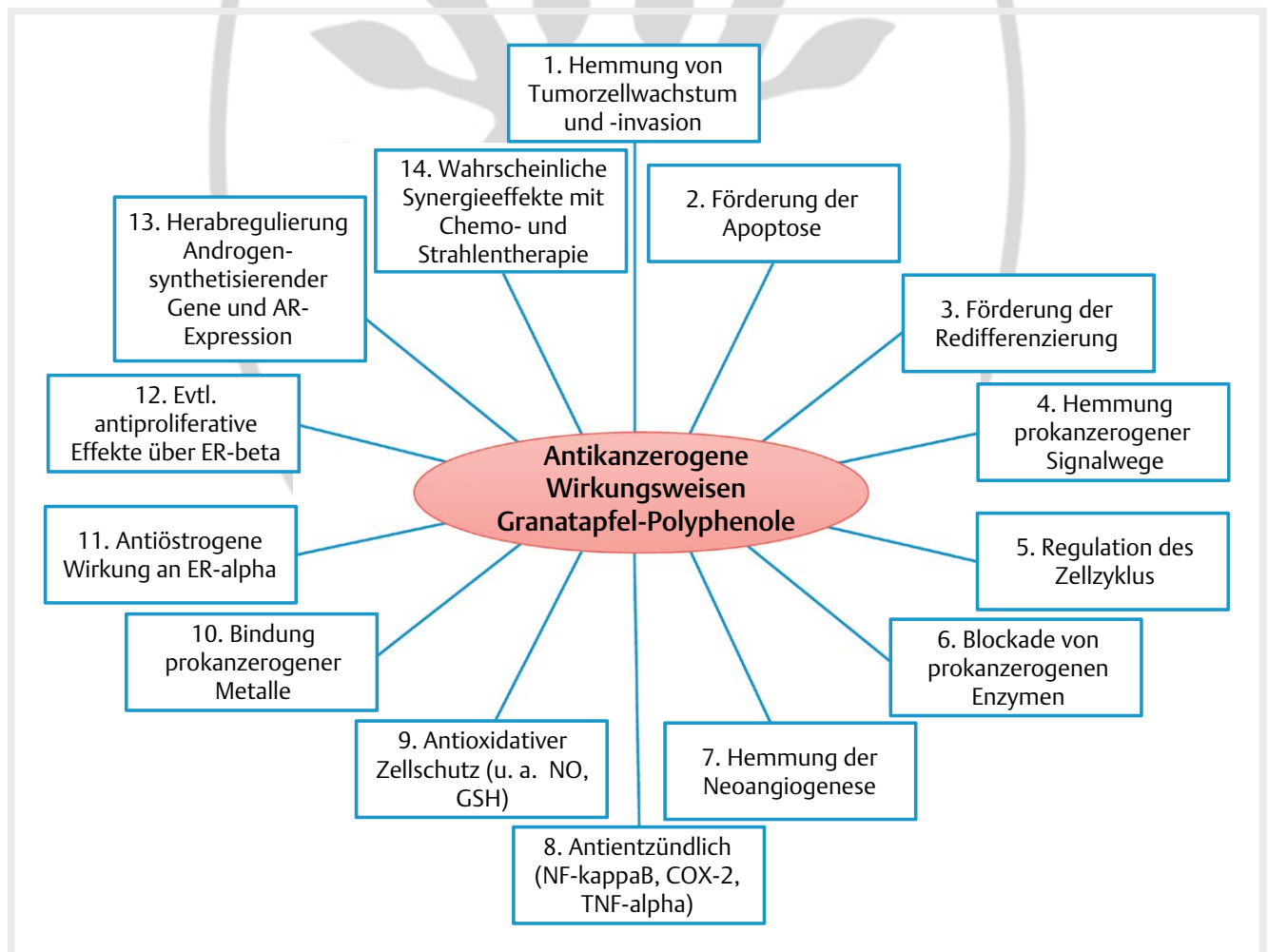
Wachstum, Lebenszyklus und Stoffwechsel unserer Zellen werden durch die unterschiedlichsten Signalwege gesteuert. Man kann sich diese Zellsignalwege wie ein riesiges Straßennetz vorstellen, das durch viele Ampeln reguliert wird: Bestimmte Substanzen wirken hemmend (rot), andere aktivierend (grün), und wieder andere sind für die Feinjustierung zuständig (gelb).

Nicht nur körpereigene Substanzen, auch die in Lebensmitteln enthaltenen sekundären Pflanzenstoffe üben auf diese Weise regulierende Funktionen auf unsere Zellen und deren Stoffwechsel aus. Sie werden von Pflanzen einerseits zum antioxidativen Schutz und zur Abwehr von Fressfeinden und Krankheitserregern, andererseits aber auch als Farb- und Lockstoffe für pollenverbreitende Insekten und samenfressende Tiere produziert. 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 um ein additives und synergistisches Zusammenspiel der natürlichen, über Jahrtausende gereiften Stoffkombinationen handelt (z. B. [56]). Doch ist der Verzehr von Gemüse und Obst bei den meisten Men-

schen zu gering. Der Mensch ist biologisch darauf ausgelegt, primär pflanzliche Kost zu verzehren, mit großen Anteilen von Obst und Gemüse. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) empfiehlt, täglich mind. 5 Portionen Gemüse und Obst zu sich zu nehmen [21]. Das entspricht etwa 400 g Gemüse und 250 g Obst. Jedoch liegt der Gemüse- und Obstkonsum der deutschen Bevölkerung weit unter dieser Empfehlung: Weniger als 10 % der Erwachsenen verzehren täglich 5 Portionen Gemüse und Obst, wie das Robert Koch-Institut berichtet [67]. Darin sind häufig noch Obstsaft enthalten.

All diese Faktoren tragen dazu bei, dass das gesundheitsförderliche Potenzial von sekundären Pflanzenstoffen nicht in dem Maße genutzt wird, wie es möglich wäre. Dabei könnten die Wirkungen enorm sein: Für viele sekundäre Pflanzenstoffe liegen mittlerweile Forschungsergebnisse vor, die belegen, wie sie insbesondere die Entstehung und das Fortschreiten von Krebserkrankungen über die Beeinflussung von Zellsignalwegen verhindern oder verlangsamen können [85].

Die am besten untersuchten pflanzlichen Lebensmittel mit solchen Zellregulatoren sind Granatapfel, Curcuma und Brokkoli. Die bedeutsamsten Inhaltsstoffe dieser 3 Lebensmittel sind die Polyphenole im Granatapfel (Ellagitannine, Flavonoide), in der Curcu-



► **Abb. 1** Antikanzerogene Wirkungsweisen von Granatapfel-Polyphenolen.

mawurzel (Curcuminoide) sowie Sulforaphan und andere Senfölyglykoside in Brokkoli und – hochkonzentriert – in Brokkoli-Samen. Zu diesen Wirkstoffgruppen hat die Forschung bemerkenswerte Effekte in Bezug auf Entzündungen und oxidativen Stress – beides wichtige Drehschrauben bei Krebserkrankungen – festgestellt, wie im Folgenden ausführlich erläutert wird.

Der Granatapfel – das Jahrtausendealte Multitalent

Der Granatapfel (*Punica granatum*) ist eine schon seit Jahrtausenden bekannte und medizinisch angewandte Heilfrucht. Mittlerweile wurde sie in mehr als 1000 präklinischen und klinischen Studien untersucht [38, 39]: Wirkungen gegen oxidativen Stress, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, hohen Blutdruck, Demenz, überschießende Entzündungsreaktionen, Prostatakrebs und andere Krebsarten wurden entdeckt. Die Granatapfel-Wirkstoffe – die Polyphenole – fungieren als echte Zellregulatoren [40], da sie ihre antioxidative Wirkung vorwiegend indirekt entfalten: durch die Stärkung der körpereigenen antioxidativen Schutzmechanismen (z. B. über Nrf2). Daher wirken sie in Krebszellen eher prooxidativ, während sie in gesundem Gewebe mit normalen antioxidativen Schutzsystemen antioxidativ wirken.

Granatapfel-Polyphenole hemmen Prostatakrebs

Vor allem aber in Bezug auf Prostatakrebs sind die Effekte des Granatapfels sehr gut untersucht. Granatapfel-Polyphenole zeigten in In-vitro-, In-vivo- und klinischen Studien eine überzeugende Hemmung der Krebsentstehung, des Krebswachstums und der Invasion durch antiangiogenetische, redifferenzierende, antiproliferative und proapoptische Effekte [3, 44, 66, 70, 74, 75, 81]. Hierfür verantwortlich ist das natürliche Zusammenspiel der antientzündlichen, antioxidativen, antiöstrogenen Polyphenole, die das Immunsystem, das Epigenom und die Zellsignalwege modulieren (► **Abb. 1**).

Auch in klinischen Studien wurde die Wirksamkeit von Granatapfel-Polyphenolen bei Prostatakrebs untersucht. Im Rahmen einer doppelblinden, randomisierten Studie [65] wurde 104 Prostatakrebspatienten nach erfolgloser Primärtherapie (PSA-Rezidiv) ein Granatapfel-Extrakt verabreicht und der PSA-Verdopplungszeitraum beobachtet. Schon durch die tägliche Aufnahme von Granatapfel-Extrakt mit 600 mg Polyphenolen über 6 Monate verlängerte sich die mittlere PSA-Verdopplungszeit von 11,9 auf 18,5 Monate. Bei 43 % der Studienteilnehmer konnte diese Zeitspanne im Vergleich zum Ausgangswert am Beginn der Studie sogar verdoppelt werden, bei 13 % wurden fallende PSA-Werte festgestellt. Der PSA-Wert ist der wichtigste Verlaufsmarker bei Prostatakrebs: Je langsamer der PSA-Wert nach einer Therapie ansteigt, desto länger ist normalerweise die Lebenserwartung.

In einer weiteren klinischen Studie an Patienten mit Prostatakrebs [66] verlängerte der tägliche Verzehr von 240 ml Granatapfelsaft (aus Konzentrat, 570 mg Polyphenole pro Portion) den Zeitraum, in dem sich der Blutspiegel des prostataspezifischen Antigens (PSA) verdoppelte, von 15,6 auf 54,7 Monate – die fast vierfache Zeit. 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.

Ein Kennzeichen von Prostatakrebs sind Entzündungsprozesse, bei denen der Transkriptionsfaktor NF-kappaB eine entscheidende Rolle spielt. NF-kappaB greift wahrscheinlich über die Regulation der DNA-Transkription in die Entstehung vieler Erkrankungen ein, unter anderem, indem er die Bildung von entzündungsfördernden Proteinen fördert. ► **Abb. 2** zeigt, an welchen Stellen die Granatapfel-Polyphenole durch Hemmung von NF-kappaB auf die entzündungsbedingte Entwicklung von Prostatakrebs Einfluss nehmen können [32].

Bioverfügbarkeit von Granatapfel-Polyphenolen

Bei Granatapfel-Polyphenolen handelt es sich überwiegend um Ellagitannine (v. a. Punicalagin). Diese Polymere der Ellagsäure sind Gerbstoffe und haben einen entsprechend adstringierend-herben Geschmack, was auch einen wirkungsvollen Saft auszeichnet. Durch Hydrolyse der Ellagitannine wird Ellagsäure freigesetzt. Im Darm wird diese durch die Darmflora zu Urolithinen abgebaut. Im Blut findet man nur die beiden Abbauprodukte Ellagsäure und Urolithine, jedoch keine Ellagitannine wie Punicalagin [32]. Bioverfügbarkeitsstudien und klinische Studien mit Granatapfel-Polyphenolen zeigen bei ihren Effekten häufig große Schwankungsbreiten oder sind gar aufgrund ihrer großen Standardabweichungen nicht signifikant.

Ein Grund dafür sind die großen Unterschiede in der Bioverfügbarkeit für verschiedene Personen. In Bezug auf die Bildung von Urolithin A konnten in einer Studie 3 Gruppen unterschieden werden:

1. Personen, bei denen Urolithin A bereits ohne Granatapfel-Einnahme gemessen werden kann und bei denen durch den Granatapfel die Urolithin-A-Bildung noch erhöht wird (Producer).
2. Personen, bei denen kein Urolithin A vorhanden ist, welches durch die Einnahme von Granatapfel jedoch induziert wird (Responder).
3. Personen, bei denen kein Urolithin A vorhanden ist und bei denen auch durch die Einnahme von Granatapfel keine Urolithin-A-Bildung induzierbar ist (Non-Responder) [55].

Durch eine Steigerung der Bioverfügbarkeit, z. B. durch eine Vorfermentation von Granatapfel-Produkten, könnten sich vermutlich bessere Resultate bei Menschen erreichen lassen, die Granatapfel-Polyphenole sonst nur mäßig oder gar nicht ins Blut aufnehmen können. Die besonderen gesundheitlichen Wirkungen des Granatapfels beruhen auf dem ganzheitlichen Zusammenspiel seiner Inhaltsstoffe, insbesondere der Polyphenole in ausreichend hoher Konzentration.

Merke

Fermentierte Granatapfel-Polyphenole scheinen im Kampf gegen Krebs wirkungsvoller zu sein.

Für verschiedene Krebsarten liegen Studienergebnisse vor, die zeigen, dass die Fermentation und die Trocknungsweise des Extraktes (Gefriertrocknung) die Wirkung im Organismus verbessern:

Prostatakrebs

In Kulturen sowohl mit hormonsensitiven als auch mit hormonrefraktären Prostatakrebszellen konnten fermentierte Granatapfel-

Polyphenole die Proliferation um bis zu 90 % verringern [3, 52, 53] und auch in vivo signifikant das Wachstum von hormonrefraktären PC-3-Prostatakarzinomzellen hemmen [3].

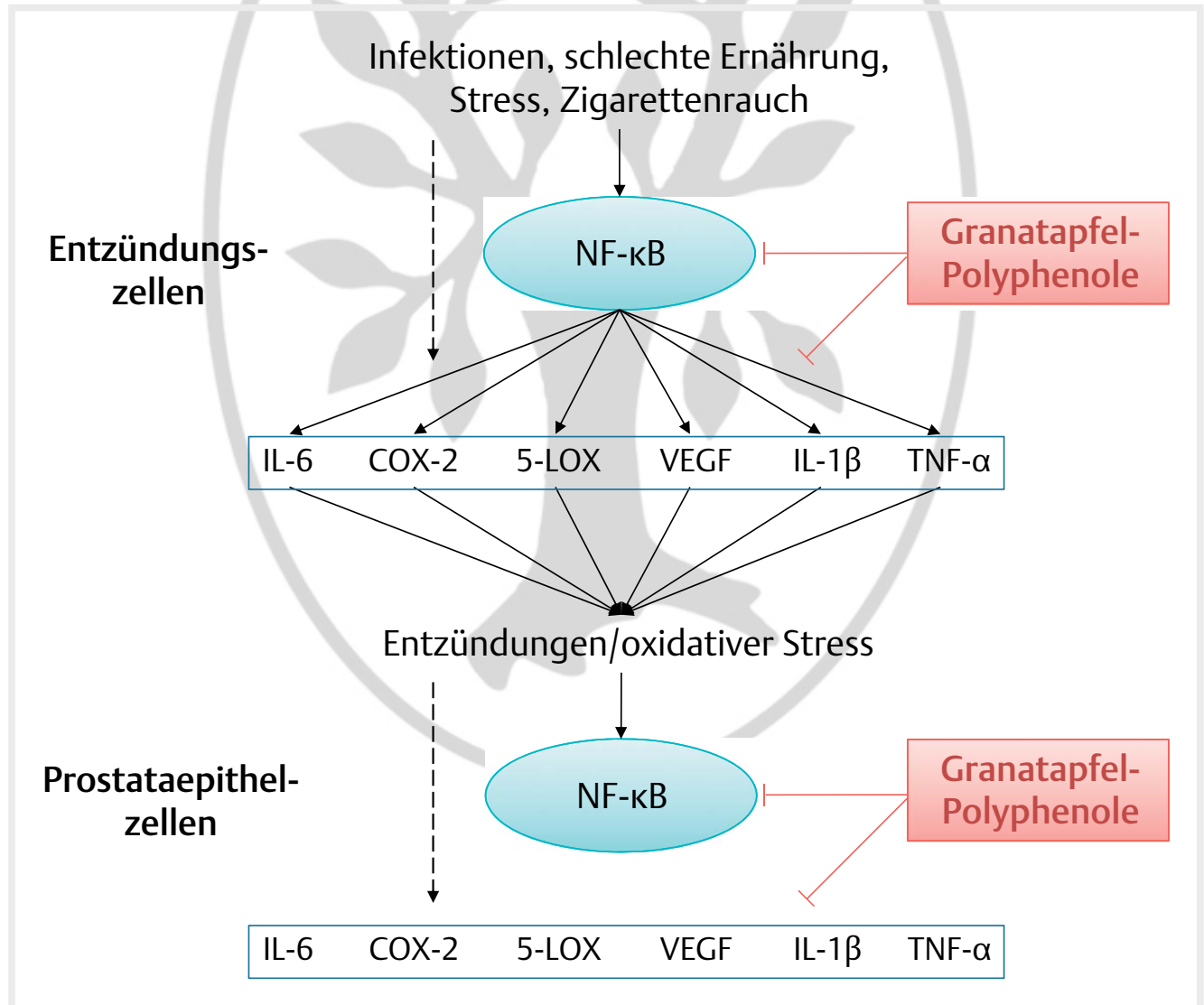
Hormonrefraktärer Prostatakrebs

Prostatakrebszellen brauchen für ihr Wachstum Androgene. Bei Prostatakrebs wird die Wirkung der Androgene daher häufig durch bestimmte Medikamente (Anti-Androgene) unterdrückt. Diese Methode hat nur einen zeitlich begrenzten Erfolg, denn die Prostatakrebszellen reagieren selbst mit vermehrter Eigensynthese von Androgenen und/oder mit überexprimierten mutierten Androgenrezeptoren auf solche Behandlungen. Damit wird der Prostatakrebs hormonrefraktär und spricht nicht mehr auf die Hormonentzugstherapie an. Dies stellt ein sehr großes therapeutisches Problem dar: Der hormonrefraktäre Prostatakrebs gilt als unheilbar. Daher darf man von keinem Pflanzenstoff in diesem Krebsstadium Wunder erwarten. Eine klinische Studie mit hormonrefraktären Krebspatienten verlief ergebnislos, allerdings enthielt das verwendete Getränk nur wenige Granatapfelpolyphenole und sehr wenig Punicalagin [79].

Wissenschaftler der Universität von Wisconsin berichteten bereits im Jahr 2005, dass ein gefriergetrocknetes Granatapfelsaftextrakt wirkungsvoll das Wachstum von hormonrefraktären Prostata-Krebszellen (PC3-Zellen) hemmt. Bei androgenabhängigen Krebszellen wurde sowohl die Expression des Androgenrezeptors als auch die PSA-Produktion um 90 % gedrosselt. Das ist insbesondere deshalb interessant, da der Androgenrezeptor im hormonrefraktären Stadium häufig überexprimiert ist [57]. Granatapfel-Polyphenole verringern zudem die Bildung von Androgensynthese-Enzymen in hormonrefraktären Krebszellen [35]. Granatapfelsaft-Polyphenole können wahrscheinlich auch durch spezifische antientzündliche Mechanismen (Aktivierungshemmung von NF-kappaB) die Wirksamkeit von Chemo- und Strahlentherapie erhöhen.

Brustkrebs

Die positive Beeinflussung von Brustkrebs durch Granatapfel-Bestandteile wird breit diskutiert. Ein möglicher Einsatz als Therapeutikum wird damit begründet, dass der Granatapfel auf unterschied-



► **Abb. 2** Rolle entzündlicher Signalwege bei der Entstehung von Prostatakrebs und ihre Hemmung durch Granatapfel-Polyphenole (nach: [32]).

liche Stufen der Krebsentstehung Einfluss nimmt (Proliferation, Invasion, Migration, Metastasen, Angiogenese, Entzündungen) [83].

Merke

Granatapfel-Polyphenole wirken anti-östrogen.

Der 3-wöchige Verzehr von täglich etwa 240 ml Granatapfelsaft reduzierte in gesunden, normalgewichtigen, postmenopausalen Frauen signifikant die Östrogen- und Testosteronspiegel im Vergleich zur Kontrollgruppe (Apfelsaft) [43]. In einer Studie mit einem Granatapfelextrakt wurde gezeigt, dass Bestandteile des Extrakts an den Östrogenrezeptor (ER) binden und ihn blockieren und so die Bindung von Östrogen an den Rezeptor gehemmt wurde. Auch Wachstum und Proliferation ER-positiver Brustkrebszellen wurden durch den Extrakt unterdrückt. Ein solcher Extrakt ist somit vielversprechend für die Prävention östrogenabhängiger Brustkrebsarten und auch andere hormonabhängige Gewebe könnten davon profitieren [77]. Die Wirkung des Medikaments Tamoxifen, das an den ER-alpha bindet und diesen hemmt, konnte in einer Studie an Brustkrebszellen durch einen Granatapfelextrakt verbessert werden [9]. Tamoxifen wird häufig bei ER-alpha-positivem Brustkrebs eingesetzt, nicht jede Patientin spricht jedoch darauf an.

Besonders fermentierte Granatapfelsaft-Polyphenole können Brustkrebs vorbeugen und die Therapie von Brustkrebs unterstützen, indem sie in den Östrogenstoffwechsel eingreifen und sowohl

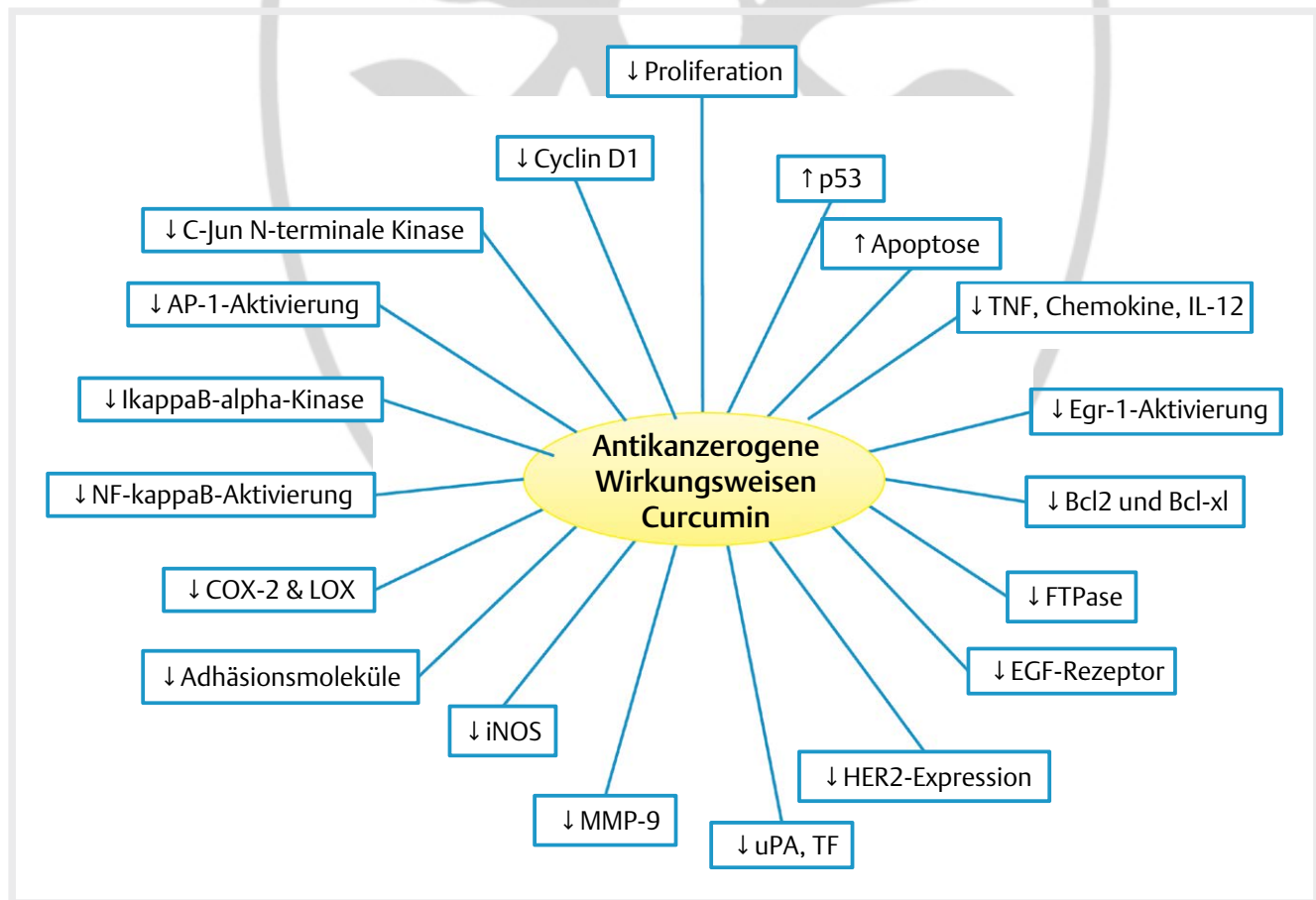
die Bildung als auch die krebsfördernden Wirkungen von körpereigenem Östrogen hemmen [48]. Ohne eine negative Wirkung zu zeigen, hemmten sie das Wachstum östrogenpositiver Brustkrebszellen in vitro um 80 % und damit doppelt so stark wie der frische Saft. Zudem verhinderten sie die Bildung neuer Blutgefäße (Neoangiogenese) in Brustkrebszellen. Die Hemmung der Neoangiogenese erschwert dem Tumor die Ausbreitung. Schalenextrakte erwiesen sich hier als wirkungslos [81]. In Brustkrebszellen mit überexprimierter Aromatase, einem Enzym, das in den Hormonstoffwechsel eingreift, konnte die Testosteron-induzierte Zellproliferation durch Urolithine reduziert werden [32, 82]. Bei Urolithinen handelt es sich um Abbauprodukte der Granatapfel-Polyphenole. Die isolierte Aromatase wird in vitro durch Urolithin A gehemmt.

Leukämie

Aus einer Studie von Kawaii und Lansky [44] ging hervor, welche relevanten Eigenschaften fermentierte Granatapfel-Polyphenole noch besitzen: Sie sorgten für eine Rückbildung der Leukämiezellen zu gesunden Zellen (Redifferenzierung) oder trieben sie in den programmierten Zelltod (Apoptose).

Lungenkrebs

In 2 Studien aus dem Jahr 2007 reduzierte der gefriergetrocknete Granatapfelsaft bei Mäusen mit Lungenkrebs die Tumormasse um 62 % (nach 140 Tagen) und 66 % (nach 240 Tagen) im Vergleich zur



► **Abb. 3** Antikanzerogene Wirkungsweisen von Curcumin (nach: [1]).

Kontrollgruppe. An humanen Lungenkrebszellen wurden ähnliche Effekte festgestellt, wobei gesunde Zellen nicht beeinträchtigt wurden [45, 46].

Blasen- und Dickdarmkrebs

Beide Organe kommen mit erhöhten Konzentrationen an Granatapfelpolyphenol-Metaboliten in Kontakt, da deren Ausscheidung über Darm und Nieren erfolgt [82]. Sogar das Wachstum von Krebsstammzellen des Dickdarms konnte durch Urolithine gehemmt werden [60].

Curcumin aus der Curcumawurzel

Curcumin (Diferuloylmethan), Demethoxycurcumin und Bisdemethoxycurcumin bilden die Gruppe der Curcuminoide und stammen aus der Gelbwurzel (*Curcuma longa*), die traditionell in der indisch-südasiatischen Küche als Gewürz verwendet wird. Sie sind auch die farbgebende Komponente des Currypulvers. In den asiatischen Ländern wird Curcumin auch als natürliches Heilmittel bei Entzündungen und Leber- sowie Magen-Darm-Problemen eingesetzt.

Merke

Curcumin zählt zu den am besten untersuchten Naturstoffen: Über 9000 präklinische und klinische Studien widmeten sich bislang der Erforschung dieses natürlichen Heilmittels.

Curcumin gegen Krebs

Aufgrund vielfältiger Mechanismen kann sich Curcumin bei Krebserkrankungen und deren Prävention positiv auswirken (► **Abb. 3**). Die antikanzerogene Wirkung von Curcumin ist darauf zurückzuführen, dass es die Proliferation verschiedener Krebszellen verhindert. Außerdem hemmt es die Transkriptionsfaktoren NF-kappaB, AP-1 und Egr-1 und die Produktion von COX2, LOX, NOS, MMP-9, uPA, TNF-alpha sowie von Chemokinen, Zelloberflächen-Adhäsions-Molekülen, Cyclin D1, von Kinasen wie JNKs und Tyrosin- und Serin-/Threonin-Kinasen und von Wachstumsfaktoren wie EGFR und HER2, die auf verschiedene Arten in Zellsignalwege eingebunden sind. Curcumin stärkt das antioxidative Schutzsystem und wirkt über die Hemmung von NF-kappaB entzündungshemmend. Außerdem wird vermutet, dass es nicht nur die Tumorbildung, sondern auch die Metastasierung von Tumoren verhindern kann [1].

Studien mit Curcumin zeigen, dass bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis Darmpolypen als Darmkrebsvorstufe deutlich reduziert wurden [19]. Curcumin bremst die Bildung von Brustkrebsmetastasen und ist besonders wirkungsvoll in Kombination mit Paclitaxel [2]. Außerdem hemmt es in aggressiven Krebszellen das Enzym Glyoxalase-1, das linksdrehende Milchsäure herstellt, und senkt dadurch die Milchsäure-Produktion von Krebszellen [69]. Milchsäure schützt den Tumor und treibt die Metastasierung voran.

Bioverfügbarkeit von Curcumin

Merke

Trotz einer extrem großen Anzahl präklinischer Studien gewinnt Curcumin erst in den letzten Jahren klinisch an Bedeutung.

Der Grund dafür: Curcuminoide sind zwar sehr wirkungsvolle Moleküle, aber sie haben eine sehr geringe Bioverfügbarkeit und unterliegen einer sehr schnellen Metabolisierung in der Leber. Daher ist es nicht leicht, klinisch relevante Wirkspiegel zu erreichen – und nur die klinische Wirkung zählt, nicht die Zellkultur.

Curcumin ist ein fettlösliches Molekül, das am besten in Kombination mit einer fetthaltigen Mahlzeit aufgenommen werden sollte, wie es in Indien und im Ayurveda üblich war. In Fett gelöste Curcumin-Verbindungen werden so über die Lymphe resorbiert, gelangen erst über den Ductus thoracicus ins Blut und umgehen die rasche Metabolisierung in der Leber. Nimmt man Curcumin dagegen nur mit Wasser ein, geht die Bioverfügbarkeit gegen null.

In manchen Produkten wird das fettlösliche Curcumin-Molekül in chemische Emulgatoren bzw. Tenside wie z. B. Polysorbat 80 (Tween 80) eingebettet, wobei der Curcuminanteil gering ist. Diese Kombination zu sog. Micellen bewirkt, dass die Moleküle nach außen hin wasserlöslich sind. Diese Verbindungen werden nicht in die Lymphe aufgenommen, sondern über den Darm ins Blutssystem. Über die Pfortader gelangen sie direkt in die Leber, wo sie metabolisiert werden. Sie erreichen nach 1 Stunde ihre Höchstkonzentration, die aber danach schnell wieder abfällt. Diese Mechanismen erklären auch, warum trotz der hohen beworbenen Bioverfügbarkeit dieser Curcumin-Formulierung [73] die Wirkungen in den durchgeführten Studien zu wünschen übrig ließen [24, 49] (► **Tab. 1** und ► **Tab. 2**).

Eine Tierstudie zeigte, dass durch den Emulgator Polysorbat 80 Entzündungen im Darm begünstigt werden. Dadurch wurde die Entwicklung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und des Metabolischen Syndroms gefördert. Neben der Veränderung der Darmflora bewirkten die Emulgatoren, dass der Abstand zwischen Darmbakterien und Darmepithel, der durch eine Schleimschicht gewahrt wird, reduziert wurde [16]. Ob diese Ergebnisse auch auf den Menschen übertragbar sind, ist noch unklar.

Häufig wird zur Steigerung der Bioverfügbarkeit von Curcumin auch ein Piperin-Pfefferextrakt eingesetzt. Die wichtigste Bioverfügbarkeitsstudie, in der Curcumin zusammen mit Piperin verabreicht wurde, zeigt bei einer Gabe von 2000 mg Curcumin eine 20-fach höhere Bioverfügbarkeit durch den Piperin-Zusatz [76]. Die auf diese Weise erreichten Serumwerte lagen jedoch weit unter den Werten, die z. B. durch das Curcumin-Phospholipid erreicht wurden (► **Tab. 2**). Der größere Nachteil: Piperine hemmen die CYP-Entgiftungsenzyme (Phase I und Phase II) und somit auch den Medikamentenstoffwechsel [7, 15, 26, 31]. Auch hier erfolgt die Resorption über den Darm und die Pfortader.

Der Absorptionsweg über die Lymphe ist der gleiche, den die ayurvedische Medizin und Küche mit ihrer in Ghee gelösten Curcumin-Galenik seit Jahrtausenden praktizieren. Daher ist die Kombination von Curcumin mit einem Phospholipid zu einem Komplex sehr sinnvoll: Curcumin als Curcumin-Phospholipid-Komplex erreichte in einer doppelblinden, randomisierten Studie eine 29-mal höhere Bioverfügbarkeit als herkömmliches Curcumin [20]. Durch die Komplexbildung mit natürlichen Phospholipiden kann das Curcumin Zellmembranen überwinden und in das Zellinnere gelangen. Da aber die Bioverfügbarkeit von Curcumin je nach Zubereitungsform und Studiendesign (mit oder ohne Mahlzeit, Art der Mahlzeit etc.) extrem variieren kann, sind allein klinische Wirksamkeitsbelege für Curcumin-Präparate entscheidend.

► **Tab. 1** Vergleich der Zusammensetzung, Bioverfügbarkeit und Studienlage verschiedener Curcumin-Formulierungen.

	Gehalt an Curcuminoiden	andere Bestandteile	ausgelobte verbesserte Bioverfügbarkeit	klinische Studien	Teilnehmer gesamt	positive Ergebnisse	negative Ergebnisse
Curcumin-Phospholipid	20 %	Lecithin (40 %), Cellulose (40 %)	29-fach	30	3000	30	0
Curcumin in Micellen	6 %	Tween-80 (93 %), Panodan, Triacetin	185-fach	2	52	0	2

► **Tab. 2** Vergleich der AUC-Werte verschiedener Curcumin-Formulierungen, bezogen auf die jeweilige Curcumin-Dosis.

	Curcuminoid-Dosis [mg]	AUC [ng/ml]	C _{max} [ng/ml]
Curcumin + Piperin [76]	2000	80	180
Curcumin ohne Piperin [76]	2000	4	6
Curcumin-Phospholipid hoch [20]	376	1336	206,9
Curcumin-Phospholipid normal [20]	209	640,2	68,9
Curcumin in Micellen [73]	500	4939,7	1354,9
natives Curcumin [73]	500	28,6	3,4
Micellen [49]	294	Nüchtern-Plasma-Curcuminoidkonzentration nach 3 Wochen: 18,1 ng/ml	
Micellen [24]	210	mittlere Serum-Curcuminoidkonzentration: 253 ng/ml	

Curcumin-Phospholipid-Komplex – die wirkungsvollste klinisch erprobte Form von Curcumin

Bis Juli 2017 belegen 30 positive klinische Studien an über 2000 Patienten die klinische Wirksamkeit des Curcumin-Phospholipid-Komplexes: Diese Studien zeigen vielseitige positive Effekte bei Entzündungen und Schmerzen, Arthrose, diabetischer Mikroangiopathie, Augenerkrankungen (zentrale seröse Chorioretinopathie, diabetische Retinopathie, Autoimmun-, Herpes- und Uveitis anderen Ursprungs) und gutartiger Prostatavergrößerung. Zudem wirkt komplementär eingesetztes Curcumin-Phospholipid stark abmildernd auf Nebenwirkungen von Chemo- und Strahlentherapie [4, 6, 10–12, 22, 37, 50, 54, 58, 59, 78].

Der Curcumin-Phospholipid-Komplex erreichte in einer Doppelblindstudie eine deutliche Verbesserung der Schmerzsymptomatik, des Entzündungsgeschehens und der Beweglichkeit bei Arthrose. Durch die Einnahme von täglich 1 g Curcumin-Phospholipid-Komplex (entspricht 200 mg Curcumin) sank der WOMAC-Score, der Schmerzen, Steifheit und Bewegungseinschränkung der Betroffenen misst, um 58 %. Die Gehstrecke verlängerte sich von 76 m auf 332 m, der CRP-Wert sank von 168 auf 11,3 mg/L [10]. Die Studie wurde mit 100 Patienten über 8 Monate fortgeführt – mit weiter sehr guten Ergebnissen [11]. Besonders vorteilhaft bei Patienten mit Arthrose ist die kombinierte Gabe mit Glucosamin [12]. Die Einnahme von 2 g Curcumin-Phospholipid-Komplex zeigte zudem eine vergleichbar starke Schmerzlinderung wie 1 g Paracetamol. Hierfür scheint die antientzündliche Curcumin-Wirkung verantwortlich zu sein [22].

Curcumin im Phospholipid-Komplex scheint auch eine neurobiologische Wirkung zu besitzen, etwa bei peripherer Neuropathie und bei Depressionen [26]. Ein wichtiger Faktor bei der Entstehung von Depressionen sind chronische Entzündungen [14]. Belcaro und Mitarbeiter [12] stellten auch eine signifikant verbesserte allgemeine Stimmungslage fest. Diese Beobachtung stimmt mit einer Reihe weiterer Studienergebnisse überein, die auf einen positiven Effekt von Curcumin bei Depressionen hinweisen [51].

Wirkungen als Adjuvans in der Onkologie

In einer Studie mit 160 Krebspatienten konnten die Nebenwirkungen einer Chemo- oder Strahlentherapie durch die Gabe des Curcumin-Phospholipid-Komplexes stark abgemildert werden [13]. In einer anderen Studie verbesserte Curcumin-Phospholipid die Wirksamkeit des Medikaments Oxaliplatin, jedoch ohne dessen Wirkmechanismus zu beeinträchtigen [36]. Bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) wurde durch täglich 2 g Curcumin-Phospholipid über 6 Monate bei 4 der 21 Teilnehmer (20 %) eine Reduktion der absoluten Lymphozytenzahl um mehr als 20 % erreicht [29]. Gleichzeitig zeigt dieses Ergebnis, dass Curcumin kein Krebsheilmittel ist, sondern komplementär – also kombiniert mit der klassischen Therapie – eingesetzt werden sollte.

Die in den o.g. klinischen Studien nachgewiesenen antientzündlichen, schmerzlindernden und stimmungsaufhellenden Wirkungen des Curcumin-Phospholipids, die bei bester Verträglichkeit eintreffen, machen es zur sinnvollen Ergänzung der klassischen Krebstherapien.

Eine weitere, sehr vielversprechende Curcumin-Formulierung ist das Longvida®-optimierte Curcumin. Anhand der SLCP™-Technologie (Solid Lipid Curcumin Particle) wird Curcumin in eine optimierte lipophile Matrix eingebettet. Auf diese Weise wird die Bioverfügbarkeit des Curcumins mind. 65-fach erhöht und es gelangt als freies Curcumin über die Lymphe in die Blutbahn, wo es auch besonders lange verbleibt. So kann es als erste Curcumin-Formulierung nachweislich die Blut-Hirn-Schranke passieren [30]. Erste Doppelblindstudien zeigen, dass schon eine tägliche Einmaldosis positive Effekte auf Stimmung und geistige Leitungsfähigkeit bei Menschen ausüben kann [17].

Brokkoli-Sulforaphan gegen Krebs

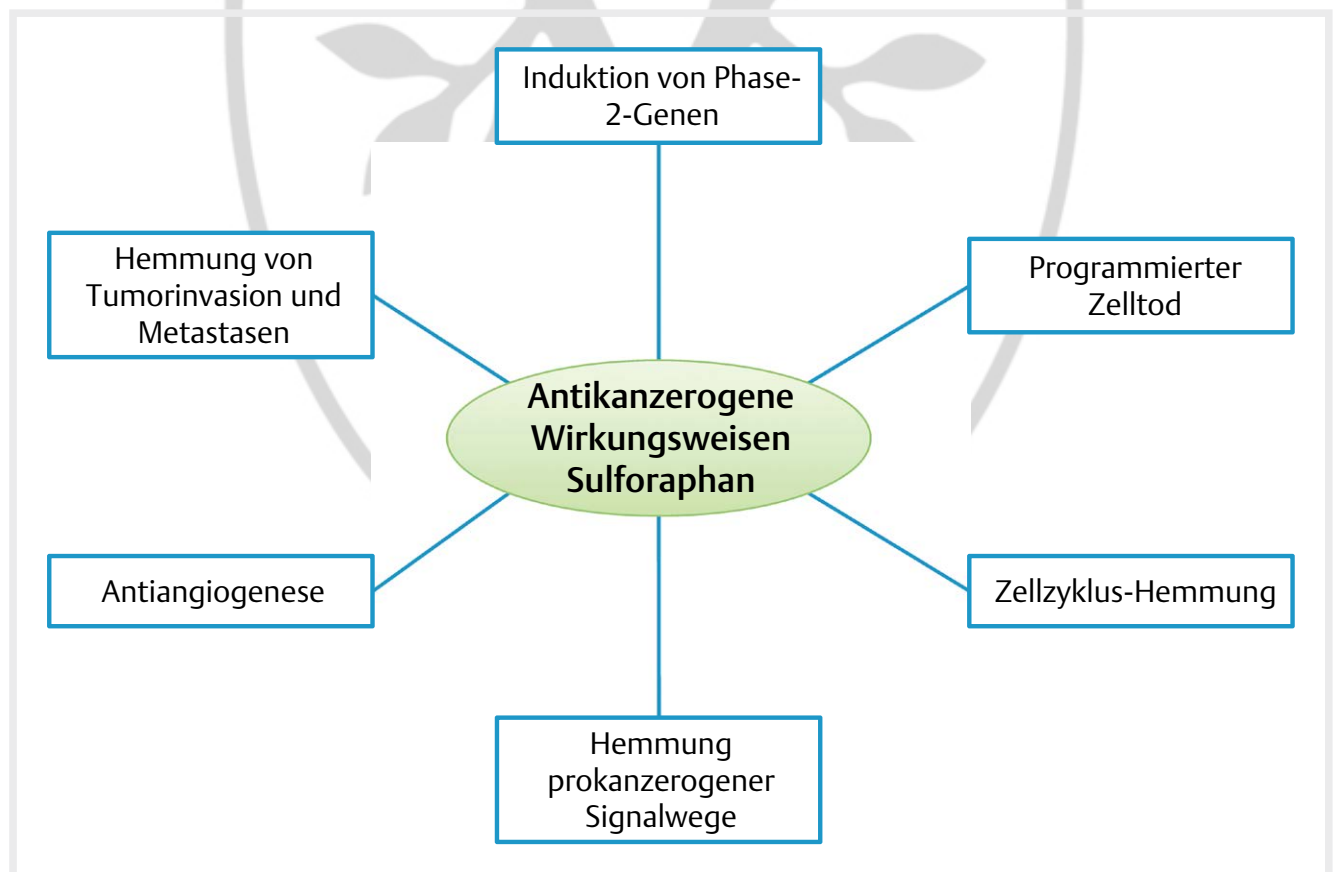
Ein weiteres Beispiel für einen sekundären Pflanzenstoff mit krebsprotektiven Wirkungen sind Sulforaphan und Glukosinolate aus Brokkoli. Brokkoli enthält Glukoraphan, das durch das Enzym Myrosinase in Sulforaphan umgewandelt wird. In zahlreichen Studien konnten durch den Einsatz von Sulforaphan allein oder in Kombination mit anderen Naturstoffen oder Medikamenten bereits viele gesundheitsförderliche Effekte nachgewiesen werden, u. a. eine Antikrebswirkung. Diese beruht u. a. auf einer Beeinflussung von Zellzyklus, Apoptose, Entzündungsgeschehen, antioxidativer Abwehr und Zellsignalwegen über epigenetische Mechanismen (► **Abb. 4**). Chemopräventive Wirkungen von Sulforaphan sind für die Reduzierung der Tumorgöße, für eine Zunahme des kontrol-

lierten Zelltods in Krebszellen sowie für die Unterbrechung von Signalwegen in der Mikroumgebung des Tumors nachgewiesen [8].

Die Arbeitsgruppe um Ingrid Herr (Universitätsklinikum Heidelberg und DKFZ) untersucht seit 2007, wie Tumorstammzellen in ihrer Ausbreitung gehemmt werden können. Die Wissenschaftler entdeckten, dass durch Sulforaphan der Stoffwechselweg unterbrochen werden kann, der Tumorstammzellen für eine Chemotherapie unschädlich macht – der NF-kappaB-Signalweg. Durch den Einsatz von Sulforaphan konnten sowohl das Tumorwachstum als auch die Bildung von Metastasen gehemmt werden. In einer ihrer Studien wurde gezeigt, dass Sulforaphan tumorauslösende Pankreaszellen angreift, indem es die Bindung von NF-kappaB hemmt und die Apoptose induziert. Sulforaphan wirkte stärker als das Chemotherapeutikum Gemcitabin [42].

Sulforaphan hat auch in Kombination mit anderen Zytostatika eine zytotoxische Wirkung gegenüber Tumorstammzellen aus Pankreas und auch Prostata, wobei Sulforaphan die Wirkung der Zytostatika sogar verstärkt. Auch in diesem Fall wirkt Sulforaphan über eine Hemmung des NF-kappaB-Signalweges [41, 68].

Neben der Hemmung von NF-kappaB gibt es weitere Mechanismen, über die Sulforaphan bei Prostatakrebs protektive Effekte auslöst. In einer Studie an Prostatakrebszellen [47] wurde gezeigt, dass Sulforaphan eine Hormonblockade sinnvoll unterstützen kann. Durch die zeitgleiche Behandlung der Zellen mit Sulforaphan und Anti-Androgenen (Bicalutamid, Enzalutamid) wurde die antiproliferative Wirkung der Anti-Androgene verstärkt und die Expression



► **Abb. 4** Antikanzerogene Wirkungen von Sulforaphan (verändert nach: [86]).

des PSA-Gens vermindert. Auch die Migration der Prostatakrebszellen wurde so reduziert. Sulforaphan senkte zudem die vorhandenen Androgen-Rezeptoren.

Hemmstoffe von HDACs (Histondeacetylasen) sind epigenetische Regulatoren und können auf diese Weise Einfluss auf die Entwicklung von Prostatakrebs nehmen. Mehr als 20 HDAC-Hemmstoffe werden mittlerweile in klinischen Studien genauer überprüft, 4 wurden sogar bereits in den USA für diverse Krebsarten zugelassen. Auch bei Sulforaphan handelt es sich um einen vielversprechenden HDAC-Hemmstoff [28].

Sulforaphan schwächt außerdem Merkmale ab, die für Prostatakrebs-Stammzellen kennzeichnend sind und hemmt die Expression von c-Myc, einem onkogenen Transkriptionsfaktor. C-Myc ist ein wichtiges Zielprotein für Sulforaphan, um die Entstehung von Prostatakrebs zu verhindern [84].

In einer klinischen Studie erhielten 20 Patienten mit wiederkehrendem Prostatakrebs täglich einen Extrakt aus Brokkolisprossen mit ca. 35 mg Sulforaphan über maximal 20 Wochen. Bei 7 Studienteilnehmern führte die Behandlung zu einem Absinken der PSA-Werte um 3–20 %, bei einem weiteren sogar um ≥ 50 %. Bei Betrachtung aller Teilnehmer reduzierte sich die PSA-Verdopplungszeit signifikant von 6,1 Monaten vor der Behandlung auf 9,6 Monate während der Behandlung [5].

Merke

Aufgrund ihrer Laborversuche empfiehlt Prof. Herr beim Menschen eine Dosis von 0,36 mg Sulforaphan pro kg Körpergewicht. Das sind 25 mg Sulforaphan täglich bei einem 70 kg schweren Menschen.

Zur Krebsprävention sollte dies sicherlich völlig ausreichen. In laufenden Pilotstudien an Krebspatienten werden jedoch deutlich höhere Dosen von 90 mg Sulforaphan eingesetzt. Krebsmedikamente auf Basis von Sulforaphan sind bereits in der klinischen Erprobung.

Bioverfügbarkeit von Sulforaphan

Bei der Zubereitung von Brokkoli wird dieser üblicherweise gekocht, wodurch die Myrosinase, die das enthaltene Glukoraphan in das bioaktive Sulforaphan umwandelt, inaktiviert wird. Auch bei handelsüblichem, tiefgefrorenem Brokkoli, der vor dem Einfrieren blanchiert wird, wurde bereits die Myrosinase inaktiviert. Nach der empfohlenen Zubereitung ist schließlich so gut wie keine Aktivität mehr vorhanden [23]. Um die Sulforaphan-Ausbeute zu erhöhen, kann man einen einfachen Trick anwenden: Isst man zu gekochtem Brokkoli ein Gemüse, das ausreichend aktive Myrosinase enthält (z. B. Meerrettich, Wasabi, rohe Brokkolisprossen), kann durch diese auch das Glukoraphan aus dem Brokkoli zu Sulforaphan umgesetzt und die Sulforaphan-Absorption aus Brokkoli deutlich erhöht werden [18].

Merke

Rohe Brokkolisprossen enthalten 10- bis 100-mal mehr Glukoraphan [25] als Brokkoligemüse (ca. 55 mg in 500 g) [34].

Besonders reich an Glukoraphan und Sulforaphan sind auch die Samen besonderer, alter Brokkolisorten. Hier ist noch nicht einmal

das Sprossen notwendig, sondern bereits das Zermahlen der Samen setzt Myrosinase frei, die große Mengen an Sulforaphan bildet.

Synergie von Pflanzenstoffen gegen Prostatakrebs

Auf dem Krebskongress der American Society for Clinical Oncology (ASCO) wurde 2013 eine Studie vorgestellt, die die kombinierte Wirkung von Granatapfel, Curcumin, Brokkoli und Grüntee als Nahrungsergänzungsmittel auf Männer mit Prostatakrebs untersuchte [80]. In der Doppelblindstudie nahmen 203 Prostatakrebspatienten, die unter „aktiver Überwachung“ (active surveillance) standen oder bereits nach einer erfolglosen Primärtherapie erneut erhöhte PSA-Werte zu verzeichnen hatten, über 6 Monate entweder ein Placebo oder ein polyphenolreiches Extrakt aus Granatapfel, Grüntee, Brokkoli und Kurkuma ein. Während sich im Median der PSA-Wert in der Polyphenol-Gruppe nach 6 Monaten durchschnittlich um nur 15 % erhöhte, waren es in der Placebo-Gruppe 78,5 %. Am Ende der Studie konnten in der Polyphenol-Gruppe 61 Studienteilnehmer (46 %) einen stabilen oder sogar geringeren PSA-Wert aufweisen, während dies in der Placebo-Gruppe bei lediglich 9 Personen (14 %) der Fall war. In der Gruppe mit dem polyphenolreichen Nahrungsergänzungsmittel konnten 114 Studienteilnehmer (93 %) das bisherige nebenwirkungsfreie Verfahren fortführen, während das nur auf 38 Teilnehmer (74 %) der Placebo-Gruppe zutraf. Nebenwirkungen traten keine auf.

Sinnvoll und synergistisch wirken auch eine fettarme pflanzliche Ernährung, regelmäßige Bewegung und Entspannung, wie zahlreiche neue Lebensstil-Interventionsstudien zeigen [27, 33, 61–63, 71, 72].

Antioxidative und entgiftende Effekte über Nrf2

Ebenso wie die anti-entzündlichen Wirkungen von Granatapfel-Polyphenolen, Curcuminoiden und Sulforaphan weit oben in der Entzündungskaskade an NF-kappaB ansetzen, erfolgen auch ihre antioxidativen Effekte vorwiegend indirekt durch die Stärkung der körpereigenen antioxidativen Schutzmechanismen.

Ein zentraler Ansatzpunkt aller 3 Wirkstoffe ist der Transkriptionsfaktor Nrf2 (nuclear factor erythroid-2-related factor 2), der im Menschen die Abschreibung von mehr als 500 Genen auslöst. Nrf2 schützt die Zellen, indem es Entgiftungsprozesse auslöst. Diese bewirken die Ausscheidung organischer Xenobiotika und giftiger Metalle. Über die Effekte von mehr als 2 Dutzend Genen löst Nrf2 koordinierte antioxidative Mechanismen aus. Außerdem wirkt es antiinflammatorisch, stimuliert die Entwicklung von Mitochondrien oder verbessert deren Funktion und stimuliert die Zellautophagie zur Entfernung giftiger Proteinaggregate und defekter Zellorganellen.

Nrf2 wird auch durch andere gesundheitsfördernde Faktoren erhöht, etwa durch Hormesis (niedriggradiger oxidativer Stress), Bewegung und Kalorienrestriktion. Sowohl in Tierstudien als auch in humanen Studien wurde gezeigt, dass nach oben reguliertes Nrf2 bei vielen chronischen, entzündlichen Erkrankungen präventiv und/

oder therapeutisch wirken kann. Dazu zählen z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Nierenerkrankungen, Lungenerkrankungen, Erkrankungen mit toxischen Leberschäden, Krebs(-prävention), Diabetes/Metabolisches Syndrom/Adipositas, Blutvergiftung, Autoimmunerkrankungen sowie chronisch entzündliche Darmerkrankungen [64].

Auch die gesündesten Ernährungsweisen enthalten zahlreiche Nährstoffe, die Nrf2 steigern. Dazu zählen die traditionelle mediterrane Ernährung sowie die ursprüngliche Ernährung auf der japanischen Insel Okinawa; beides pflanzenreiche Ernährungsweisen, wie auch bereits die Nahrung der Urmenschen. In unserer modernen Ernährung sind solche Nährstoffe Mangelware. Nrf2 soll neben der Lebensspanne auch die Gesundheitsspanne verlängern. Das ist vor allem für diejenigen unter uns wichtig, die regelmäßig giftigen Stoffen ausgesetzt sind [64].

FAZIT

Auch die wirkungsvollsten Pflanzenstoffe werden kaum in der Lage sein, eine Krebserkrankung zu heilen. Als Teil eines ganzheitlichen Ansatzes können diese natürlichen Zellregulatoren dagegen ihre beste Wirkung entfalten und insbesondere die Entstehung und Behandlung von Krebserkrankungen positiv beeinflussen, die Wirkungen klassischer Therapien verbessern sowie deren Nebenwirkungen reduzieren.

Interessenkonflikt

Der Autor ist Gesellschafter der Dr. Jacob's Medical GmbH.

Literatur

- [1] Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res* 2003; 23: 363–398
- [2] Aggarwal BB, Shishodia S, Takada Y et al. Curcumin suppresses the paclitaxel-induced Nuclear Factor- κ B pathway in breast cancer cells and inhibits lung metastasis of human breast cancer in nude mice. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 7490–7498
- [3] Albrecht M, Jiang W, Kumi-Diaka J et al. Pomegranate extracts potently suppress proliferation, xenograft growth, and invasion of human prostate cancer cells. *J Med Food* 2004; 7: 274–283
- [4] Allegri P, Mastromarino A, Neri P. Management of chronic anterior uveitis relapses: efficacy of oral phospholipidic curcumin treatment. Long-term follow-up. *Clin Ophthalmol* 2010; 4: 1201–1206
- [5] Alumkal JJ, Slottke R, Schwartzman J et al. A phase II study of sulforaphane-rich broccoli sprout extracts in men with recurrent prostate cancer. *Invest New Drugs* 2015; 33: 480–489
- [6] Appendino G, Belcaro G, Cornelli U et al. Potential role of curcumin phytosome (Meriva) in controlling the evolution of diabetic microangiopathy. A pilot study. *Panminerva Med* 2011; 53 (Suppl 1): 43–49
- [7] Atal CK, Dubey RK, Singh J. Biochemical basis of enhanced drug bioavailability by piperine: evidence that piperine is a potent inhibitor of drug metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 232: 258–262
- [8] Atwell LL, Beaver LM, Shannon J et al. Epigenetic regulation by sulforaphane: opportunities for breast and prostate cancer chemoprevention. *Curr Pharmacol Rep* 2015; 1: 102–111
- [9] Banerjee S, Kambhampati S, Haque I et al. Pomegranate sensitizes Tamoxifen action in ER- α positive breast cancer cells. *J Cell Commun Signal* 2011; 5: 317–324
- [10] Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M et al. Efficacy and safety of Meriva®, a curcumin-phosphatidylcholine complex, during extended administration in osteoarthritis patients. *Altern Med Rev* 2010; 15: 337–344
- [11] Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M et al. Product-evaluation registry of Meriva®, a curcumin-phosphatidylcholine complex, for the complementary management of osteoarthritis. *Panminerva Med* 2010; 52 (Suppl 1): 55–62
- [12] Belcaro G, Dugall M, Luzzi R et al. Meriva® + Glucosamine versus Chondroitin + Glucosamine in patients with knee osteoarthritis: an observational study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 3959–3963
- [13] Belcaro G, Hosoi M, Pellegrini L et al. A controlled study of a lecithinized delivery system of curcumin (Meriva®) to alleviate the adverse effects of cancer treatment. *Phytother Res* 2014; 28: 444–450
- [14] Berk M, Williams LJ, Jacka FN et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med* 2013; 11: 200
- [15] Bhardwaj RK, Glaeser H, Becquemont L et al. Piperine, a major constituent of black pepper, inhibits human P-glycoprotein and CYP3A4. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 645–650
- [16] Chassaing B, Koren O, Goodrich JK et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature* 2015; 519: 92–96
- [17] Cox KH, Pipingas A, Scholey AB. Investigation of the effects of solid lipid curcumin on cognition and mood in a healthy older population. *J Psychopharmacol* 2015; 29: 642–651
- [18] Cramer JM, Jeffery EH. Sulforaphane absorption and excretion following ingestion of a semi-purified broccoli powder rich in glucoraphanin and broccoli sprouts in healthy men. *Nutr Cancer* 2011; 63: 196–201
- [19] Cruz-Correa M, Shoskes DA, Sanchez P et al. Combination treatment with curcumin and quercetin in adenomas in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1035–1038
- [20] Cuomo J, Appendino G, Dern AS et al. Comparative absorption of a standardized curcuminoid mixture and its lecithin formulation. *J Nat Prod* 2011; 74: 664–669
- [21] Deutsche Gesellschaft für Ernährung. Vollwertig essen und trinken nach den 10 Regeln der DGE. 10. Aufl. 2017 <http://www.dge.de/pdf/10-Regeln-der-DGE.pdf>
- [22] Di Pierro F, Rapacioli G, Di Maio EA et al. Comparative evaluation of the pain-relieving properties of a lecithinized formulation of curcumin (Meriva®), nimesulide, and acetaminophen. *J Pain Res* 2013; 6: 201–205
- [23] Dosz EB, Jeffery EH. Commercially produced frozen broccoli lacks the ability to form sulforaphane. *J Funct Foods* 2013; 5: 987–990
- [24] Dützmann S, Schiborr C, Kocher A et al. Intratumoral concentrations and effects of orally administered micellar curcuminoids in glioblastoma patients. *Nutr Cancer* 2016; 68: 943–948
- [25] Fahey JW, Zhang Y, Talalay P. Broccoli sprouts: an exceptionally rich source of inducers of enzymes that protect against chemical carcinogens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 10367–10372
- [26] Franceschi F, Togni S, Appendino G. Curcumin and Neurological/Brain Disorders. In: Watson RR, Preedy VR, ed. *Bioactive Nutraceuticals and Food Supplements in Neurological and Brain Disease: Prevention and Therapy*. New York: Academic Press; 2015: 197–204
- [27] Frattaroli J, Weidner G, Dnistrian AM et al. Clinical events in prostate cancer lifestyle trial: results from two years of follow-up. *Urology* 2008; 72: 1319–1323

- [28] Ganai SA. Histone deacetylase inhibitor sulforaphane: The phytochemical with vibrant activity against prostate cancer. *Biomed Pharmacother* 2016; 81: 250–257
- [29] Golombick T, Diamond TH, Manoharan A et al. The effect of curcumin (as Meriva) on absolute lymphocyte count (ALC), NK cells and T cell populations in patients with stage 0/1 chronic lymphocytic leukemia. *J Cancer Ther* 2015; 6: 566–571
- [30] Gota VS, Maru GB, Soni TG et al. Safety and pharmacokinetics of a solid lipid curcumin particle formulation in osteosarcoma patients and healthy volunteers. *J Agric Food Chem* 2010; 58: 2095–2099
- [31] Gurley BJ, Fifer EK, Gardner Z. Pharmacokinetic herb-drug interactions (part 2): drug interactions involving popular botanical dietary supplements and their clinical relevance. *Planta Med* 2012; 78: 1490–1514
- [32] Heber D. Pomegranate ellagitannins. In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, ed. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2nd edition Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2011 Chapter 10
- [33] Hébert JR, Hurley TG, Harmon BE et al. A diet, physical activity, and stress reduction intervention in men with rising prostate-specific antigen after treatment for prostate cancer. *Cancer Epidemiol* 2012; 36: e128–e136
- [34] Herr I, Büchler MW. Dietary constituents of broccoli and other cruciferous vegetables: implications for prevention and therapy of cancer. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 377–383
- [35] Hong MY, Seeram NP, Heber D. Pomegranate polyphenols down-regulate expression of androgen-synthesizing genes in human prostate cancer cells overexpressing the androgen receptor. *J Nutr Biochem* 2008; 19: 848–855
- [36] Howells LM, Sale S, Sriramareddy SN et al. Curcumin ameliorates oxaliplatin-induced chemoresistance in HCT116 colorectal cancer cells in vitro and in vivo. *Int J Cancer* 2011; 129: 476–486
- [37] Ibrahim A, El-Meligy A, Fetaih H et al. Effect of curcumin and Meriva on the lung metastasis of murine mammary gland adenocarcinoma. *In Vivo* 2010; 24: 401–408
- [38] Jacob LM. Granatapfel: Prävention und adjuvante Ernährungstherapie bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen. *Erfahrungsheilkunde* 2007; 56: 602–610
- [39] Jacob LM. Granatapfel: Prävention und adjuvante Ernährungstherapie bei Krebserkrankungen. *Erfahrungsheilkunde* 2007; 56: 464–473
- [40] Jacob LM. Granatapfel als Zellregulator. *Komplement integr Med* 2008; Nr.02: 16–20
- [41] Kallifatidis G, Labsch S, Rausch V et al. Sulforaphane increases drug-mediated cytotoxicity toward cancer stem-like cells of pancreas and prostate. *Mol Ther* 2011; 19: 188–195
- [42] Kallifatidis G, Rausch V, Baumann B et al. Sulforaphane targets pancreatic tumor-initiating cells by NF- κ B-induced antiapoptotic signaling. *Gut* 2009; 58: 949–963
- [43] Kapoor R, Ronnenberg A, Puleo E et al. Effects of pomegranate juice on hormonal biomarkers of breast cancer risk. *Nutr Cancer* 2015; 67: 1113–1119
- [44] Kawaii S, Lansky EP. Differentiation-promoting activity of pomegranate (*Punica granatum*) fruit extracts in HL-60 human promyelocytic leukemia cells. *J Med Food* 2004; 7: 13–18
- [45] Khan N, Afaq F, Kweon MH et al. Oral consumption of pomegranate fruit extract inhibits growth and progression of primary lung tumors in mice. *Cancer Res* 2007; 67: 3475–3482
- [46] Khan N, Hadi N, Afaq F et al. Pomegranate fruit extract inhibits prosurvival pathways in human A549 lung carcinoma cells and tumor growth in athymic nude mice. *Carcinogenesis* 2007; 28: 163–173
- [47] Khurana N, Talwar S, Chandra PK et al. Sulforaphane increases the efficacy of anti-androgens by rapidly decreasing androgen receptor levels in prostate cancer cells. *Int J Oncol* 2016; 49: 1609–1619
- [48] Kim ND, Mehta R, Yu W et al. Chemopreventive and adjuvant therapeutic potential of pomegranate (*Punica granatum*) for human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 71: 203–217
- [49] Kocher A, Bohnert L, Schiborr C et al. Highly bioavailable micellar curcuminoids accumulate in blood, are safe and do not reduce blood lipids and inflammation markers in moderately hyperlipidemic individuals. *Mol Nutr Food Res* 2016; 60: 1555–1563
- [50] Kowluru RA, Kanwar M. Effects of curcumin on retinal oxidative stress and inflammation in diabetes. *Nutr Metab (Lond)* 2007; 4: 8
- [51] Kulkarni S, Dhir A, Akula KK. Potentials of curcumin as an antidepressant. *ScientificWorldJournal* 2009; 9: 1233–1241
- [52] Lansky EP, Harrison G, Froom P et al. Pomegranate (*Punica granatum*) pure chemicals show possible synergistic inhibition of human PC-3 prostate cancer cell invasion across Matrigel. *Invest New Drugs* 2005; 23: 121–122
- [53] Lansky EP, Jiang W, Mo H et al. Possible synergistic prostate cancer suppression by anatomically discrete pomegranate fractions. *Invest New Drugs* 2005; 23: 11–20
- [54] Ledda A, Belcaro G, Dugall M et al. Meriva®, a lecithinized curcumin delivery system, in the control of benign prostatic hyperplasia: a pilot, product evaluation registry study. *Panminerva Med* 2012; 54 (Suppl 4): 17–22
- [55] Li Z, Henning SM, Lee RP et al. Pomegranate extract induces ellagitannin metabolite formation and changes stool microbiota in healthy volunteers. *Food Funct* 2015; 6: 2487–2495
- [56] Liu RH. Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. *J Nutr* 2004; 134 (12 Suppl): 3479–3485
- [57] Malik A, Afaq F, Sarfaraz S et al. Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 14813–14818
- [58] Mazzolani F. Pilot study of oral administration of a curcumin-phospholipid formulation for treatment of central serous chorioretinopathy. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 801–806
- [59] Mazzolani F, Togni S. Oral administration of a curcumin-phospholipid delivery system for the treatment of central serous chorioretinopathy: a 12-month follow-up study. *Clin Ophthalmol* 2013; 7: 939–945
- [60] Núñez-Sánchez MÁ, Karmokar A, González-Sarrías A et al. In vivo relevant mixed urolithins and ellagic acid inhibit phenotypic and molecular colon cancer stem cell features: A new potential for ellagitannin metabolites against cancer. *Food Chem Toxicol* 2016; 92: 8–16
- [61] Ornish D, Lin J, Chan JM et al. Effect of comprehensive lifestyle changes on telomerase activity and telomere length in men with biopsy-proven low-risk prostate cancer: 5-year follow-up of a descriptive pilot study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1112–1120
- [62] Ornish D, Lin J, Daubenmier J et al. Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 1048–1057
- [63] Ornish D, Magbanua MJ, Weidner G et al. Changes in prostate gene expression in men undergoing an intensive nutrition and lifestyle intervention. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 8369–8374
- [64] Pall ML, Levine S. Nrf2, a master regulator of detoxification and also antioxidant, anti-inflammatory and other cytoprotective mechanisms, is raised by health promoting factors. *Sheng Li Xue Bao* 2015; 67: 1–18
- [65] Paller CJ, Ye X, Wozniak PJ et al. A randomized phase II study of pomegranate extract for men with rising PSA following initial therapy for localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013; 16: 50–55
- [66] Pantuck AJ, Leppert JT, Zomorodian N 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: 4018–4026

- [67] Rabenberg M, Mensink GBM. Obst- und Gemüsekonsum heute. Robert Koch-Institut Berlin, Hrsg. GBE kompakt 2011; 2: 6
- [68] Rausch V, Liu L, Kallifatidis G et al. Synergistic activity of sorafenib and sulforaphane abolishes pancreatic cancer stem cell characteristics. *Cancer Res* 2010; 70: 5004–5013
- [69] Santel T, Pflug G, Hemdan NY et al. Curcumin inhibits glyoxalase 1: a possible link to its anti-inflammatory and anti-tumor activity. *PLoS One* 2008; 3: e3508
- [70] Sartippour MR, Seeram NP, Rao JY et al. Ellagitannin-rich pomegranate extract inhibits angiogenesis in prostate cancer in vitro and in vivo. *Int J Oncol* 2008; 32: 475–480
- [71] Saxe GA, Hébert JR, Carmody JF et al. Can diet in conjunction with stress reduction affect the rate of increase in prostate specific antigen after biochemical recurrence of prostate cancer? *J Urol* 2001; 166: 2202–2207
- [72] Saxe GA, Major JM, Nguyen JY et al. Potential attenuation of disease progression in recurrent prostate cancer with plant-based diet and stress reduction. *Integr Cancer Ther* 2006; 5: 206–213
- [73] Schiborr C, Kocher A, Behnam D et al. The oral bioavailability of curcumin from micronized powder and liquid micelles is significantly increased in healthy humans and differs between sexes. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58: 516–527
- [74] Seeram NP, Adams LS, Henning SM 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. *J Nutr Biochem* 2005; 16: 360–367
- [75] Seeram NP, Aronson WJ, Zhang Y et al. Pomegranate ellagitannin-derived metabolites inhibit prostate cancer growth and localize to the mouse prostate gland. *J Agric Food Chem* 2007; 55: 7732–7737
- [76] Shoba G, Joy D, Joseph T et al. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med* 1998; 64: 353–356
- [77] Sreeja S, Santhosh Kumar TR, Lakshmi BS et al. Pomegranate extract demonstrate a selective estrogen receptor modulator profile in human tumor cell lines and in vivo models of estrogen deprivation. *J Nutr Biochem* 2012; 23: 725–732
- [78] Steigerwalt R, Nebbioso M, Appendino G et al. Meriva®, a lecithinized curcumin delivery system, in diabetic microangiopathy and retinopathy. *Panminerva Med* 2012; 54 (Suppl 4): 11–16
- [79] Stenner-Liewen F, Liewen H, Cathomas R et al. Daily pomegranate intake has no impact on PSA levels in patients with advanced prostate cancer - results of a phase IIb randomized controlled trial. *J Cancer* 2013; 4: 597–605
- [80] Thomas R, Williams M, Sharma H et al. The polyphenol rich whole food supplement Pomi-T® proven to have a direct anti-cancer effect in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: (Suppl; abs 5008)
- [81] Toi M, Bando H, Ramachandran C et al. Preliminary studies on the anti-angiogenic potential of pomegranate fractions in vitro and in vivo. *Angiogenesis* 2003; 6: 121–128
- [82] Tomás-Barberán FA, González-Sarrías A, García-Villalba R et al. Urolithins, the rescue of 'old' metabolites to understand a 'new' concept: metabotypes as a nexus between phenolic metabolism, microbiota dysbiosis and host health status. *Mol Nutr Food Res* 2017; 61: doi:10.1002/mnfr.201500901
- [83] Vini R, Sreeja S. *Punica granatum* and its therapeutic implications on breast carcinogenesis: A review. *Biofactors* 2015; 41: 78–89
- [84] Vyas AR, Moura MB, Hahm ER et al. Sulforaphane inhibits c-Myc-mediated prostate cancer stem-like traits. *J Cell Biochem* 2016; 117: 2482–2495
- [85] Watzl B, Leitzmann C. *Bioaktive Substanzen in Lebensmitteln*. 3. Aufl. Stuttgart: Hippokrates; 2005
- [86] Zhang Y, Tang L. Discovery and development of sulforaphane as a cancer chemopreventive phytochemical. *Acta Pharmacol Sin* 2007; 28: 1343–1354