

# Granatapfelpolyphenole hemmen Prostatakrebs

*Dr. rer. nat. Bettina Jung, 16.10.2008*

Seit Jahrzehnten ist bekannt, dass die in Obst und Gemüse enthaltene Symphonie natürlicher Pflanzenstoffe vor Krebs schützt. Der Granatapfel gilt hier als Spitzenkandidat, da er sich nicht nur präklinisch, sondern auch in einer klinischen Studie mit Prostatakrebspatienten sehr gut bewährt hat. Die moderne Heilfrucht vermag aber wohl auch andere Krebsarten wie Darm-, Haut-, Blut-, Lungen- und Brustkrebs günstig zu beeinflussen.

Im Dschungel der Ernährungsempfehlungen und widersprüchlichen Studienergebnissen für Prostatakrebs ist der Granatapfel die Frucht mit der besten Studienevidenz. Neben einer großen Anzahl positiver präklinischer Studien bewährte sich die Prostatafrucht bereits bei Prostatakrebspatienten, die nach einer Primärtherapie (Bestrahlung, OP) wieder ein Fortschreiten der Krebserkrankung hatten: Sie konnten ihren PSA-Wert wesentlich länger stabil halten. Der PSA-Wert ist ein wichtiger Verlaufsmarker bei Prostatakrebs: Je langsamer der PSA-Wert nach einer Therapie ansteigt, desto länger ist normalerweise die Lebenserwartung. **In dieser 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** (Pantuck et al., 2006). 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 PSA-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, berichtete im Juli 2006 das Team um Allan Pantuck von der University of California in Los Angeles im Journal „Clinical Cancer Research“. „Dies sei zwar keine Heilung, der Saft habe aber offenbar großen Einfluss auf das Tumorstadium“, betont Studienleiter Pantuck. Keiner der Studienteilnehmer entwickelte eine Metastasierung in der langen Studienzeit von 33 Monaten. Das Serum der Patienten, auf Prostatakrebszellen aufgetragen, reduzierte das Zellwachstum um 12% und erhöhte deren Apoptose (programmierter Zelltod) um 17%. **Das Getränk schlug bei über 80 Prozent der Studien-Teilnehmer an.** Eine reine Maskierung des PSA-Werts, also dass die Granatapfel-Inhaltsstoffe das Prostata-spezifische Antigen neutralisieren, ist sehr unwahrscheinlich: Denn bei gesunden Männern ohne Prostatakrebs hatte Granatapfelsaft keinen Einfluss auf den PSA-Wert. Die Studie wird seit dem Jahr 2006 in einer großen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-III-Studie unter Beteiligung des National Cancer Instituts fortgesetzt.

Als erster erkannte übrigens der israelische Arzt und Wissenschaftler Dr. Ephraim Lansky die besondere Wirkung des Granatapfels bei Prostatakrebs. In Zusammenarbeit mit verschiedenen internationalen Forscherteams (Albrecht et al., 2004; Lansky et al., 2005a und b) konnte er nachweisen, dass fermentierte Granatapfel-Polyphenole in Prostatakrebszellkulturen die Krebsausbreitung bis zu 90 % verringerten.

Das hormonrefraktäre Prostatakarzinom stellt ein großes therapeutisches Problem dar und gilt als unheilbar. **Neueste Forschungsergebnisse, die ältere Studien bestätigen, zeigen, dass der Granatapfel den besonderen Überlebensstrategien der aggressiven, hormonrefraktären Prostatakrebszellen entgegen wirkt.** Eine bedeutsame Wirkung von Granatapfel-Polyphenolen bei fortgeschrittenem Prostatakrebs ist auch die Hemmung der Metastasierung und Tumorgefäßneubildung. Die präklinische Studienlage zeigt, dass Granatapfel-Polyphenole eine sinnvolle Ergänzung zur Hormontherapie sein können und auch im hormonrefraktären Stadium wirksam sind. Keine Heilung, aber ein möglicher Zugewinn an wertvoller Lebenszeit.

Granatapfelsaft-Polyphenole können wahrscheinlich auch durch spezifische anti-entzündliche Mechanismen (Aktivierungshemmung von NF-kappaB) die Wirksamkeit von Chemo- und Strahlentherapie erhöhen. Gleichzeitig können die antioxidativen Inhaltsstoffe des Granatapfels wohl auch die Nebenwirkungen der konventionellen Therapien reduzieren.

## Wirkung auf andere Krebsarten

Ein internationales Forscherteam (Kim et al., 2002a) fand heraus, dass fermentierte Granatapfelsaft-Polyphenole **Brustkrebs** vorbeugen und die Therapie von Brustkrebs unterstützen können. Denn sie hemmen die krebsfördernde Wirkung und die Bildung körpereigenen Östrogens. Bei (ER+) Brustkrebs-

zellen führten fermentierte Granatapfelsaft-Polyphenole zu einer Wachstumshemmung von 80 %, ohne eine negative Wirkung auf normale Zellen zu zeigen. Dabei zeigten die fermentierten Granatapfelsaft-Polyphenole die doppelte Wirksamkeit wie der frische Saft.

Aus einer Studie von Lansky und Kawaii (2004) ging hervor, welche hervorragenden Eigenschaften fermentierte Granatapfel-Polyphenole noch besitzen: **Leukämiezellen** konnten sich mit ihrer Hilfe wieder zu gesunden Zellen zurückbilden (Redifferenzierung) oder wurden in den programmierten Selbstmord (Apoptose) getrieben. Zudem verhindern sie die Schaffung neuer Blutgefäße (**Neoangiogenese**), was dem Tumor seine Ausbreitung sehr erschwert. Schalenextrakte erwiesen sich hingegen hier als wirkungslos (Toi et al., 2003). Weitere Studien zeigen Wirkungen gegen **Darm- und Hautkrebszellen**.

In zwei 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 Kontrollgruppe. An humanen Lungenkrebszellen wurden ähnliche Effekte festgestellt, wobei gesunde Zellen nicht beeinträchtigt wurden.

**Fazit:** Die besonderen Polyphenole des Granatapfelmarks hemmen hormonabhängige Krebsarten wie Brust- oder Prostatakrebs, aber auch Lungen-, Darm- sowie Hautkrebs. Auch zur Vorbeugung insbesondere von Prostata- und Brustkrebs scheinen Granatapfelsaft-Polyphenole sehr gut geeignet. Die Bioaktivität ist am höchsten in der fermentierten Form. Die Studienlage rechtfertigt nicht, den Granatapfel als Arzneimittel oder als Ersatz für die klassischen Therapieformen zu sehen. Jedoch können diese von der Ernährungsseite sinn- und wirkungsvoll ergänzt werden – mit positiven Effekten auf Herz und Gefäße.

Im September 2008 erschien in der Deutschen Zeitschrift für Onkologie ein umfassender Artikel von Ludwig Manfred Jacob und Prof. K.F. Klippel über die Wirkungsweise von Granatapfel-Polyphenolen gegen das Prostatakarzinom. Der Artikel wird im Folgenden zusammenfasst und enthält viele wichtige medizinische Zusatz-Informationen und Studienverweise.

## Granatapfel-Polyphenole gegen Prostatakrebs

Prostatakrebs ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes und oft ein langsam wachsendes Alterskarzinom. Aus US-Studien ist bekannt, dass 60 bis 70% der älteren Männer **mit** einem Prostatakarzinom, jedoch nur 3% **an** einem Prostatakarzinom versterben. Von den urologischen Fachverbänden in Europa und den USA werden daher auch konservative Vorgehensweisen wie watchful waiting („Beobachten und Abwarten“) oder active surveillance (aktives Beobachten) als sinnvoll anerkannt. Während sich bei jüngeren Patienten ein kurativer Ansatz (OP, Bestrahlung) als erfolgreicher erwiesen, stellt das kontrollierte Abwarten insbesondere für ältere Patienten (ab ca. 75 Jahren) eine vollwertige Therapiemöglichkeit dar. Die Zeit zwischen der Diagnose und dem Auftreten von Symptomen ist meist lang, und die 10-Jahres-Überlebensrate liegt mit immerhin 85% nur wenig niedriger als nach der radikalen Prostataentfernung durch OP. Durch sinnvolle Ernährungsmaßnahmen (Granatapfel, Grüntee, Lycopin aus Tomatenmark, Soja, Selen, Vitamin E, wenig Fleisch, viel Gemüse, Obst, Pflanzenkost, Fisch, Bewegung, Entspannung) dürften sich die Ergebnisse eines „kontrollierten Abwartens“ weiter verbessern lassen. Eine aktuelle Studie zeigt, dass das Fortschreiten der Krankheit durch solche Maßnahmen um mindestens 2 Jahre verzögert wird (Frattaroli J et al., 2008).

Die Patienten, die sich für die Methode des „active surveillance“ entscheiden, wägen Nebenwirkungen und Nutzen einer frühzeitigen, invasiven Therapie (OP, Bestrahlung) ab. Durch „active surveillance“ unter Aufsicht eines Arztes können immer noch rechtzeitig kurative Schritte unternommen werden, wenn diese aufgrund eines Fortschreitens der Krankheit nötig werden sollten. Nicht nur Niedrig-Risiko-Karzinom-Patienten ("low risk"), die sich für „active surveillance“ (aktives Beobachten) entschieden haben, sondern auch Männer mit PSA-Rezidiven nach Primärtherapie haben häufig einen starken Willen, ihren Gesundheitszustand aktiv durch Veränderungen ihrer Lebens- und Ernährungsweise zu verbessern.

## **Beeinflussung der Hormonbalance bei Krebs**

Das Prostatakarzinom wächst in Abhängigkeit von Sexualhormonen. Eine dominierende Rolle spielen dabei die männlichen Sexualhormone (Androgene), welche das Tumorwachstum fördern. Die Androgene wirken über Empfänger-moleküle, den sogenannten Androgenrezeptoren. Auch weibliche Sexualhormone, die Östrogene, beeinflussen das Prostata-gewebe. Insbesondere bei älteren Männern kommt der Einfluss der Östrogene vermehrt zum Tragen. Östrogene wirken über die Östrogenrezeptoren alpha und beta. Beide kommen auch in der männlichen Prostata vor. Docken Östrogene an den Östrogenrezeptor alpha an, fördern sie das Prostatakrebswachstum. Der Östrogenrezeptor beta hingegen bremst das Zellwachstum sowie die Bildung der Androgenrezeptoren und unterstützt die Gewebsdifferenzierung. Die beiden Rezeptortypen haben gewissermaßen eine gegensätzliche Wirkung. Seit langem ist bekannt, dass hohe Östrogen-Spiegel, die z. B. bei Übergewicht oder langer Einnahme der Pille auftreten, das abnorme Zellwachstum fördern und zur Entstehung von Brustkrebs beitragen. Ähnliche Effekte sind für das Prostatakarzinom bekannt. Antiöstrogene Stoffe schützen also vor hormonabhängigen Krebsarten.

Während Granatapfelsamen und -öl überwiegend östrogene Wirkungen besitzen, sind beim Fruchtmarm die antiöstrogenen Effekte vorherrschend.

Gegenüber Östrogenrezeptor-positiven MCF-7-Brustkrebszellen führte fermentierter Granatapfelsaft (50 µg/ml) zu einer 80% Wachstumshemmung. Im Vergleich zum normalem Granatapfelsaft zeigte der fermentierte Saft durchwegs die doppelte wachstumshemmende Wirkung auf hormonabhängige und hormonunabhängige Brustkrebszellen (Kim et al., 2002a). Fermentierte Granatapfel-Polyphenole können auch das Schlüsselenzym der Östrogensynthese, die Aromatase, blockieren und so die Östrogenbildung im Fettgewebe senken. Dieser Effekt ist ebenso für das Prostatakarzinom bedeutsam. Auch bei Prostatakrebszellen war der fermentierte Saft stärker krebshemmend als der unfermentierte Saft (Lansky et al., 2005a und b, Albrecht et al., 2004).

Die besonderen Inhaltsstoffe des Granatapfelsafts, die Polyphenole, werden im Dickdarm von den Darmbakterien zu hochwirksamen Stoffwechselprodukten fermentiert. So ist von den Stoffwechselprodukten der Ellagitannine, den Urolithinen, eine krebshemmende Wirkung bei hormonabhängigen Krebsarten wie Prostata- und Brustkrebs bekannt. Diese Urolithine binden an den Östrogenrezeptor alpha, aktivieren ihn jedoch nicht und haben dadurch eine antiöstrogene, krebshemmende Wirkung. Die Urolithine hemmen nachweislich besonders wirkungsvoll das Prostatakrebszellwachstum (Seeram et al., 2007). Die anti-östrogenen, krebshemmenden Effekte gegenüber Brust- und Prostatakrebs sind am deutlichsten im fermentierten Granatapfelsaft (Kim et al., 2002a; Lansky et al., 2005a und b, Albrecht et al., 2004). Im Granatapfelmark sind noch andere schwach wirkende Pflanzen-Östrogene wie Kaempferol, Quercetin, Naringenin und Luteolin in niedrigen Konzentrationen (Kim et al., 2002a) vorhanden. Auch diese docken wie Östrogen an Östrogenrezeptoren an, haben jedoch eine schwächere Wirkung als Östrogen selbst und wirken so überschießenden Östrogenwirkungen entgegen.

Der wichtigste körpereigene Aktivator (Agonist) am Östrogenrezeptor beta ist das Androgenabbauprodukt 3β-Adiol. Diese Substanz kann also die Prostata vor unkontrolliertem Wachstum schützen.

Granatapfel-Polyphenole blockieren nicht nur den krebsfördernden Östrogenrezeptor alpha, sondern steigern gleichzeitig möglicherweise die Konzentration an protektivem 3β-Adiol, indem sie dessen Abbau durch das Enzym CYP7B1 hemmen. In einer Untersuchung gemeinsam mit Universität Uppsala konnte Jacob nachweisen, dass gefriergetrocknetes, lebendfermentiertes Granatapfelsaftpulver das Enzym CYP7B1 hemmt und dadurch möglicherweise die Konzentration an krebshemmenden 3β-Adiol in der Prostata erhöhen kann (Jacob LM und Klippel KF, 2008).

Durch die erhöhte Verfügbarkeit an 3β-Adiol kann der beta-Rezeptor vermehrt stimuliert werden, was zu einer Wachstumshemmung und zu einer verminderten Bildung von Androgenrezeptoren führen kann (Pak et al., 2005; Weihua et al., 2002; Dupont et al., 2000; Martin et al., 2004; Omoto et al., 2005).

## **Hormonrefraktäres Prostatakarzinom und Synergie mit Hormonblockade**

Klassischerweise werden Prostatakarzinome neben OP, Chemo- und Strahlentherapie durch Hormonentzug, bei der die Blutspiegel an wachstumsfördernden Androgenen drastisch gesenkt werden, behandelt. Allerdings verliert die Hormonblockade im Schnitt nach 18 Monaten ihre Wirkung, weil sich die Krebszellen an die geringen Hormonblutspiegel anpassen: Zum einen bilden sie verstärkt Androgenrezeptoren (Überexpression des Androgenrezeptors), um auch auf geringste Hormonmengen mit Tumorwachstum zu reagieren. Zum anderen, wie sich jüngst in einer Studie zeigte, bilden sie aus Cho-

lesterin ihre „eigenen“ Androgene und versorgen sich somit selbst (Montgomery et al., 2008). In diesem hormon-unabhängigem Stadium, auch als hormonrefraktär bezeichnet, gilt der Tumor als unheilbar: er breitet sich besonders schnell aus und bildet Metastasen.

Aktuellen Untersuchungen zufolge können Granatapfel-Polyphenole das Krebsgeschehen auch im hormonrefraktären Stadium beeinflussen:

- Granatapfel-Polyphenole drosseln die Bildung des in diesem Stadium häufig überexprimierten Androgenrezeptors (Malik et al., 2005; Hong et al., 2008).
- Granatapfel-Polyphenole verringern die Bildung von Androgensynthese-Enzymen in hormonrefraktären Krebszellen (Hong et al., 2008).
- Granatapfel-Polyphenole senken Cholesterinspiegel in der Zelle (Fuhrmann et al., 2005) und damit den Ausgangsstoff für die gesteigerte Androgen-Biosynthese.
- Fermentierte Granatapfel-Polyphenole hemmen das Krebswachstum von Prostatakarzinomen bei hormonrefraktären PC-3-Prostatakarzinomen in vivo und bei hormonrefraktären PC-3 und DU145-Prostatakarzinomzellen in vitro (Albrecht et al., 2004).
- Granatapfel-Polyphenole hemmen die Aktivierung von Enzymen und Signalwegen, die bei Prostatakrebs eine zentrale Rolle spielen (Proteinkinasen wie Akt, MAPK), (Mikhailova et al., 2008; McCall et al., 2008).
- Die antientzündliche Wirkung der Granatapfel-Polyphenole (Hemmung von NF-kappaB, COX-2, TNF-alpha und Metalloproteasen) ist in diesem Stadium besonders wichtig.

Wissenschaftler der Universität von Wisconsin haben bereits im Jahr 2005 berichtet, dass ein gefriergetrocknetes Granatapfelsaftextrakt mit allen natürlichen Tanninen und Anthocyanen des Saftes wirkungsvoll das Wachstum von hochaggressiven, nicht mehr auf Hormontherapie ansprechenden Prostata-Krebszellen (PC3-Zellen) im lebenden Organismus hemmt (Malik et al., 2005). Bei androgenabhängigen Krebszellen wurde sowohl die Expression des Androgenrezeptors als auch die PSA-Produktion um 90% gedrosselt. Bei Mäusen wurden antikanzerogene Effekte bereits bei einer für den Menschen verzehrblichen Menge erreicht: Der PSA-Wert sank deutlich, die Prostatakarzinome wuchsen signifikant langsamer als in der Kontrollgruppe und die mittlere Überlebenszeit verlängerte sich um 50%. Bestätigt wurden diese Ergebnisse von einer ganz aktuellen Untersuchung (Hong et al., 2008): In Prostatakrebszellen, die den Androgenrezeptor übermäßig gebildet hatten (LNCaP-AR) konnten Granatapfel-Polyphenole die Produktion des Androgenrezeptors drosseln. In diesen Krebszellen und in besonders aggressiven, hormonrefraktären DU-145-Prostatakarzinomzellen hemmten Granatapfel-Polyphenole effektiv die Bildung der Schlüsselenzyme der Androgen-Biosynthese aus Cholesterin. Mit diesen Enzymen können Krebszellen unter Hormonentzugstherapie ihr Überleben sichern und sie scheinbar hormonunabhängig machen (Montgomery et al., 2008).

Aufgrund der Eigenschaft von Granatapfel-Polyphenolen, die Bildung des Androgenrezeptors und androgen-synthetisierender Enzyme zu drosseln, die Aktivierung krebsfördernder Enzyme (Proteinkinasen) zu hemmen und in Krebszellen den natürlichen Zelltod (über eine NF-kappaB-Aktivierungshemmung) zu fördern, könnte eine Kombination mit der Hormonblockade sehr interessante Synergieeffekte bewirken und die Bildung von Resistenzen verzögern. Dies muss sich noch in der klinischen Praxis bewähren.

Eine bedeutsame Wirkung von Granatapfel-Polyphenolen bei fortgeschrittenem Prostatakrebs ist die Hemmung der Metastasierung und Tumorgefäßneubildung:

### **Hemmung der Tumorausbreitung (Invasion)**

**Granatapfel-Polyphenole hemmen die Ausbreitung des Tumors und damit die Bildung von Tochtergeschwulsten (Metastasen).** Circa 90% aller Krebskranken sterben nicht am Primärtumor, sondern an dessen Metastasierung. Der erste Schritt hierzu ist die Tumorzellinvasion, das heißt der Einbruch der Krebszellen in das umliegende Gewebe. Hierbei benutzen Krebszellen besondere Enzyme (Metalloproteasen), um das umliegende Bindegewebe (extrazelluläre Matrix) aufzulösen und zu

durchbrechen. Granatapfelsaft hemmt bekanntermaßen diese Metalloproteasen (Ahmed et al., 2005). In Studien (Albrecht *et al.*, 2004; Lansky *et al.*, 2005a und b) zeigen fermentierte und nicht-fermentierte Granatapfel-Polyphenole sowie Samenöl eine deutliche Hemmung der Invasion von hormonsensitiven und hormonrefraktären Prostatakarzinomzellen. Die Wirkung der fermentierten Polyphenole war am höchsten.

## Hemmung der Tumorgefäßneubildung (Neoangiogenese)

Judah Folkman wies als erster auf die Bedeutung der Neoangiogenese für das Tumorwachstum hin. Inzwischen sind Neoangiogenese-Hemmer ein Forschungsschwerpunkt der Onkologie. Fermentierte Granatapfelsaft-Polyphenole verhindern erfolgreich die Neubildung von Tumorgefäßen (Neoangiogenese), Schalenextrakte erwiesen sich hingegen als wirkungslos (Toi *et al.*, 2003). Auch in einer aktuellen Studie (Sartippour *et al.*, 2008) hemmten Granatapfel-Polyphenole die Gefäßneubildung von Prostatakarzinomen *in vitro* (bei LNCaP-Zellen) und *in vivo*.

## Weitere Wirkungsweisen gegen Krebs

### Wirkung auf Zellsignalwege und Erbinformation

Die krebshemmende Wirkung des Granatapfels ist nicht auf einen einzigen Mechanismus zurückzuführen: Vielmehr kommuniziert das natürliche „Stoffgemisch“ der Granatapfel-Inhaltsstoffe bildlich gesprochen mit der Zelle und der Erbinformation auf subtile Weise und auf verschiedenen Wegen. So können die Granatapfel-Polyphenole beispielsweise die Aktivierung krebs- und entzündungsfördernder Gene bremsen bzw. krebshemmender Gene fördern. Krebszellen wie auch gesunde Zellen kommunizieren mittels besonderer Signalwege. Auch hier ist bekannt, dass Granatapfelsaft-Polyphenole krebsfördernde Signalwege, deren Botenstoffe und Rezeptoren hemmt. Auf diese Weise fördern sie den kontrollierten Zelltod (Apoptose), hemmen die Gefäßneubildung in Tumoren und das Tumorwachstum.

So zeigte die Forschergruppe aus Wisconsin in sechs Studien, wie gefriergetrocknetes Saftextrakt Krebs *in vitro* und *in vivo* hemmte, indem es Genregulation, Genexpression sowie vielfältige krebshemmende Signalwege beeinflusste (Afaq *et al.*, 2005a und b; Syed *et al.*, 2006; Khan *et al.*, 2007a und b; Malik *et al.*, 2005):

- a) **Hemmung krebsfördernder Signalwege**
  - durch Phosphorylierungshemmung von MAP-Kinasen, c-met, Akt-Kinase, Phosphatidylinositol-3-Kinasen (PI3K),
  - Aktivierungshemmung von mTOR
  - Hemmung von Markern der Zellproliferation (z. B. Ki-67 und PCNA)
- b) **Hemmung von Markern der Gefäßneubildung (Angiogenese)** z. B. CD31 und VEGF)
- c) **Förderung des kontrollierten Zelltods (Apoptose)** durch Aktivitätssteigerung von Kaspasen und Tumorsuppressorgenen (z. B. p53)
- d) **Regulation des Zellzyklus** durch
  - Dosis-abhängige Arretierung des Zellzyklus in der G0-G1 Phase
  - Induktion der Gene WAF1/p21 und KIP1/p27, dadurch Hemmung zyklin-abhängiger Kinasen und Förderung der Zellregulation und Apoptose
  - Reduktion der Proteinexpression von Zyklin D1, D2 und E sowie der zyklin-abhängigen Kinasen (cdk2, cdk4, cdk6)
- e) **Initiale Hemmung der Entzündungskaskade** durch NF-kappaB-Aktivierungshemmung

Die oben genannten Ergebnisse stammen überwiegend aus zwei Studien aus dem Jahr 2007, in denen Lungenadenome und -adenokarzinome bei Mäusen künstlich erzeugt wurden: Der gefriergetrocknete Granatapfelsaft reduzierte die Tumormasse um 62% (nach 140 Tagen) und 66% (nach 240 Tagen) im Vergleich zur Kontrollgruppe. An humanen Lungenkrebszellen (A549-Lungenkarzinomzellen) wurden ähnliche Effekte festgestellt, wobei gesunde Zellen nicht beeinträchtigt wurden.

### Steigerung der antioxidativen Schutzsysteme

Freie Radikale fördern die Entstehung und das Voranschreiten von Krebs. Die körpereigenen Schutzsysteme des modernen Menschen sind mit der Menge an freien Radikalen häufig überfordert. Granatapfel-Polyphenole sind hochpotente Antioxidantien und können deshalb der Krebsentstehung entgegenwirken und ihr vorbeugen. Bedeutsam sind vor allem die indirekten antioxidativen Effekte des Granatapfels durch Stärkung der körpereigenen antioxidativen Schutzsysteme. Granatapfelsaft steigert deutlich die Konzentration an reduziertem (d.h. nicht oxidiertem) L-Glutathion, dem wichtigsten körpereigenen Antioxidans der Zelle. Dies ist für eine intakte Immun- und Krebsabwehr von zentraler Bedeutung.

Der Nobelpreisträger Luis Ignarro, der die Bedeutung von Stickstoffmonoxid (NO) für den menschlichen Organismus aufklärte, wies im Jahr 2006 nach, dass Granatapfelsaft die biologische Wirksamkeit und Wirkdauer von NO erhöht und das Molekülradikal gleichzeitig durch antioxidative Mechanismen stabilisiert (Ignarro et al., 2006).

## **Bindung von krebsfördernden Metallen, insbesondere Kupfer**

Metalle wie Eisen, Kupfer, Chrom, Vanadium, Cadmium, Arsen und Nickel können in entsprechenden Konzentrationen die Krebsentwicklung fördern, indem sie freie Radikale bilden und zu Mutationen führen (Valko et al., 2006). Die Werte von Kupfer im Serum scheinen bei vielen Krebsarten erhöht und korrelieren mit dem Erkrankungsrisiko (Wu et al., 2004) sowie dem Ausmaß des Karzinoms und der Prognose. Kupferwerte von Darm- und Prostatakrebskranken sind gegenüber Gesunden deutlich erhöht (Nayak et al., 2003). Kupfer ist giftig für Körperzellen, erzeugt oxidativen Stress und chronische Entzündungsreaktionen u. a. über den entzündlichen Signalweg NF-kappaB und den Signalbotenstoff TNF-alpha (Kennedy et al., 1998; Persichini et al., 2006) und stimuliert die Bildung von neuen Tumorgefäßen (Lowndes und Harries, 2005). Therapeutisch verhindern Chelatoren die Hemmung der Kupferaufnahme und reduzieren deutlich das Prostatakrebswachstum und die Gefäßneubildung im Tumor (Brewer et al., 2000).

Katechine und Phenolsäuren, wie sie auch im Granatapfel enthalten sind, bilden mit Kupfer einen Kupfer-Polyphenol-Komplex. Dieser Komplex wirkt auf Krebszellen prooxidativ und tötet diese ab. (Azmi et al., 2006; Malik et al., 2003). Da Kupfer vor allem im Krebsgewebe erhöhte Konzentrationen aufweist, könnte dies ein Grund für die selektive krebstötende Wirkung des Kupfer-Polyphenol-Komplexes auf Krebszellen sein (Hadi et al., 2007). Insbesondere Prostatakarzinomzellen weisen hohe Kupferkonzentrationen auf und lassen sich z. B. durch einen Komplex von Kupfer und einem Antioxidans (Pyrrolidindithiocarbamat) gezielt abtöten (Chen et al., 2005).

Punicalagin, das mengenmäßig wichtigste Granatapfelpolyphenol, cheliiert u. a. Kupfer und Eisen, ohne an DNS zu binden (Kulkarni et al., 2007). Auch das Punicalagin-Monomer, die Ellagsäure, zeigt ähnliche Wirkungen als Chelator von Kupfer (Shimogaki et al., 2000) und Nickel (Ahmed et al., 1999).

Während therapeutisch die hohe Kupferkonzentration in Karzinomen möglicherweise von Nutzen sein kann, ist es präventiv vorteilhaft, die Aufnahme von Kupfer als potentiell Prokanzerogen über die Ernährung (z. B. Wasserleitungen aus Kupfer, Amalgam-Füllungen mit hohem Kupferanteil, Nahrungsergänzungsmittel) gering zu halten.

## **Synergie zur Schulmedizin**

Die Naturmedizin kann die Schulmedizin auch bei der Behandlung schwerer Erkrankungen komplementär unterstützen. Hier ist der Granatapfel ein gutes Beispiel. So können Granatapfel-Polyphenole durch die Aktivierungshemmung des Entzündungsfaktors NF-KappaB wahrscheinlich die Wirksamkeit von Chemo- und Strahlentherapie steigern und die Nebenwirkungen senken. NFkappaB unterdrückt den programmierten Zelltod, die Apoptose. Dadurch können besonders aggressive Krebszellen, die sogenannten Krebs-Stammzellen, praktisch unsterblich werden. Diese dank NF-KappaB unsterblichen Zellen können eine Chemo- oder Strahlentherapie überleben. Die zytotoxische Therapie selektiert quasi nur die Stammzellen und tötet lediglich die „normalen“ Krebszellen ab. Wenn aber kleine Mengen dieser Stammzellen zurückbleiben, kann es immer wieder zum Rezidiv kommen. Untersuchungen bei einer speziellen Leukämieart (akute myeloische Leukämie – AML) haben gezeigt, dass nur eine kleine Untergruppe dieser Zellen in der Lage ist, die Leukämie auf andere Organismen zu übertragen. In diesen aggressiven Krebsstammzellen war NF-KappaB dauerhaft aktiviert (Griffin, 2001).

Granatapfelsaft-Polyphenole wirken durch Aktivierungshemmung von NF-kappaB diesem Schutzmechanismus der Stammzellen entgegen und können dadurch die Wirksamkeit von Chemo- und Strahlentherapie erhöhen.

Nach einer Studie von Lansky und Kawaii führten fermentierte Granatapfelsaft-Polyphenole dazu, dass sich HL-60-Leukämiezellen wieder zu gesunden Zellen redifferenzierten oder abstarben (Apoptose). Hierbei zeigten die fermentierten Polyphenole die beste Wirkung, während der reine Frischsaft nur eine sehr geringe redifferenzierende Wirkung aufwies. Die Redifferenzierung ist eine eindrucksvolle Bestätigung der oben beschriebenen Zusammenhänge, dass sich normale Leukozyten nur durch NF-kappaB-Aktivierung von Leukämiezellen unterscheiden.

Insbesondere beim hormonrefraktären Prostatakarzinom geraten Entzündungshemmer und NF-kappaB-Inhibitoren zunehmend in den Fokus der Forschung. NF-kappaB ist für die Entstehung des Prostatakarzinoms in jedem Stadium von zentraler Bedeutung und wird umso wichtiger, je weniger Therapieoptionen verbleiben (Nonomura et al., 2008). Allerdings ist die Kombination des Chemotherapeutikums Docetaxel und entzündungshemmenden, höher konzentrierten Granatapfel-Polyphenolen nur unter ärztlicher Kontrolle empfehlenswert. Die Inaktivierung von Docetaxel erfolgt über das Enzym CYP3A4 der Cytochrom-P450-Familie, dessen Expression durch Granatapfel-Polyphenole möglicherweise reduziert wird. Granatapfel-Polyphenole können daher u. U. bei prädisponierten Patienten die Wirkspiegel von Docetaxel erhöhen.

Die antioxidativen Inhaltsstoffe des Granatapfels können wohl auch die Nebenwirkungen der konventionellen Therapien reduzieren: Bei einer Chemo- und Strahlentherapie werden immer große Mengen an freien Radikalen freigesetzt. Granatapfel-Polyphenole aktivieren die körpereigenen antioxidativen Schutzsysteme in gesunden Zellen und können so vor den Nebenwirkungen der Strahlentherapie oder Chemotherapie schützen.

## **Das Gesamte ist mehr als die Summe seiner Teile**

Auch wenn das Wissen über die Wirkungen der einzelnen Inhaltsstoffe des Granatapfels in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat, ist es fraglich, ob es sinnvoll ist, einzelne Stoffe zu isolieren und damit Präparate herzustellen. Denn die einzelnen Stoffe und Stoffgruppen verstärken sich gegenseitig in ihrer Wirkung – die Gesamtwirkung kommt durch die Synergie vieler Inhaltsstoffe zustande. Insbesondere sind dies:

- Ellagitannine wie Punicalagin, deren niedermolekularer Baustein Ellagsäure und deren Dickdarmflora-Stoffwechselprodukte (Urolithine)
- Gallussäure und Gallotannine
- Anthocyane
- Catechine
- Phytoöstrogene wie Quercetin, Phlorizidin, Luteolin und Kaempferol
- Phenolsäuren wie Chlorogensäure, Kaffeesäure, Protocatechinsäure

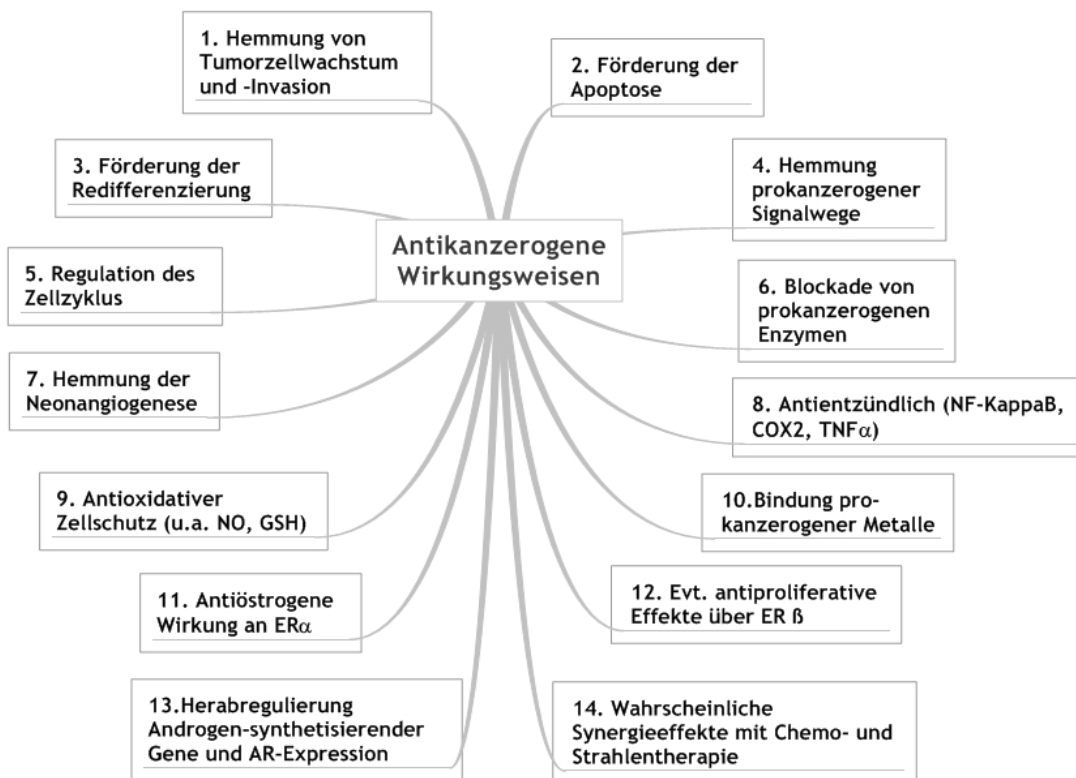
Verschiedene Forschergruppen wiesen nach, dass es im Granatapfel nicht um einzelne chemische Verbindungen (wie Ellagsäure oder Punicalagin) geht, sondern vielmehr um das Zusammenspiel und die gegenseitige Verstärkung (Synergie) der Gesamtheit der Inhaltsstoffe. Solche Synergieeffekte wiesen schon 2005 Lansky und Mitarbeiter nach (Lansky et al., 2005a). Aus diesem Grund rät Lansky in einer Publikation (Lansky, 2006) auch davon ab, auf 40% Ellagsäure konzentrierte Präparate aus dem Samen und der Schale zu verwenden. Davon abgesehen stammt die Ellagsäure in solchen Produkten meistens aus chinesischen Holz-Extrakten (Aspergillus-niger-Fermentation von Holz).

In zwei weiteren Studien (Seeram et al., 2004; Adams et al., 2006) zeigte sich, dass die Wirkung einzelner Komponenten der des ganzen Saftes meist unterlegen war. Nachgewiesen wurde dies für die anti-entzündliche und krebshemmende Wirkung. So stellte die Gruppe um Seeram fest, dass der Saft das Wachstum von Kolon- und Prostatakarzinom deutlich besser verhindern konnte als Punicalagin, Ellagsäure und Granatapfelextrakte. Adams und Mitarbeiter stellten fest, dass Saftpolyphenole gegenüber Dickdarmkrebszellen wesentlich wirkungsvoller als Schalenextrakte waren.

Der Synergieaspekt von Pflanzenstoffen ist Ernährungswissenschaftlern bekannt: Auch bei der gesunden Ernährung spielt die natürliche Stoffkombination, die in Jahrtausenden zu dieser Zusammensetzung gereift ist, eine wesentliche Rolle (z. B. Liu, 2004). Viele Wissenschaftler, darunter der führende Ernäh-

rungsforscher John Milner (Milner, 2004 und 2006) vom National Cancer Institute, gehen davon aus, dass die krebsschützende Wirkung von Obst und Gemüse weniger auf den direkten antioxidativen Effekten der Pflanzenstoffe beruht, sondern auf der Beeinflussung von Zellsignalwegen, Zellkommunikation sowie der Geninformation und -Regulation. So beeinflussen Pflanzen-Polyphenole positiv Genschalter und dienen auch auf diese Weise der Krebsprävention (Fang *et al.*, 2007). Das natürliche Zusammenspiel pflanzlicher Inhaltsstoffe beeinflusst die Zellkommunikation und -signalwege auf mehreren Ebenen und ist milder und ausgeglichener in der Wirkung als z.B. ein Medikament. Isolierte Antioxidantien in nahrungstypischen Dosen dagegen führen häufig zu einer einseitigen Beeinflussung und können prooxidativ wirken (z. B. Moskaug *et al.*, 2005).

## Überblick der Anti-Krebs-Wirkungen



1. **Verringerung von Tumorwachstum und Ausbreitung**
2. **Erhöhung der Selbstzerstörung von Tumorzellen**, vermittelt durch Kaspasen und mitochondriale Signalwege
3. **Förderung der Redifferenzierung von Leukämiezellen**
4. **Hemmung krebsfördernder Signalwege** durch Phosphorylierungshemmung der MAP-Kinasen, c-met und AKT-Kinase sowie Aktivierungshemmung von mTOR
5. **Regulation des Zellzyklus** durch Arretierung in der G0-G1 Phase, Induktion der Gene p21 und p27<sup>Kip1</sup>, Reduktion der Proteinexpression von Zyklin D1, D2 und E sowie der zyklin-abhängigen Kinasen
6. **Blockade von krebsfördernden Enzymen**: Matrix-Metalloproteasen, Aromatase und 17- $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase, Ornithindecaboxylase und CYP-Enzymen
7. **Verminderung der Tumorgefäßneubildung** (Neovaskularisierung)
8. **Regulation und Hemmung von entzündlichen Prozessen** durch Hemmung von COX-2, NF-kappaB, TNF-alpha und Proteinkinasen wie MAPK



9. **Zellschutz gegenüber freien Radikalen durch antioxidative Wirkung und deutliche Erhöhung des Gesamt-Antioxidantien-Status**, insbesondere GSH
10. **Bindung von potentiell krebsfördernden Metallen** und Bildung von Metall-Polyphenol-Komplexen mit Anti-Krebswirkung
11. **Antiöstrogene Wirkung** auf den krebswachstumsfördernden Östrogenrezeptor  $\alpha$ ; Hemmung der Östrogen-bildenden Schlüsselenzyme Aromatase und  $17\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase; überwiegend antiöstrogene Wirkung bei Brustkrebszellen
12. Möglicherweise **Steigerung** des wachstumshemmenden Östrogenrezeptor- $\beta$ -Agonisten **3 $\beta$ -Adiol** durch Cyp-7B1-Hemmung (in vitro)
13. **Hemmung der Bildung Androgen-bildender Enzyme und des Androgenrezeptors beim Prostatakarzinom**
14. Wahrscheinliche **günstige Synergieeffekte mit Chemo- und Strahlentherapie** durch NF-kappaB-Aktivierungshemmung und Durchbrechung der Apoptoseresistenz von Tumorzellen

Sowohl in der Prävention als auch in der adjuvanten Ernährungstherapie des Prostatakarzinoms spielen die Balance des Androgenrezeptors, der Östrogenrezeptoren alpha und beta, der Phase-1- und Phase-2-Entgiftungsenzymen sowie antioxidativen und insbesondere antientzündlichen Schutzsystemen sowie genetische Faktoren eine zentrale Rolle. In all diesen Bereichen entfalten Granatapfelsaft-Polyphenole eine günstige, protektive Wirkung.

## Besondere Inhaltsstoffe und Bioverfügbarkeit

Zu den sekundären Pflanzenstoffen des Granatapfels gehören organische Säuren (vor allem Citronensäure) und ein besonders hoher Gehalt an Zucker-Polyphenol-Komplexen. Zu den Polyphenolen des Granatapfels zählen Phenolcarbonsäuren (Ellagsäure, Gallussäure, Kaffeesäure, Chlorogensäure), Ellagitannine (wie Punicalagin) und Flavonoide (wie Catechin, Quercetin, Rutin, Kaempferol, Luteolin sowie sechs Anthocyane). In der Frucht sowie im Saft liegen die Polyphenole überwiegend an Zuckermoleküle gebunden vor. Um resorbiert zu werden und ihre Wirkung zu entfalten, müssen diese Zuckerbindungen gespalten und die großen Moleküle zu kleineren abgebaut werden. Die mengenmäßig im Granatapfel besonders wichtigen Ellagitannine (hochmolekulare Ellagsäurepolymere) müssen erst enzymatisch zerlegt werden. Hierbei kommt es vor allem auf Fermentationsprozesse durch die Dickdarmflora an (Cerdá et al., 2004; Cerdá et al., 2005). In Bioverfügbarkeitstudien und klinische Studien zeigen sich sehr große individuelle Unterschiede zwischen verschiedenen Menschen. Anscheinend kann nicht jeder Mensch gleichermaßen von den gesundheitsfördernden Wirkungen des Granatapfelsafts profitieren, denn die individuelle Beschaffenheit der Dickdarmflora ist verantwortlich dafür, wie viele Wirkstoffe letztlich im Darm fermentativ freigesetzt und ins Blut aufgenommen werden können.

Die besonderen gesundheitlichen Wirkungen des Granatapfels beruhen auf dem ganzheitlichen Zusammenspiel seiner Inhaltsstoffe, insbesondere der Polyphenole aus dem Fruchtmark, in ausreichend hoher Konzentration. Granatapfelprodukte weisen große Unterschiede in der Qualität und im Gehalt an wirksamen Polyphenolen auf. Dies betrifft nicht nur die Säfte (897 bis 4265 mg/l Polyphenole, Median 2288 mg/l; Fischer-Zorn und Ara, 2007), sondern auch Granatapfelextrakte, bei denen die Polyphenole aufgrund der Hitzetrocknung häufig in hochpolymerisierter, oxidiertes, weniger bioverfügbarer Form vorliegen. Vorzuziehen sind schonende Trocknungsverfahren wie die Gefriertrocknung. Empfehlenswert sind ca. 500 mg Granatapfelsaft-Polyphenole am Tag (ca. 1 Glas), wobei fermentierte Polyphenole eine deutlich höhere Bioaktivität aufweisen.

## Lebendfermentierte Granatapfel-Polyphenole sind bioaktiver

Seit Jahrtausenden werden Fermentationsprozesse genutzt, um Lebensmittel verträglicher, haltbarer und genießbarer zu machen. Nebenbei treten außergewöhnliche gesundheitsfördernde Wirkungen auf. Ein Beispiel hierfür ist das *french paradox*, wofür der Rotwein (= fermentierter Traubensaft) verantwortlich gemacht wird. **Bei der Lebendfermentation wirken speziell ausgewählte probiotische Mikroorganismen mit ihrem natürlichen Enzymspektrum auf die Granatapfelsaft-Polyphenole ein und setzen diese frei.** Auf diese Weise wird der natürliche Prozess im Dickdarm außerhalb des Körpers imitiert und die Granatapfelsaftpolyphenole quasi vorverdaut. Denn die probiotischen Mikroorganismen

können die fehlende Stoffwechselleistung der Darmflora zum Teil ersetzen, indem sie die schwer resorbierbaren Granatapfelpolyphenole zu bioverfügbaren und bioaktiven Substanzen abbauen. Diese Mikroorganismen bauen zudem den fruchteigenen Zucker fast komplett ab – ein Plus für Diabetiker. Dass lebendfermentierte Granatapfelpolyphenole besonders wirkungsvoll sind, konnte in einer Reihe von Studien gezeigt werden, insbesondere gegen Brust- (Kim et al., 2002) und Prostatakrebs (Albrecht et al., 2004; Lansky et al., 2005a und b) sowie Leukämie (Kawai und Lansky, 2004).

Bei der Herstellung verschiedener Granatapfelprodukte wird der aufwendige Prozess der Lebendfermentation eingesetzt: Bei einem besonderen Granatapfel-Elixier wird das schonend konzentrierte Granatapfelsaft/Mark mit lebendfermentierten Granatapfelsaftpolyphenolen zu einem ganzheitlichen, wohlschmeckenden Lebenselixier kombiniert. Dank des komplexen schonenden Produktionsverfahrens entspricht 1 Esslöffel (10 ml) dieses Granatapfel-Elixiers der antioxidativen Kraft von ca. 200 ml Granatapfelsaft und dem Gehalt von Frucht-Polyphenolen ) von mehr als 100 ml Granatapfelsaft (Polyphenolgehalt Elixier: 26.000 mg/l; Granatapfelsaft: ca. 2.500 mg/l). Ein Granatapfelsaft, der zu 100% fermentiert ist, schmeckt so intensiv, dass er als Getränk nicht direkt genießbar ist. Die komplett fermentierten, besonders bioaktiven Granatapfelsaftpolyphenole sind daher nur gefriergetrocknet als Pulver in Kapseln erhältlich.

Die Effekte, die bisher in vielen Studien mit unfermentiertem Granatapfelsaft und Granatapfelsaftkonzentrat festgestellt wurden, dürften für die bioaktiveren und besser bioverfügbaren lebendfermentierten Granatapfelsaft-Polyphenole noch deutlich größer sein.

## Wichtige Hinweise

Der Leitsatz von Paracelsus „Eure Lebensmittel sollen Eure Heilmittel sein!“ basiert auf einem tiefen Naturverständnis und bewahrt sich immer mehr in der Ernährungsforschung. Naturheilmittel erhalten die natürliche Zusammensetzung und die Synergie der Inhaltsstoffe. Verschiedene Forschergruppen wiesen nach, dass es im Granatapfel nicht um einzelne chemische Verbindungen (wie Ellagsäure oder Punicalagin) geht, sondern vielmehr um das Zusammenspiel und die gegenseitige Verstärkung (Synergie) der Gesamtheit der Inhaltsstoffe.

Der Genuss des Granatapfels ist mit einer gewissen Mühe verbunden, wie jeder feststellen kann, der sich schon einmal eine Frucht gekauft hat. Um die unterschiedlichen Qualitäten selbst beurteilen zu können, probieren Sie einfach einen vollreifen Granatapfel und vergleichen Sie seinen Geschmack und seine rote Farbe mit dem gekauften Produkt. Ein guter Saft ist tiefrot, vollfruchtig, süß, leicht sauer und etwas herb.

Die besonderen Wirkungen des Saftes/Marks und der lebendfermentierten Granatapfel-Polyphenole, die sich in den Studien zeigten, sind nach der gegenwärtigen Studienlage nicht auf bestimmte chemische Verbindungen oder gängige Granatapfelextrakte übertragbar. Ebenso wenig sinnvoll ist es, einen Granatapfelsaft mit unbekanntem Polyphenolgehalt zu verwenden, da eine ausreichende Konzentration der Polyphenole Voraussetzung für eine zuverlässige Wirkung ist.

**Qualitätsunterschiede:** Granatapfelprodukte weisen große Unterschiede in der Qualität und im Gehalt an wirksamen Polyphenolen auf. Dies betrifft nicht nur die Säfte (897 bis 4265 mg/l Polyphenole, Median 2288 mg/l nach Folin-Ciocalteu-Methode; Fischer-Zorn und Ara, 2007), sondern auch Granatapfel-extrakte. Die meisten gegenwärtig erhältlichen Kapselprodukte unterscheiden sich qualitativ sehr stark. Zum Teil enthalten sie hohe Anteile an Pressrückständen (Schale) und werden durch Hitzetrocknungen hergestellt. Hohe Temperaturen im Herstellungsverfahren der Granatapfelpulver führen zu oxidierten und hochpolymeren Polyphenolen, die schlecht resorbierbar sind und deren Gesundheitswert fraglich ist. Eine braune Farbe des Pulvers weist auf solche kostensparenden Herstellungsverfahren hin. Im Labor erkennt man durch die Aufnahme eines Polyphenol- oder Anthocyan-Fingerprints eindeutig, ob die Inhaltsstoffe eines solchen Pulvers mit denen eines natürlichen Saftes aus dem Fruchtmark zu vergleichen sind. Die in den Studien häufiger verwendeten, echten Saftextrakte werden durch Gefrier-trocknung hergestellt. Dabei handelt es sich um ein relativ aufwendiges Verfahren, bei dem bei tiefen Temperaturen und unter vermindertem Druck das Wasser entfernt wird. Der schonende Prozess gewährleistet im Gegensatz zur Hitzetrocknung den Erhalt der wertvollen Pflanzenstoffe. Bei der Gefrier-trocknung entsteht ein Pulver, das eine große Oberfläche aufweist, wodurch es schnell löslich ist. Dies ist für den Resorptionsvorgang eine große Hilfe, denn nur die Substanzen, die in den Verdauungssäften in gelöster Form vorliegen, werden metabolisiert bzw. resorbiert.

**Einnahmemenge:** Zur Gesunderhaltung dürfte täglich ein halbes bis ein Glas Granatapfelsaft/10-20 ml Granatapfel-Elixier (ca. 280 – 560 mg/l Polyphenole als Gallussäure-Äquivalent = 22 ml Granatapfel-Elixier) ausreichen. Bei einer bestehenden Erkrankung sollte, wie in den Studien, mindestens 1 Glas/Tag (560 mg/l Polyphenole) getrunken werden, wobei fermentierte Polyphenole eine höhere Bioaktivität aufweisen. Ob größere Mengen auch mehr bewirken, ist unklar. In der Prävention ist dies zu verneinen.

**Einnahmedauer:** In der Prävention von Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen sowie in der adjuvanten Ernährungstherapie bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist ein regelmäßiger Verzehr sinnvoll. Bei der adjuvanten Ernährungstherapie von Prostatakrebs haben sich in der Pantuck-Studie auch während eines mehrjährigen Beobachtungszeitraumes positive Wirkungen gezeigt. Da sich die Tumorbilologie im Laufe der Zeit, insbesondere auch unter Hormonblockade, verändert, können Wirkstoffe ihre krebshemmende Wirkung verlieren. Ob eine intermittierende Gabe dies verhindern kann, ist noch nicht untersucht worden. Sollte nach einigen Jahren Granatapfelverzehr der PSA-Wert plötzlich deutlich schneller ansteigen, sollten andere Maßnahmen in Erwägung gezogen werden. Wird durch Granatapfelsaft keine Wirkung erzielt, sind fermentierte, bioaktivere Granatapfelpolyphenole eine zweite Option. Fermentierte Granatapfelpolyphenole weisen eine deutlich höhere Bioaktivität gegenüber dem Saft auf.

**TEAC-Wert:** Ein hoher TEAC-Wert ist Hinweis darauf, dass der Saft seine antioxidativen Eigenschaften bewahrt hat.

**Einnahmezeit:** Die Bioverfügbarkeit von Polyphenolen ist am höchsten beim Verzehr ca. 1 h separat von den Hauptmahlzeiten und von Milchprodukten (Manach et al., 2004).

**Allergien:** In der Literatur wird vereinzelt von allergischen Reaktionen auf Granatapfel berichtet.

**Arzneimittelwechselwirkungen:** Der sehr populäre Gesundheitstrank wird in den USA insbesondere von wohl hunderttausenden Personen mit kardiovaskulären Erkrankungen und medikamentös behandelter Hypercholesterinämie konsumiert. Die Arzneimittelinteraktion dürfte daher sehr gering sein. Ansonsten wären inzwischen häufige Wechselwirkungen bei dem reichlichen Konsum bekannt geworden. Dennoch sind bei genetischer Disposition oder Krankheitsgeschehen Arzneimittelinteraktionen z.B. mit Antiarrhythmika, Statinen, Kalziumkanalblockern, Immunsuppressiva, Proteaseinhibitoren im Sinne einer Wirkungsverstärkung nicht ganz auszuschließen.

## Resümee

Der Granatapfel hat sich in klinischen Studien als die wirkungsvollste und am besten untersuchte Frucht mit Wirkungen bei chronischen Entzündungsprozessen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs erwiesen. Auch im Dschungel der vielfältigen Ernährungsempfehlungen beim Prostatakarzinom ist der Granatapfel die Frucht mit der besten Studienevidenz. Neuste Forschungsergebnisse zeigen interessante Perspektiven bezüglich des hormonrefraktären Prostatakarzinoms auf. Der Granatapfel bildet möglicherweise eine sinnvolle, synergistische Ergänzung zu Standardtherapien. Selbstverständlich rechtfertigt die Studienlage nicht, den Granatapfel als echtes Arzneimittel oder als Ersatz für die klassischen Therapieformen zu sehen. Jedoch können diese sinn- und wirkungsvoll ergänzt werden. Auch zur Vorbeugung insbesondere von Prostata- und Brustkrebs scheinen Granatapfelsaft-Polyphenole sehr gut geeignet.

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. Und vielleicht war tatsächlich das Ambrosia der griechischen Götter, das ihnen zur Unsterblichkeit verholfen und ihr intensives und oft verworrenes Liebesleben beflügelt haben soll, ein Granatapfelexier.

Ein Literaturverzeichnis ist auf Anfrage erhältlich bei: [e-mail@bettinajung.de](mailto:e-mail@bettinajung.de)