

Glukosinolate der Kreuzblütlerfamilie in Prävention und Therapie maligner Tumore

Ingrid Herr, Markus Büchler

Zusammenfassung

Das traditionelle Wissen der Nahrungsheilkunde erlebt derzeit aufgrund neuer Kenntnisse ernährungswissenschaftlicher und medizinischer Forschung eine relevante Bereicherung. Heute ist erklärbar, warum bestimmte Lebensmittel therapeutische Wirkungen besitzen und weshalb der Verzehr von Obst und Gemüse zu einer geringeren Häufigkeit bestimmter Krebsarten führen kann. Sekundären Pflanzenstoffen und vor allem Glukosinolaten aus Gemüse der Kreuzblütlerfamilie wird eine chemopräventive und antikanzerogene Wirkung zugeschrieben. Der vorliegende Artikel gibt eine Übersicht über sekundäre Pflanzenstoffe im Allgemeinen und fokussiert anschließend auf Mechanismen und antikanzerogene Wirkung der Kreuzblütlergewächse, darunter insbesondere der Kohlfamilie und ihres populären Mitglieds Brokkoli.

Schlüsselwörter

Sekundäre Pflanzenstoffe, Brassica, Brokkoli, Glukosinolat, Sulforaphan

● Einleitung

Sekundäre Pflanzenstoffe werden von der Pflanze als Abwehrstoffe gegen Schädlinge und Krankheiten synthetisiert [43]. Wenn beispielsweise die Trauben von Weinstöcken von bestimmten Mikroorganismen angegriffen werden, wie dem für die Edelkäse verantwortlichen Pilz *Botrytis cinerea*, dann sondern sie große Mengen des Polyphenols Resveratrol ab, das piltztötend wirkt [37]. Das Resveratrol ist vor allem in der Schale und in den Kernen von roten Trauben enthalten. In frischem weißem Traubensaft hat man bis zu 200 µg/l, in frischem roten bis zu 1100 µg/l der Substanz Resveratrol nachweisen können. Die Produktion der sekundären Pflanzenstoffe korreliert direkt mit dem Stress, dem die Pflanze ausgesetzt ist. Ein Pinot Noir aus dem Burgund beispielsweise weist eine hohe Konzentration von Resveratrol auf (10 mg/l und mehr). Dies hängt mit der

dünnen Schale und der kompakten Anordnung der Trauben dieser Rebsorte zusammen, die sie besonders anfällig für Mikroorganismen machen [2]. Daher ist zu erwarten, dass Pflanzen, die auf natürliche Weise, also ohne synthetische Pestizide angebaut werden und somit vermehrt Angriffen ausgesetzt sind, größere Mengen sekundärer Pflanzenstoffe enthalten.

Abgesehen von der Krankheitsabwehr enthalten viele Früchte bestimmte sekundäre Pflanzenstoffe, welche die Tiere zum Fressen der Früchte anregen. Dadurch wird die Verbreitung dieser Früchte erhöht [26]. Als Duft- und Geschmacksstoffe beeinflussen sekundäre Pflanzenstoffe die Nahrungsauswahl des Menschen, in der Pharmazie dienen sie als Basis für zahlreiche Arzneimittel [33]. Einzelne Wirkungen der sekundären Pflanzenstoffe sind in der Bevölkerung bekannt, wie beispielsweise die schützende Wirkung von Knoblauch vor Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die an-

regende Wirkung von Kaffee oder der Stuhlgang hemmende Einfluss von Kakao [46].

Pflanzen werden traditionell nicht nur zur Ernährung, sondern auch zur Therapie von Krankheiten eingesetzt, da sie pharmakologisch wirksame Stoffe enthalten. Die vorbeugende oder therapeutische Wirkung der Pflanzen war bereits den Ägyptern 1500 vor Christus bekannt, die Pflanzen unter anderem zur Behandlung von Krebs einsetzten [7]. Die Zwiebel wurde zu dieser Zeit zur Anwendung bei entzündeten Wunden empfohlen [31]. Hippokrates (460-370 vor Christus) waren die pharmakologischen Wirkungen von Nahrungspflanzen ebenfalls bekannt, was seine Aussage „Eure Nahrungsmittel sollen eure Heilmittel und eure Heilmittel sollen eure Nahrungsmittel sein“ belegt. Spargel wurde früher im amtlichen Arzneibuch als Heilpflanze aufgeführt und musste in Apotheken immer vorrätig sein [18].

Die protektiven und therapeutischen Wirkungen sekundärer Pflanzenstoffe sind vielfältig und sie wurden nicht nur als antikanzerogen, sondern auch als antimikrobiell, antioxidativ, antithrombotisch, immunmodulierend, entzündungshemmend, Blutdruck beeinflussend, Cholesterinspiegel senkend, Blutglukose beeinflussend und verdauungsfördernd beschrieben (Tab.1).

Glukosinolate der Kreuzblütler besitzen Arzneimittelwirkung

Eine Hauptfunktion bei der Arzneimittelwirkung von Kreuzblütlern nehmen die Glukosinolate ein. Diese dienen als natürliche Pestizide und zur Schädlingsabwehr. Glukosinolate sind verantwortlich für den

Tab. 1 Sekundäre Pflanzenstoffe und ihre Wirkungen nach Watzl und Leitzmann [46].

Sekundäre Pflanzenstoffe	Hinweise für folgende Wirkungen									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Carotinoide	X		X		X			X		
Glukosinolate	X	X						X		
Monoterpene	X	X								
Phytinsäure	X		X		X				X	
Phytoöstrogene	X		X							
Phytosterine	X							X		
Polyphenole	X	X	X	X	X	X	X		X	
Protease-Inhibitoren	X		X							
Saponine	X	X			X			X		
Sulfide	X	X	X	X	X	X	X	X		X

1: antikanzerogen	6: entzündungshemmend
2: antimikrobiell	7: Blutdruck-beeinflussend
3: antioxidativ	8: Cholesterin-senkend
4: antithrombotisch	9: Blutglukose-verdünnend
5: immunomodulierend	10: verdauungsfördernd

bitteren oder scharfen Geschmack der Kreuzblütlerpflanzen, darunter Kresse, Senf, Rettich, Meerrettich, Raps und Kohlgewächse (Abb. 1).

Kohl ist der Prototyp einer Gemüsegattung, die in der Botanik unter dem Namen Brassicagewächse zusammengefasst wird. Dazu zählen Weißkohl, Rotkohl, Grünkohl, Brokkoli, Blumenkohl, Rosenkohl, Kohlrabi, Romanesko, Chinakohl, Spitzkohl, Wirsing und weitere Arten. Alle stammen von einem gemeinsamen Urkohl (*Brassica oleracea*) ab, der heute noch am Atlantik und Mittelmeerraum wächst. Vor etwa 4000 Jahren hat der Mensch durch die Selektion bestimmter Varianten die verschiedenen Kohlsorten gezüchtet. So gelang es schließlich den Römern, die nach einem Kohl mit reichem Blütenstand suchten, die ersten Sorten Brokkoli und

später Blumenkohl zu züchten. Diese Diversifizierung der Gattung Brassica war offenbar ein äußerst wichtiges Anliegen in der Antike, wo Kohlpflanzen vor allem als Heilmittel und weniger als Nahrungsmittel dienten [12]. Im alten Ägypten wurde Kohl gegen insgesamt 83 Krankheiten verwendet, darunter Magenbeschwerden und Gicht. Kohl wurde von Pythagoras gepriesen, und Hippokrates empfahl den Kohl ebenfalls zur Behandlung von Magenbeschwerden und Durchfall. Kohl galt in dieser Zeit als unverzichtbarer Bestandteil einer guten Ernährung. Cato der Ältere (234 - 149 vor Christus), ein römischer Staatsmann, notiert in seinem Buch über Heilpflanzen, dass „Kohl, roh mit Essig gegessen oder mit Öl oder Fett gekocht, alles vertreibt und heilt“, vom Kater nach übermäßigem Weingenuss bis hin zu schweren



Abb. 1: Blumenkohl, Brokkoli, Romanesko, Weißkohl, Rotkohl, Radieschen, Kresse, Raps und Senf zählen zur Familie der Kreuzblütler. Diese enthalten Glukosinolate, deren Abbauprodukte, z.B. das Sulforaphan aus Brokkoli, mit einer antikanzerogenen Wirkung in Verbindung gebracht werden.

Krankheiten wie Krebs: so schreibt er, dass ein zerstoßenes Kohlblatt einen Brusttumor heilen hilft [2].

Chemisch gesehen bestehen die etwa 120 verschiedenen, in der Natur vorkommenden Glukosinolate aus einer Glukoseeinheit, einer schwefelhaltigen Gruppierung mit einem Agluconrest sowie einer Sulfatgruppe, wobei die jeweiligen Glukosinolate sich nur im Agluconrest unterscheiden. Die Abbauprodukte enthalten ebenfalls ein Schwefelatom, das für den charakteristischen Geruch verantwortlich ist, der beim Kochen von Gemüse aus der Kohlfamilie freigesetzt wird. Die Kreuzblütler-Pflanzen enthalten das Enzym Myrosinase, welches die Glukosegruppe hydrolytisch abspaltet (Abb.2).

Das entstandene Molekül konvertiert danach schnell in ein Isothiozyanat, ein Nitril oder ein Thiozyanat – dies sind die aktiven Abwehrsubstanzen der Pflanze, welche für den scharfen Geschmack verantwortlich sind. Ausgehend von den besonders scharf schmeckenden Abbauprodukten des Senf werden die Glukosinolate allgemein auch als „Senfölglycoside“ bezeichnet. Um Schaden von der Pflanze selbst abzuwenden, werden die Myrosinase und die Glukosinolate in separaten Zellkompartimenten gespeichert. Sie kommen nur zusammen, wenn die Zelle verletzt wird, z.B. durch schneiden, beißen oder kauen [34]. D.h., es existiert bereits eine partielle Konvertierung von Glukosinolat, bevor die Produkte den Magen erreichen. Myrosinase kommt nicht nur in der Pflanzenzelle, sondern auch in der Darmflora vor und trägt daher zur Hydrolyse von Glukosinolat bei, welches ungespalten das gastrointestinale System erreicht.

Die freigesetzten Senfölglycoside wirken in hoher Dosis auch toxisch für Mensch und Tier. Sie konkurrieren mit Jod, welches zur Synthese von Schilddrüsenhormonen benötigt wird und können dadurch eine Schilddrüsenhypertrophie induzieren. Bisher konnte beim Menschen aber eine Strumabildung aufgrund des Verzehrs von Kohlgewächsen nicht nachgewiesen werden. Nach Jacobey müssten zur Auslösung eines „Kohlkropfes“ neben einer unzureichenden Jodversorgung über

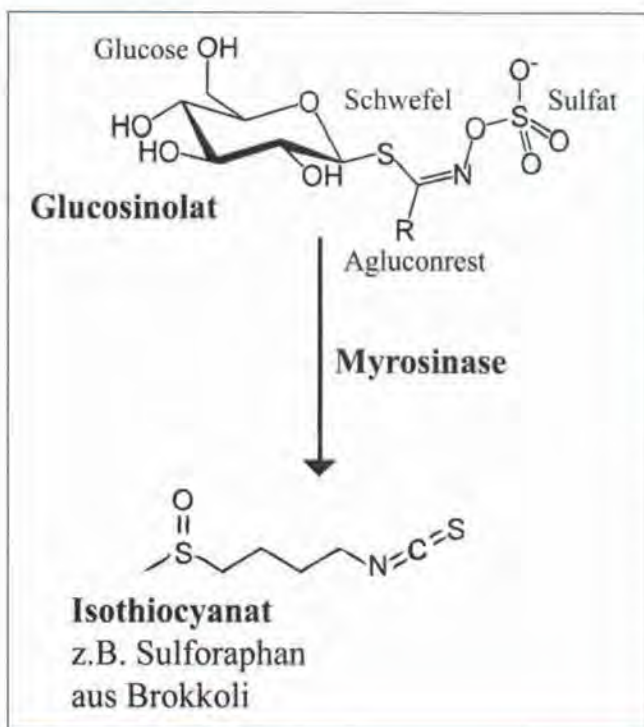


Abb. 2: Glucosinolate und Myrosinase werden in getrennten Kompartimenten der Pflanzenzelle aufbewahrt. Durch das Aufbrechen der Zelle, z.B. durch Kauen, Schneiden oder Kochen, werden Glucosinolate und Myrosinase frei gesetzt. Myrosinase bewirkt eine hydrolytische Spaltung des Glucosinolats. Es entstehen dabei die therapeutisch wirksamen Abbau-stoffe, darunter Isothiocyanate wie das Sulforaphan des Brokkolis.

mehrere Monate täglich mindestens 400g Weißkohl, 2kg Chinakohl oder 2,8kg Rettich verzehrt werden [19].

Antikarzinogene Wirkungen der Kreuzblütlerstoffe in Mensch und Tier

In subtoxischen Dosen wurde für Abbauprodukte der Glucosinolate in zahlreichen tierexperimentellen Studien eine antikarzinogene Wirkung nachgewiesen. Dabei konnte die Karzinogenese sowohl im frühen als auch in einem späteren Stadium gehemmt werden. Dies wurde in einer Reihe von malignen Geweben in Nagetieren aus Leber, Lunge [6], Darm [4], Brustdrüse [8, 48], Prostata [39], Pankreas [22, 24, 32] und anderen gezeigt. Ebenso unterstützen zahlreiche epidemiologische Studien am Menschen die oben erwähnten Ergebnisse aus Versuchstieren. Sie zeigen einen Zusammenhang zwischen dem Konsum von Kreuzblütlern und einem geringeren Risiko für verschiedene Krebsarten an, darunter Lungenkrebs [28, 41, 45, 50], Brustkrebs [1, 13], kolorektales Karzinom [27, 36] und Prostatakrebs [5, 16, 20]. Eine epidemiologische Studie aus Kanada an 1338 Männern mit Prostatakrebs offenbart einen signifikanten Zusammen-

hang zwischen einem häufigen Verzehr von Brokkoli und Blumenkohl (1 × wöchentlich und mehr) und einem geringeren Risiko der Metastasierung. Häufiger Genuss von Spinat hatte ähnlich gute Effekte, wenngleich weniger signifikant [23]. In dieser Studie war Kohl sogar wirksamer als Tomaten. Dies ist bezeichnend, da das Lycopren aus Tomaten wiederholt als besonders effektiv gegen Prostatakrebs angepriesen wurde.

Hemmung von Helicobacter pylori und Magenkrebs durch Glucosinolate

Ebenso wurde eine antikarzinogene Wirkung von Glucosinolaten und des Abbauprodukts Sulforaphan – ein Isothiocyanat, welches besonders reichhaltig in Brokkoli enthalten ist – gegen Magenkrebs gefunden. Dieser Effekt wurde auf die Hemmung von Helicobacter pylori zurückgeführt und war sowohl bei extrazellulären, intrazellulären und Antibiotika resistenten Stämmen zu finden [10]. Experimentelle Studien in Versuchstieren werden durch Ergebnisse an Patienten unterstützt. Eine Studie an 48 Patienten zeigt eine deutliche Reduktion einer Helicobacter-pylori-Infektion nach Behandlung mit Brokkoli-Spro-

sen [47]. Die Patienten wurden zufällig in zwei Gruppen eingeordnet, wovon die Testgruppe Brokkoli-Sprossen (70g/Tag, entspricht ca. 420µmol Glucosinolat) und die Placebogruppe die gleiche Menge Alfalfa-Sprossen ohne Glucosinolat erhielt. Acht Wochen nach täglicher Einnahme zeigte es sich, dass die Gruppe mit Brokkoli-Sprossen, aber nicht die mit Alfalfa-Sprossen, weniger Marker für Helicobacter pylori im Atem- und Stuhltest aufwies. Gleichzeitig wurde ein Rückgang der Magenschleimhautentzündung festgestellt, was aus der Menge des im Serum nachweisbaren Pepsinogen I und II geschlossen wurde [47]. Die Werte stiegen nach Absetzen der Brokkoli-Kost allerdings wieder auf die Originalwerte vor der Studie an, was darauf hinweist, dass die getestete Menge an Brokkoli-Sprossen nicht zu einer dauerhaften Eradikation von Helicobacter pylori führt.

Mechanismen der anti-karzinogenen Wirkung des Isothiocyanats Sulforaphan

Bestimmte Glucosinolate sind in der gesamten Gemüsesfamilie der Kreuzblütler gleich stark vertreten, während manche Mitglieder dieser Familie einen extrem hohen Gehalt eines bestimmten Typs von Glucosinolaten und dem zugehörigen Isothiocyanat aufweisen. Da jedes Isothiocyanat aus dem Abbau eines spezifischen Glucosinolats entsteht, hängt die Art der Isothiocyanate, die mit bestimmten Gemüsesorten verbunden sind, von der Art der in diesen Gemüsesorten enthaltenen Glucosinolate ab [3]. Dies ist wichtig, weil bestimmte Isothiocyanate stärkere tumorhemmende Eigenschaften als andere besitzen. Besonders interessant für die Tumorthherapie ist das Sulforaphan, welches aus Glucoraphanin entsteht, einem Glucosinolat, das besonders reichhaltig in Brokkoli vorkommt.

Mechanismen der antikarzinogenen Wirkung von Sulforaphan sind breitgefächert und involvieren beispielsweise die direkte Entgiftung von Karzinogenen. Es wurde gezeigt, dass Sulforaphan die Phase-1-Enzyme des Cytochrom-P450-Systems hemmen und dadurch eine Aktivie-

zung von Karzinogenen verhindern kann [42]. Dadurch beugt Sulforaphan der Bildung von Karzinogen-induzierten DNA-Adukten vor, die durch heterozyklische Amine ausgelöst werden [38]. Letztere entstehen beim Grillen oder Braten von Fleisch und Fisch. Ein anderer wichtiger Prozess bei der Sulforaphan-induzierten Chemoprotektion ist die Aktivierung von Phase-2-Enzymen durch den Nrf2-Transkriptionsfaktor, wodurch reaktive oxidierende Substanzen (ROS) eliminiert werden [21]. Obwohl Sulforaphan nicht direkt als Antioxidanz wirkt, gibt es reichlich Hinweise auf eine indirekte Erhöhung der antioxidativen zellulären Aktivität durch Sulforaphan [49].

Neben seiner Entgiftungsfunktion übt Sulforaphan einen zytostatischen Effekt auf die Tumorzellen selbst aus, indem es den programmierten Zelltod in Gang setzt. Der erste Hinweis auf die Induktion von Apoptose durch Sulforaphan kam von Untersuchungen in humanen Kolonkarzinomzellen, die mit Sulforaphan in Dosen zwischen 15 und 50 μM behandelt wurden [14]. Eine Elimination von Tumorzellen durch Sulforaphan-induzierte Apoptose wurde seither an vielen weiteren Tumorentitäten bestätigt, darunter Prostata, Pankreas, Gehirn und Brust [21, 22]. Bei den diversen Studien wurde auch gezeigt, dass die Hemmung von Apoptose mit einem Sulforaphan-vermittelten Zellzyklusarrest einhergeht, der wiederum das Wachstum der Tumorzellen einschränkt [21].

Sulforaphan hat nicht nur einen direkten Effekt auf einzelne Tumorzellen, sondern kann das Wachstum ganzer Tumore durch seinen antiangiogenen Effekt beeinflussen. Die Wirkungsweise von Sulforaphan hierbei umfasst die Inhibition von Angiogenese-aktivierenden Transkriptionsfaktoren wie HIF-1 α und c-Myc, Hemmung der Basalmembranintegrität durch verminderte Produktion der Matrixmetalloproteinasen-2 und eine Reduktion der Proliferation von Endothelzellen [3, 21].

Des Weiteren weisen experimentelle Daten auf eine Elimination von Tumorstammzellen des Pankreaskarzinoms durch Sulforaphan hin. Dies ist bemerkenswert, da diese hoch resistenten Tu-

morzellen kaum auf konventionelle oder neuartige Tumorthérapien ansprechen. Normalerweise sind diese Tumorstammzellen in einem nur sehr geringen Prozentsatz von bis zu 3% nachweisbar. Im Pankreaskarzinom wurden jedoch 10% und mehr gefunden [22], was in einem direkten Zusammenhang mit der Aggressivität dieses Tumors steht, der schon früh metastasiert und die Patienten trotz moderner Therapieverfahren eine nur sehr geringe Überlebenszeit haben. Wie Versuche in Tieren zeigen, konnte Sulforaphan humane Pankreaskarzinom-Transplantate auf Mäusen empfänglich für eine Tumorthérapie machen, ohne dass Sulforaphan dabei Nebenwirkungen in den Tieren auslöste [18]. Wichtig bei diesen Ergebnissen ist der Befund, dass Sulforaphan die Tumorstammzellen durch Hemmung des NF- κB -Signalwegs angreifen konnte, der an der ausgeprägten Therapieresistenz des Pankreaskarzinoms beteiligt ist.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist das entzündungshemmende Potential von Sulforaphan, welches an dem altbekannten Zusammenhang zwischen chronischer Entzündung und Karzinogenese angreift. Bekannte Interaktionen von Sulforaphan mit dem Immunsystem sind eine Verminderung der iNOS und Cox-2-Expression, sowie der Sekretion von TNF- α in kultivierten Makrophagen [17]. Wie bereits erwähnt, hemmt Sulforaphan den Transkriptionsfaktor NF- κB [17, 22], der ein Hauptschalter bei Entzündungsreaktionen und der Induktion von Apoptoseresistenzen ist.

Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass die antikanzerogenen Wirkungen von Sulforaphan breitgefächert sind und Entgiftungsreaktionen von Karzinogenen, direkte zytostatische Wirkungen auf Tumorzellen und eine Hemmung von Tumorangiogenese und Entzündungen mit einschließen.

Wirksame Konzentrationen und Haltbarkeit von Glukosinolaten und Sulforaphan

Die tägliche Gesamtaufnahme an Glukosinolaten in den alten Bundesländern wird auf 43mg/Person geschätzt; sie stammt aus dem Verzehr von 32g Gemüse aus

der Familie der Kreuzblütler pro Person und Tag [25]. Etwa zwei Drittel davon werden mit Weißkohl zugeführt. Die beim Kauen entstehenden Thiozyanate werden im Darm leicht resorbiert; zwei Stunden nach der Nahrungsaufnahme liegt im Blut die höchste Thiozyanatkonzentration vor [30]. Das Erhitzen der Gemüse verringert den Glukosinolatgehalt durchschnittlich um 35-60% [9, 40]. Neuere Untersuchungen gehen beim Weißkohl jedoch von einem Glukosinolatverlust nach 10 min Kochen von mehr als 50% aus [35]. Die Verluste gehen auf enzymatischen Abbau der Glukosinolate sowie auf deren Auslaugung in die Kochflüssigkeit zurück [29]. Wichtig zu wissen ist, dass sich diese Verluste durch die Zubereitung von Soße aus der Kochflüssigkeit zum Teil wieder ausgleichen lassen.

Sulforaphan wurde zum ersten Mal 1959 aus der Pfeilkresse isoliert, in der es in sehr großen Mengen vorhanden ist [48]. Heute weiß man allerdings, dass Brokkoli die bei weitem beste Quelle von Sulforaphan darstellt; eine Portion kann je nach Jahreszeit, Sorte und Frische bis zu 60mg enthalten. Interessant ist, dass Brokkoli-Sprossen, die gelegentlich frisch in Naturkostläden angeboten werden, einen bis zu einem hundertfach höheren Gehalt an Sulforaphan aufweisen können als reifer Brokkoli [11]. D.h., ein Teelöffel Brokkoli-Sprossen kann soviel Sulforaphan wie ein ausgewachsener Brokkoli-Kopf enthalten. Sulforaphan-Konzentrationen, die das Wachstum von humanen Pankreaskarzinomen auf Mäusen hemmen, Apoptose induzieren und Angiogenese hemmen konnten, betragen eine tägliche Dosis von 4,4mg/kg. Auf einen 70kg schweren Menschen hochgerechnet ergibt sich daraus eine tägliche Menge von 308mg Sulforaphan. Dieses Quantum ist kaum über den Verzehr von Brokkoli alleine zu bewerkstelligen, da mehrere Köpfe Brokkoli pro Tag, idealerweise in roher Form verspeist werden müssten. Ein Standard-Brokkolikopf aus dem Supermarkt von 500g enthält etwa 55mg Sulforaphan, speziell gezüchteter HG-Brokkoli mit einem hohen Sulforaphan-Gehalt kann bis zu 200mg Sulforaphan/500g enthalten [8, 15, 44]. Einfacher ist daher die Einnahme

von Sulforaphan durch Brokkoli-Sprossen, die etwa 20- bis 100-mal soviel Sulforaphan wie ausgewachsener Brokkoli enthalten [11]. Alternativ stehen Nahrungsergänzungsmittel aus gefriergetrocknetem Brassica-Schrot zur Verfügung, welcher durch spezielle Kreuzung und Vorbehandlung der Pflanzen einen besonders hohen Sulforaphangehalt aufweist.

Zusammenfassung

Seit langem kennt man die chemopräventiven und antikarzinogenen Eigenschaften

der Glukosinolate der Kreuzblütlergewächse. Insbesondere das Sulforaphan des Brokkoli scheint in dieser Hinsicht besonders effektiv zu sein. Zahlreiche tierexperimentelle und epidemiologische Studien belegen die Wirksamkeit und Wissenschaftler haben zugrunde liegende Mechanismen identifiziert.

Abschließend sei hier bemerkt, dass unser Artikel nicht zu dem Schluss verleiten sollte, dass eine hohe Zufuhr bestimmter Lebensmittel oder womöglich isolierter Substanzen daraus vor Tumoren schützen oder Krebserkrankungen heilen könnte.

Die aktuelle Datenlage lässt lediglich den Schluss zu, dass der häufige Verzehr von Lebensmitteln aus der Familie der Kreuzblütler zu einer Risikominderung und einem verlangsamten Wachstum und Metastasierung von Tumoren bei bestimmten Personen führen kann. Sulforaphan aus Brokkoli verdient eine besondere Aufmerksamkeit im Rahmen einer Krebsvorbeugung durch bewusste Ernährung oder den Einsatz von Nahrungsergänzungsmitteln in der Krebstherapie.

Literatur

- [1] Ambrosone CB, McCann SE, Freudenheim JL et al. Breast cancer risk in premenopausal women is inversely associated with consumption of broccoli, a source of isothiocyanates, but is not modified by GST genotype. *J Nutr* 2004; 134: 1134-1138
- [2] Beliveau R; Gingras D. Krebszellen mögen keine Himbeeren. *Nahrungsmittel gegen Krebs*. 10. Aufl. München: Kösel; 2008
- [3] Bertl E, Bartsch H, Gerhauser C. Inhibition of angiogenesis and endothelial cell functions are novel sulforaphane-mediated mechanisms in chemoprevention. *Molecular Cancer Therapeutics* 2006; 5: 575-585
- [4] Chung FL, Conaway CC, Rao CV, Reddy BS. Chemoprevention of colonic aberrant crypt foci in Fischer rats by sulforaphane and phenethyl isothiocyanate. *Carcinogenesis* 2000; 21: 2287-2291
- [5] Cohen JH, Kristal AR, Stanford JL. Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *J National Cancer Inst* 2000; 92: 61-68.
- [6] Conaway CC, Wang CX, Pittman B et al. Phenethyl isothiocyanate and sulforaphane and their N-acetylcysteine conjugates inhibit malignant progression of lung adenomas induced by tobacco carcinogens in A/J mice. *Cancer Res* 2005; 65: 8548-8557
- [7] Cordell GA. Anticancer agents from plants. In: Reinhold L, Harborne JB, Swain T, eds. *Progress in Phytochemistry*. Oxford; 1978: 273-316.
- [8] Cornblatt BS, Ye L, Dinkova-Kostova AT et al. Preclinical and clinical evaluation of sulforaphane for chemoprevention in the breast. *Carcinogenesis* 2007; 28: 1485-1490
- [9] De Vos R, Blijleven WGH. The effect of processing conditions on glucosinolates in cruciferous vegetables. *Z Lebensm Unters Forsch* 1988; 187: 525-529
- [10] Fahey JW, Haristoy X, Dolan PM et al. Sulforaphane inhibits extracellular, intracellular, and antibiotic-resistant strains of *Helicobacter pylori* and prevents benzo[a]pyrene-induced stomach tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002; 99: 7610-7615
- [11] Fahey JW, Zhang Y, Talalay P. Broccoli sprouts: an exceptionally rich source of inducers of enzymes that protect against chemical carcinogens. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997; 94: 10367-10372
- [12] Fenwick GR, Heaney RK, Mullin WJ. Glucosinolates and their breakdown products in food and food plants. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1983; 18: 123-148
- [13] Fowke JH, Chung FL, Jin F et al. Urinary isothiocyanate levels, brassica, and human breast cancer. *Cancer Res* 2003; 63: 3980-3986
- [14] Gamet-Payraastre L, Li P, Lumeau S et al. Sulforaphane, a naturally occurring isothiocyanate, induces cell cycle arrest and apoptosis in HT29 human colon cancer cells. *Cancer Res* 2000; 60: 1426-1433
- [15] Gasper AV, Traka M, Bacon JR et al. Consuming broccoli does not induce genes associated with xenobiotic metabolism and cell cycle control in human gastric mucosa. *J Nutr* 2007; 137: 1718-1724
- [16] Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of cruciferous vegetables and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 1403-1409
- [17] Heiss E, Herhaus C, Klimo K, Bartsch H, Gerhauser C. Nuclear factor kappa B is a molecular target for sulforaphane-mediated anti-inflammatory mechanisms. *J Biol Chem* 2001; 276: 32008-32015
- [18] Jacobey H, Habegger R, Fritz D. Gemüse als Arzneipflanze. Sekundäre Pflanzenstoffe in Gemüse mit Bedeutung für die menschliche Gesundheit. 1. Mitteilung; Gemüse aus der Familie der Liliaceae. *Ernährungs Umschau* 1988; 35: 212-215
- [19] Jacobey H, Habegger R, Fritz D. Gemüse als Arzneipflanze. Sekundäre Pflanzenstoffe in Gemüse und mit Bedeutung für die menschliche Gesundheit. 2. Mitteilung; Gemüse aus der Familie der Brassicaceae und der Familie der Apiaceae. *Ernährungs Umschau* 1988; 35: 320-322
- [20] Joseph MA, Moysich KB, Freudenheim JL et al. Cruciferous vegetables, genetic polymorphisms in glutathione S-transferases M1 and T1, and prostate cancer risk. *Nutr Cancer* 2004; 50: 206-213
- [21] Juge N, Mithen RF, Traka M. Molecular basis for chemoprevention by sulforaphane: a comprehensive review. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64: 1105-1127
- [22] Kallifatidis G, Rausch V, Baumann B et al. Sulforaphane targets pancreatic tumour-initiating cells by NF-kappaB-induced antiapoptotic signaling. *Gut* 2009; 58: 949-963
- [23] Kirsh VA, Peters U, Mayne ST et al. Prospective study of fruit and vegetable intake and risk of prostate cancer. *J National Cancer Inst* 2007; 99: 1200-1209
- [24] Kuroiwa Y, Nishikawa A, Kitamura Y et al. Protective effects of benzyl isothiocyanate and sulforaphane but not resveratrol against initiation of pancreatic carcinogenesis in hamsters. *Cancer Lett* 2006; 241: 275-280
- [25] Lange R, Baumgrass R, Diedrich M, Henschel K-P, Kujawa M. Glucosinolate in der Ernährung - Pro und Contra einer Naturstoffklasse.

Teil II: Abbau und Stoffwechsel. Ernährungs Umschau 1992; 39: 292-296

- [26] Leopold CA, Ardrey R. Toxic substances in plants and the food habits of early man. *Science* 1972; 176: 512-514
- [27] Lin HJ, Probst-Hensch NM, Louie AD et al. Glutathione transferase null genotype, broccoli, and lower prevalence of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 647-652
- [28] London SJ, Yuan JM, Chung FL et al. Isothiocyanates, glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms, and lung-cancer risk: a prospective study of men in Shanghai, China. *Lancet* 2000; 356: 724-729
- [29] Nugon-Baudon L, Rabot S. Glucosinolates and glucosinolate derivatives: Implications for protection against chemical carcinogenesis. *Nutr Res Rev* 1994; 7: 205-231
- [30] Olea F, Parras P. Determination of serum levels of dietary thiocyanate. *J Anal Toxicol* 1992; 16: 258-260
- [31] Orzechowski R. A review of cardiovascular anatomy and physiology. *Am J Pharm Sci Support Public Health* 1972; 144: 54-64
- [32] Pham NA, Jacobberger JW, Schimmer AD et al. The dietary isothiocyanate sulforaphane targets pathways of apoptosis, cell cycle arrest, and oxidative stress in human pancreatic cancer cells and inhibits tumor growth in severe combined immunodeficient mice. *Molecular Cancer Therapeutics* 2004; 3: 1239-1248
- [33] Pelt JM: Pflanzenmedizin: Heilkraft aus der Natur. Düsseldorf: Econ; 1983
- [34] Ratzka A, Vogel H, Kliebenstein DJ et al. Disarming the mustard oil bomb. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002; 99: 11223-11228
- [35] Rosa EAS, Heaney RK. The effect of cooking and processing on the glucosinolate content: studies on four varieties of portuguese cabbage and hybrid white cabbage. *J Sci Food Agric* 1993; 62: 259-265
- [36] Seow A, Yuan JM, Sun CL et al. Dietary isothiocyanates, glutathione S-transferase polymorphisms and colorectal cancer risk in the Singapore Chinese Health Study. *Carcinogenesis* 2002; 23: 2055-2061
- [37] Shankar S, Singh G, Srivastava RK. Chemoprevention by resveratrol: molecular mechanisms and thera-

Summary

The traditional knowledge of naturopathy currently experiences a renaissance due to new knowledge of nutritional science and medical research. Today it can be explained why certain foods have therapeutic effects and why the consumption of fruits and vegetables may lead to a reduced frequency of certain cancer entities. Secondary plant products and especially glucosinolates from vegetables of the cruciferous plant family are supposed to have anticarcinogenic potential. The present article gives an overview about secondary plant products in general and focuses to mechanisms of anticarcinogenic effects of cruciferous plants, particular the brassica family and their famous member broccoli.

Keywords

Secondary plant products, Brassica, broccoli, glucosinolate, sulforaphane

- peutic potential. *Front Biosci* 2007; 12: 4839-4854
- [38] Shishu, Singla AK, Kaur IP. Inhibition of mutagenicity of food-derived heterocyclic amines by sulphoraphane-an isothiocyanate isolated from radish. *Planta medica* 2003; 69: 184-186
- [39] Singh AV, Xiao D, Lew KL, Dhir R, Singh SV. Sulforaphane induces caspase-mediated apoptosis in cultured PC-3 human prostate cancer cells and retards growth of PC-3 xenografts in vivo. *Carcinogenesis* 2004; 25: 83-90
- [40] Sones K, Heaney RK, Fenwick GR. An estimate of the mean daily intake of glucosinolates from cruciferous vegetables in the UK. *J Sci Food Agric* 1984; 35: 712-720
- [41] Spitz MR, Duphorne CM, Detry MA et al. Dietary intake of isothiocyanates: evidence of a joint effect with glutathione S-transferase polymorphisms in lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 1017-1020
- [42] Stan SD, Kar S, Stoner GD, Singh SV. Bioactive food components and cancer risk reduction. *J Cell Biochem* 2008; 104: 339-356
- [43] Teuscher E. Sekundärstoffe - Favoriten bei der Suche nach neuen Arzneistoffen? *Dtsch Apoth-Ztg* 1990; 130: 1627-1633
- [44] Traka M, Gasper AV, Melchini A, et al. Broccoli consumption interacts with GSTM1 to perturb oncogenic signalling pathways in the prostate. *PLoS ONE*. 2008; 3:e2568.
- [45] Wang LI, Giovannucci EL, Hunter D, et al.: Dietary intake of Cruciferous vegetables, Glutathione S-transferase (GST) polymorphisms and lung cancer risk in a Caucasian population. *Cancer Causes Control*. 2004; 15: 977-985.
- [46] Watzl B, Leitzmann C: Bioaktive Substanzen in Lebensmitteln. 3. Aufl. Stuttgart: Hippokrates; 2005.
- [47] Yanaka A, Fahey JW, Fukumoto A, et al.: Dietary sulforaphane-rich broccoli sprouts reduce colonization and attenuate gastritis in Helicobacter pylori-infected mice and humans. *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa)* 2009; 2: 353-360.
- [48] Zhang Y, Kensler TW, Cho CG, Posner GH, Talalay P: Anticarcinogenic activities of sulforaphane and structurally related synthetic norbornyl isothiocyanates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994; 91: 3147-3150.
- [49] Zhang Y, Li J, Tang L: Cancer-preventive isothiocyanates: dichotomous modulators of oxidative stress. *Free radical biology & medicine* 2005; 38: 70-77.
- [50] Zhao B, Seow A, Lee E, et al.: Dietary isothiocyanates, glutathione S-transferase -M1, -T1 polymorphisms and lung cancer risk among Chinese women in Singapore. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001; 10: 1063-1067.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. rer. nat. Ingrid Herr
Experimentelle Chirurgie
Chirurgische Universitätsklinik
Im Neuenheimer Feld 365
69120 Heidelberg