

01.06.2014 **Fachübergreifend**

Die Kreuzblütler auf dem Kreuzzug gegen Krebs

I. Herr



Marcus Porcius Cato Censorius, auch Cato der Ältere genannt (234 – 149 v. Chr.), ein römischer Geschichtsschreiber, schrieb: „*Der schwarze Krebs, er stinkt und sondert fauligen Brand ab, der weiße ist eitrig, aber fistelartig und eitert unter dem Fleisch. Auf die Wunden dieser Art reibe man den Kohl; er wird sie heilen*“. Diese Therapieempfehlungen der Antike sind heute noch aktuell und gehen auf die heilsame Wirkung der Senföle zurück. Senföle werden von der Pflanzenfamilie der Kreuzblütler gebildet, zu der sämtliche Kohlsorten, aber auch Rettich, Meerrettich, Kresse, Rucola und Senf gehören.

Senföle dienen der Pflanze zur Abwehr von Fraßfeinden, Pilzen, Bakterien und Viren. Mittlerweile belegen zahlreiche Tierexperimente und epidemiologische Studien die therapeutische Wirksamkeit der Senföle. Besonders gut untersucht ist das Senföl Sulforaphan aus Brokkoli, das nun in ersten Pilotstudien getestet wird. Der hier vorliegende Artikel fasst botanische Hintergründe, molekulare Wirkmechanismen, Beispiele aus der Naturheilkunde und Ernährungsaspekte zusammen.

Einleitung

Seit der Antike wird Kohl als Naturheilmittel gegen Bakterien, Pilze, Entzündungen und Krebs verwendet [1, 2]. Während des Zweiten Weltkrieges legten Ärzte Sauerkraut oder zerstoßene Kohlblätter direkt auf Abszesse, eiternde Wunden oder Frostbeulen, weil Medikamente Mangelware waren. Kohlauflagen wirkten schmerzlindernd und entzündungshemmend und werden daher auch heute noch bei rheumatischen Beschwerden, Gicht, Gelenkentzündung, aber auch bei Rückenschmerzen und Hexenschuss angewendet. Eine Kohlmahlzeit, Radieschen, Rettich oder Sauerkrautsaft lindern Sodbrennen, Magenschleimhautentzündung, Zwölffingerdarm- und Magengeschwüre, senken hohen Blutdruck, und vermindern Übergewicht, Diabetes und Entzündungen [3]. Gartenkresse soll den Blutzuckerspiegel senken und Senf wirkt verdauungsanregend und fördert in Form eines Senfpflasters die Durchblutung.

Brokkoli, Blumenkohl und alle weiteren Kohlsorten, sowie Rettich, Meerrettich, Radieschen, Kresse, Rucola und Senf sind Kreuzblütler, deren wirksame Substanzen weitestgehend isoliert sind. Über 150 verschiedene Senfölglykoside sind bekannt, die in unterschiedlichen Mengen bei den zahlreichen Vertretern der Kreuzblütler vorkommen. Senföle machen den scharfen Geschmack von Rettich, Meerrettich und Senf oder den teilweise bitteren Geschmack verschiedener Kohlsorten aus. Der typische Geschmack entsteht, wenn die Vorläuferkomponenten der Senföle, die

sogenannten Glukosinolate, mit dem Enzym Myrosinase in Kontakt kommen. Diese werden räumlich getrennt in der Pflanzenzelle gespeichert. Erst wenn die Pflanzenzelle verletzt wird, z. B. durch Beißen, Kauen, Zerschneiden oder Lebensmittelverarbeitung, kommen die zwei Komponenten zusammen und das Senföl entsteht. Viele pflanzenfressende Tiere, aber auch Viren, Bakterien und Pilze erleiden durch eine Kohlmahlzeit eine Vergiftung oder sterben daran. Für den Menschen dagegen stellt diese Pflanzenfamilie in haushaltsüblichen Mengen genossen keine Gefahr dar, sondern besitzt eine gesundheitsfördernde Wirkung. Experimentelle Studien belegen beispielsweise die infekthemmenden Eigenschaften von Meerrettich, Kapuziner- und Brunnenkresse, welche auch Viren, Pilze und Bakterien angreifen [4-7]. Diese experimentellen Daten waren die Grundlage zur Herstellung von Phytotherapeutika aus Kapuzinerkresse und/oder Meerrettich (z. B. Angocin® Anti-Infekt N, Cressana®, Kapuzinerkresse Tabletten, Meerrettich-Saft). Diese werden zur Infektabwehr und Behandlung von akuten entzündlichen Erkrankungen der Bronchien, Nebenhöhlen und ableitenden Harnwege empfohlen. Es darf sogar auf eine krebsvorbeugende Wirkung der Phenylethyl-Senföle von Meerrettich und Brunnenkresse spekuliert werden, obwohl eine antikarzinogene Wirkung bislang nur im Mausmodell bewiesen ist [8].

Epidemiologische Studien und Kreuzblütler

In der Tat weisen Ergebnisse zahlreicher epidemiologischer Studien darauf hin, dass Gemüse der Kreuzblütler ein hohes Präventionspotential besitzt [9, 10]. In 87 Studien, bei denen man Ernährungsgewohnheiten großer Bevölkerungspopulationen mit dem Krebsrisiko verglichen hat, zeigt die Mehrheit von 67 % ein verringertes Risiko für viele Tumorarten nach häufigem Verzehr von Gemüse der Kreuzblütlerfamilie. Die entsprechenden Prozentzahlen für Kohl, Blumenkohl, Brokkoli und Rosenkohl waren 70, 67, 56 und 29%. Die Assoziationen waren am konsistentesten für maligne Tumoren der Lunge, des Magens, Darms und Rektums und am wenigsten konsistent für Prostata, Endometrium und Ovar [9, 10]. Desweiteren fand eine systematische Literaturübersicht des WCRF/AICR eine Tendenz für einen häufigen Verzehr von Kohl und einem geringeren Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken [11]. Darüber hinaus zeigen zwei gut kontrollierte Studien bei Patienten mit einem Prostatakarzinom eine Hemmung der Metastasierung durch den Verzehr von drei Mahlzeiten Blumenkohl oder Brokkoli wöchentlich, wobei fünf Portionen/Woche stärker wirkten [12, 13]. Interessanterweise besteht eine individuelle Variation in der Bioverfügbarkeit von Senfölen, welche auf genetisch bedingte unterschiedliche Aktivitäten der Glutathion S-Transferase-Enzyme zurückgeführt wird. Bei Individuen mit weniger Enzymaktivität werden die Senföle schlechter an Glutathion gebunden und daher langsamer ausgeschieden, was zu einer längeren Bioverfügbarkeit und einem größeren therapeutischen Potential führt [14, 15].

Brokkoli und das Senföl Sulforaphan

Die Onkologie kennt Brokkoli als Geheimtipp seit 1985 – mit steigender Tendenz bis heute. Ausschlaggebend war die Darmkrebserkrankung des ehemaligen US-Präsidenten Ronald Reagan und die von seinen Leibärzten verordnete Brokkoli-Kur. Immerhin überlebte er damit die Diagnose 19 Jahre. Man führt dies auf die Wirkung des Isothiozyanats Sulforaphan zurück, das in Brokkoli aus der inaktiven Vorläufersubstanz Glucoraphanin gebildet wird. In experimentellen Studien konnten 4,4 mg/kg/Tag Sulforaphan das Wachstum humaner Pankreaskarzinom-Xenografts auf Mäusen hemmen [16]. Nach Normalisierung basierend auf der Körper-Oberflächen-Methode entspricht dies einer Menge von 0,36 mg/kg/Tag beim Mensch [17]. Patienten fragen sich nun, wie viel Kreuzblütler-Gemüse denn verzehrt werden sollte, um eine solche Konzentration zu erreichen. Die Beantwortung ist schwierig, weil die Konzentration von Glucoraphanin zwischen verschiedenen Kohlgemüsen und selbst zwischen der gleichen Sorte stark variiert [18]. Daneben spielt die Zubereitungsform eine entscheidende Rolle. Blanchieren und Kochen zerstört die Myrosinase im Gemüse. Wenn aber dieses Aktivierungsenzym aus dem Gemüse nicht mehr zur Verfügung steht, hängt die Umwandlung von Glucoraphanin zum aktiven Sulforaphan von der Thioglukosidase-Aktivität der Darmflora ab. Diese ist jedoch durch westliche Ernährungsformen (zuviel Fett, Industriezucker, Weißmehlprodukte, Fleisch und Wurst),

entzündliche Darmerkrankungen, Antibiotika und Chemotherapie bei vielen Menschen mehr oder weniger stark angegriffen [19, 20]. Bei einer ungünstigen Darmflora kann der Körper Sulforaphan nicht mehr bioverfügbar machen. Ein Trick ist daher, gleichzeitig zu gekochtem Kohl auch immer einen frischen, ungekochten Myrosinase-Lieferanten zu verzehren, also beispielsweise Radieschen, Rettich, Kresse oder auch Rucolasalat mit einem Senf-/Rapsöldressing. Die frischen Kreuzblütler sollten gut gekaut werden, damit die Senfölglykoside und Myrosinase aus der Pflanzenzelle freigesetzt werden, miteinander reagieren und die aktiven Senföle bilden. Ein weiterer Trick zum Erhalt des Glukoraphanins beim Erhitzen von Brokkoli ist, die Röschen und Stiele vor dem Kochen möglichst klein zu schneiden, um dadurch die Garzeit auf 5 Minuten zu verkürzen [21]. Mikrowellen dagegen zerstören relativ schnell Sulforaphan und seinen Vorläufer [22]. Beim Kochen oder Dämpfen sollte die Menge des Kochwassers reduziert werden, da die wasserlöslichen Glukosinolate ausgeschwemmt werden. Um nicht das Kind mit dem Bade auszuschütten, sollte das Kochwasser als Grundlage für Saucen oder Suppen verwendet werden.

Wirkmechanismus von Sulforaphan

Von allen bisher bekannten Senfölen ist das Sulforaphan hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit am besten untersucht. Die Konzentration von Sulforaphan ist in gekeimten Sprossen aus Brokkolisamen besonders hoch, wohl um den empfindlichen Keimling optimal vor Fraßfeinden und Mikroorganismen zu schützen [23, 24]. Sulforaphan besitzt anti-mikrobielle Wirkung [25] und hat anti-oxidative Eigenschaften, weil es den Gluthathion-Spiegel erhöht [26]. Dadurch trägt Sulforaphan zur Entgiftung bei und verhindert die Bildung von Karzinogen-induzierten DNA-Addukten. Diese werden beispielsweise durch heterozyklische Amine gebildet, die durch hohe Temperaturen beim Grillen, Braten, Frittieren oder Backen entstehen [27]. Vielerlei experimentelle Laboruntersuchungen und Studien an Tieren zeigen eine krebsvorbeugende und therapeutische Wirkung von Sulforaphan bei verschiedenen Tumorentitäten [28]. Sulforaphan induziert den programmierten Zelltod, inhibiert die Zellteilung und reduziert die Angiogenese/Gefäßbildung [29, 30]. Außerdem verringert Sulforaphan die Aktivität des übergeordneten Entzündungsmediators NF- κ B und hemmt damit Entzündungsprozesse und die Tumorprogression [31]. Neueste experimentelle Studien weisen darauf hin, dass Sulforaphan sogar die besonders therapieresistenten Krebsstammzellen angreift [16] und dadurch diverse Chemotherapeutika wirksamer macht. Dies wurde bisher an experimentellen Modellen des Pankreas-, Mamma- und Prostatakarzinoms gezeigt [16, 32-36].

Sulforaphan-reiche Brokkolisprossen in Patientenstudien

Um Aufschluss über eine therapeutisch wirksame Dosis zu bekommen, wurden Brokkolisprossen bereits in Patientenstudien getestet. Eine dieser Studien untersuchte den täglichen Verzehr von 70 g Brokkolisprossen über acht Wochen an 48 Patienten mit *Helicobacter pylori* – 70 g Sprossen enthalten Sulforaphan in einer Menge, die etwa zwei bis drei Portionen Brokkoli täglich äquivalent ist. Vier und acht Wochen später wies die Testgruppe, nicht aber die Kontrollgruppe mit Alfalfasprossen, eine signifikant geringere Menge an Markern für *Helicobacter pylori* im Atem und Stuhl auf und die Gastritis hatte sich gebessert [37]. Nach Beendigung der Studie kehrten leider alle Marker auf die Höhe der Ursprungswerte zurück, was darauf hindeutet, dass der *Helicobacter pylori*-Befall durch die verwendete Menge an Brokkoli-Sprossen zwar unterdrückt, jedoch nicht geheilt werden konnte.

Eine im Moment laufende Pilotstudie, die an der Universität von Pittsburgh (USA) durchgeführt wird, untersucht die Wirksamkeit von Brokkolisprossen bei atypischen Nävi, einer Vorläuferläsion des malignen Melanoms (Clinical Trials.gov Identifier: NCT01568996). Die achtzehn Probanden bekommen Kapseln mit Sulforaphan aus Brokkolisprossen-Extrakt in den Konzentrationen 50 μ M (22 mg), 100 μ M (44 mg) oder 200 μ M (88 mg) für 28 Tage oral verabreicht. Der erwartete Endpunkt der Studie, zu dem die vollständigen Daten erwartet werden und ausgewertet werden können, ist März 2015.

Bei einer anderen im Moment laufenden Pilotstudie des Rosswell Park Cancer Instituts in New York (USA) wird der Effekt von Sulforaphan aus Brokkolisprossen-Extrakt auf das Wachstum des Urothelkarzinoms der Blase untersucht (NLM Identifier: NCT01108003). Nach der Resektion des Karzinoms erhalten die Patienten für 14 Tage 200 µmol (88 mg) Sulforaphan täglich. Der erwartete primäre Endpunkt der Studien, zu dem die finalen Daten gesammelt und ausgewertet werden, ist mit Juli 2014 angegeben.

Ähnliche Studien führt das OHSU Knight Cancer Institut in Portland (Oregon, USA) durch, um den Effekt von Sulforaphan aus Brokkolisprossen-Extrakt bei 20 Patienten mit einem rezidiven Prostatakarzinom zu evaluieren (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01228084). Hier wird Sulforaphan in Dosen von 200 µmol (88 mg), enthalten in vier Kapseln à 50 µmol, einmal täglich über 20 Wochen verabreicht. Diese Studie ist abgeschlossen und die vorläufigen Ergebnisse zeigen, dass der PSA-Spiegel bei fünf der 20 Patienten um 50 % oder mehr abgesunken ist, wobei bei keinem der Patienten ernste Nebenwirkungen auftraten. Eine Publikation der vollständigen Ergebnisse dieser Studie ist noch nicht verfügbar. Jedoch wecken diese ersten Patientendaten beim Prostatakarzinom große Neugierde auf eine Studie mit Brokkolisprossenkapseln als begleitende Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms, die im Dezember 2013 an der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg angelaufen ist (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01879878). Details hierzu werden im Artikel von Herrn Lozanovski und Prof. Schemmer beschrieben.

Empfehlungen zur Krebsvorbeugung und begleitenden Maßnahme bei Krebserkrankungen

Ein isoliertes Nahrungsergänzungsmittel wie Sulforaphan kann alleine nicht viel ausrichten. Wichtig scheint vielmehr eine generelle Stärkung des Immunsystems zu sein, was eine allgemein gesunde Ernährung, die Vermeidung von Übergewicht und Schadstoffen, einen angepassten Lebensstil und auch die Vermeidung von belastenden Stresssituationen mit einschließt. Die Darmflora scheint dabei eine wichtige Rolle zu spielen, wie experimentelle Daten und auch Patientenstudien der jüngsten Zeit zeigen.

Literatur

- [1] Cato, M.P., *Über den Ackerbau. Originalversion etwa 160 vor Christus. Herausgegeben, übersetzt und erläutert von Dieter Flach.* . Stuttgart 2005: Franz Steiner Verlag.
- [2] Herr, I., V. Rausch, and M.W. Büchler, *Senfölbombe der Kreuzblütler – pflanzlicher Verteidigungsmechanismus mit therapeutischer Wirkung.* Deutsche Zeitschrift für Onkologie, 2013. 45: p. 4-13.
- [3] Pechatschek, H., *Kohlblatt – Ein großes Geschenk der Natur.* 13. Auflage 2009 ed. 1987, Steyr, Österreich: Ennsthaler Verlag.
- [4] Schilcher, H., S. Kammerer, and T. Wegener, *Leitfaden Phytotherapie.* 2010, München-Jena: Urban & Fischer.
- [5] Conrad, A., et al., *In-vitro-Untersuchungen zur antibakteriellen Wirksamkeit einer Kombination aus Kapuzinerkressenkraut (*Tropaeoli majoris herb a*) und Meerrettichwurzel (*Armoraciae rusticanae radix*).* Arzneimittelforschung, 2006. 56: p. 842-849.
- [6] Stingl, W., *Influenza-Viren mit Phytotherapie bekämpfen.* Ärzte Zeitung.de, 2010. 16.10.2010.

- [7] Winter, A.G. and L. Willeke, *Untersuchungen über den Einfluss von Senfölen auf die Vermehrung des Influenza-Virus im exembryonierten Hühnerei*. Arch Mikrobiol, 1958. 31: p. 311-318.
- [8] Singh, S.V., et al., *Biomarkers of phenethyl isothiocyanate-mediated mammary cancer chemoprevention in a clinically relevant mouse model*. J Natl Cancer Inst, 2012. 104(16): p. 1228-39.
- [9] Verhoeven, D.T., et al., *Epidemiological studies on brassica vegetables and cancer risk*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1996. 5(9): p. 733-48.
- [10] Verhoeven, D.T., et al., *A review of mechanisms underlying anticarcinogenicity by brassica vegetables*. Chem Biol Interact, 1997. 103(2): p. 79-129.
- [11] Forman, D., et al., *The associations between food, nutrition and physical activity and the risk of pancreatic cancer and underlying mechanisms*, in *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. 2007, World Cancer Research Fund.
- [12] Kirsh, V.A., et al., *Prospective study of fruit and vegetable intake and risk of prostate cancer*. J Natl Cancer Inst, 2007. 99(15): p. 1200-9.
- [13] Richman, E.L., P.R. Carroll, and J.M. Chan, *Vegetable and fruit intake after diagnosis and risk of prostate cancer progression*. Int J Cancer, 2012. 131(1): p. 201-10.
- [14] Cotton, S.C., et al., *Glutathione S-transferase polymorphisms and colorectal cancer: a HuGE review*. Am J Epidemiol, 2000. 151(1): p. 7-32.
- [15] Harries, L.W., et al., *Identification of genetic polymorphisms at the glutathione S-transferase Pi locus and association with susceptibility to bladder, testicular and prostate cancer*. Carcinogenesis, 1997. 18(4): p. 641-4.
- [16] Kallifatidis, G., et al., *Sulforaphane targets pancreatic tumour-initiating cells by NF-kappaB-induced antiapoptotic signalling*. Gut, 2009. 58(7): p. 949-63.
- [17] Reagan-Shaw, S., M. Nihal, and N. Ahmad, *Dose translation from animal to human studies revisited*. FASEB J, 2008. 22(3): p. 659-61.
- [18] Sasaki, K., et al., *Quantitative profiling of glucosinolates by LC-MS analysis reveals several cultivars of cabbage and kale as promising sources of sulforaphane*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2012. 903: p. 171-6.
- [19] Devkota, S., et al., *Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in Il10^{-/-} mice*. Nature, 2012. 487(7405): p. 104-8.
- [20] Devkota, S. and P.J. Turnbaugh, *Cancer: An acidic link*. Nature, 2013. 499(7456): p. 37-8.

- [21] Ratzka, A., et al., *Disarming the mustard oil bomb*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. 99(17): p. 11223-8.
- [22] Lopez-Berenguer, C., et al., *Effects of microwave cooking conditions on bioactive compounds present in broccoli inflorescences*. J Agric Food Chem, 2007. 55(24): p. 10001-7.
- [23] Zhang, Y., et al., *A major inducer of anticarcinogenic protective enzymes from broccoli: isolation and elucidation of structure*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1992. 89(6): p. 2399-403.
- [24] Fahey, J.W., Y. Zhang, and P. Talalay, *Broccoli sprouts: an exceptionally rich source of inducers of enzymes that protect against chemical carcinogens*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. 94(19): p. 10367-72.
- [25] Prochazka, Z. and I. Komersova, *Isolation of sulforaphane from Cardaria draba and its antimicrobial effect*. Ceskoslovenska Farmacie, 1959. 8: p. 373-376.
- [26] Fahey, J.W. and P. Talalay, *Antioxidant functions of sulforaphane: a potent inducer of Phase II detoxication enzymes*. Food Chem Toxicol, 1999. 37(9-10): p. 973-9.
- [27] Shishu, A.K. Singla, and I.P. Kaur, *Inhibition of mutagenicity of food-derived heterocyclic amines by sulphoraphene—an isothiocyanate isolated from radish*. Planta Med, 2003. 69(2): p. 184-6.
- [28] Herr, I. and M.W. Buchler, *Dietary constituents of broccoli and other cruciferous vegetables: implications for prevention and therapy of cancer*. Cancer Treat Rev, 2010. 36(5): p. 377-83.
- [29] Bertl, E., H. Bartsch, and C. Gerhauser, *Inhibition of angiogenesis and endothelial cell functions are novel sulforaphane-mediated mechanisms in chemoprevention*. Mol Cancer Ther, 2006. 5(3): p. 575-85.
- [30] Juge, N., R.F. Mithen, and M. Traka, *Molecular basis for chemoprevention by sulforaphane: a comprehensive review*. Cell Mol Life Sci, 2007. 64(9): p. 1105-27.
- [31] Myzak, M.C. and R.H. Dashwood, *Chemoprotection by sulforaphane: keep one eye beyond Keap1*. Cancer Lett, 2006. 233(2): p. 208-18.
- [32] Rausch, V., et al., *Synergistic activity of sorafenib and sulforaphane abolishes pancreatic cancer stem cell characteristics*. Cancer Res, 2010. 70: p. 5004-5013.
- [33] Zhou, W., et al., *Dietary polyphenol quercetin targets pancreatic cancer stem cells*. Int J Oncol, 2010. 37(3): p. 551-61.
- [34] Kallifatidis, G., et al., *Sulforaphane increases drug-mediated cytotoxicity towards cancer stem-like cells of pancreas and prostate*. Mol Ther, 2011. 19: p. 188-95.

- [35] Li, Y., et al., *Sulforaphane, a dietary component of broccoli/broccoli sprouts, inhibits breast cancer stem cells*. Clin Cancer Res, 2010. 16(9): p. 2580-90.
- [36] Li, Y., et al., *Implications of cancer stem cell theory for cancer chemoprevention by natural dietary compounds*. J Nutr Biochem, 2011. 22(9): p. 799-806.
- [37] Yanaka, A., et al., *Dietary sulforaphane-rich broccoli sprouts reduce colonization and attenuate gastritis in Helicobacter pylori-infected mice and humans*. Cancer Prev Res (Phila Pa), 2009. 2(4): p. 353-60.

Weiterführende Informationen

Flyer „Ernährung, Bewegung und Krebs“



Amerikanische Institut für Krebsforschung (AICR)



Herr I. Die Kreuzblütler auf dem Kreuzzug gegen Krebs. Passion Chirurgie. 2014 Juni, 4(06): Artikel 02_05.