

Schach dem Krebs?

Einfluss sekundärer Pflanzenstoffe auf die Karzinogenese

Keeping Cancer in Check?

The Influence of Phytochemicals on Carcinogenesis

Autor

C. Gerhäuser

Institut

Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Schlüsselwörter

- epidemiologische Evidenz
- Nahrungsmittel
- Krebsprävention
- Xanthohumol
- Apfelsaftpolyphenole
- Glukosinolate

Keywords

- epidemiological evidence
- foods
- cancer prevention
- xanthohumol
- apple juice polyphenols
- glucosinolates

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1265999>
 Aktual Ernährungsmed 2011;
 36, Supplement 1: S18–S22
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York ·
 ISSN 1862-0736

Korrespondenzadresse

Dr. Clarissa Gerhäuser
 Deutsches Krebsforschungszentrum, Epigenomik und Krebsrisikofaktoren, Arbeitsgruppe Krebsprävention und Epigenomik
 Im Neuenheimer Feld 280
 69120 Heidelberg
 Tel.: 06221/423306
 c.gerhauser@dkfz.de

Zusammenfassung

Epidemiologische Studien zeigen einen inversen Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Obst und Gemüse und dem Krebsrisiko. Vor etwa 10 Jahren galt die Evidenz für viele Tumorarten noch als überzeugend. Die Ergebnisse aktueller prospektiver Kohortenstudien führten jedoch zu einer Rückstufung der Evidenz. Zu den Nahrungsbestandteilen mit potenziell chemopräventiver Aktivität zählen neben Vitaminen, Ballast- und Mineralstoffen auch schwefelhaltige Naturstoffe, Polyphenole sowie Karotinoide. Aktuelle Studien (oder Projekte) erforschen das krebspräventive Potenzial einzelner Pflanzeninhaltsstoffe. Bei Xanthohumol aus Hopfen wurde eine brustkrebspräventive Wirkung nachgewiesen, Apfelsaftpolyphenole führen – möglicherweise über eine Verringerung von oxidativem Stress im Darm – zu einem reduzierten Darmkrebsrisiko. Testergebnisse einer Einzelsubstanz lassen sich jedoch nicht auf ein komplexes Lebensmittel übertragen. So zeigte das Glukosinolat abgeleitete Sulforaphan als Einzelsubstanz im Tiermodell präventive Wirkung auf Prostatakrebs. Der Einsatz von Grünkohlsprossen als Glukosinolatquelle bewirkte jedoch keine Hemmung des Tumorwachstums.

Der Einfluss der Ernährung auf die Krebsentstehung ist heute unbestritten; sie kann sowohl präventiv als auch krebsauslösend wirken. Groben Schätzungen zufolge sind Ernährungsfaktoren an 35% aller Krebsfälle beteiligt [1]. Krebsauslösende Faktoren sind bspw. eine erhöhte Fettzufuhr oder beim Grillen entstandene Karzinogene, präventive Effekte haben dagegen diverse Substanzen aus Obst und Gemüse [2]. Das Krebsrisiko hängt jedoch nicht nur mit der Ernährung, sondern auch mit dem Körpergewicht und der Bewegung zusammen. Es besteht eindeutige Evidenz, dass Übergewicht die Entstehung von Darm- und post-

Abstract

Epidemiological studies have shown an inverse association between intake of fruit and vegetables and the risk of cancer. Some 10 years ago, the evidence for many tumour types was regarded as convincing. However, results from recent cohort studies have prompted a downgrading of the evidence. The food ingredients with potentially chemopreventive activity include vitamins, dietary fibre, and minerals, but also sulfur-containing natural products, polyphenols, and carotenoids. Current studies are investigating the carcinoprotective potential of individual phytochemicals. A preventive effect for breast cancer has already been shown for xanthohumol from hops; the polyphenols in apple juice probably reduce the risk of bowel cancer by reducing oxidative stress in the bowel. Test results from an individual phytochemical can, however, not be translated to complex foods. Animal models, for example, have shown that glucosinolate-derived sulforaphan, as an individual substance, had a preventive effect on prostate cancer. However, the use of kale sprouts as a source of glucosinolate did not affect tumour growth.

menopausalem Brustkrebs fördert. Umgekehrt zeigen Studien, dass sich Bewegung präventiv auf die Krebsentstehung auswirkt [3]. Die Bereiche Ernährung und Bewegung lassen sich in ihrem Einfluss auf das Krebsrisiko daher nicht isoliert betrachten. Sie beeinflussen sich gegenseitig und bestimmen wesentlich den gesamten Lebensstil [4].

Die epidemiologische Evidenz zu Nahrungsmitteln, körperlicher Bewegung und Krebsprävention ist im Expert Report des World Cancer Research Fund zusammengefasst. Der über 700 Seiten starke Report wurde erstmals 1997 veröffentlicht

World Cancer Research Fund: Expert Report				
	Gemüse		Obst	
Lokalisation	1997	2007	1997	2007
Mundhöhle/Rachen	+++	++	+++	++
Speiseröhre	+++	++	+++	++
Lunge	+++	+	+++	++
Magen	+++	++	+++	++
Kolon, Rektum	+++	+		+
Bauchspeicheldrüse	++		++	+
Blase	++		++	
Brustdrüse	++		++	
Prostata	+			
Leber	+			+
Niere	+			
Gebärmutter, Eierstock	+	+	+	
Evidenz: +++überzeugend, ++wahrscheinlich, +möglich				

Abb. 1 Im Jahr 2007 waren aussagekräftigere Studien als 1997 verfügbar, die einen schwächeren Zusammenhang zwischen dem Verzehr von Obst und Gemüse und dem Krebsrisiko ergaben (mit freundlicher Genehmigung des DKFZ).

und erschien 2007 in 2. Auflage. Das Werk gilt als „Goldstandard“ bei der Beurteilung von Zusammenhängen zwischen sekundären Pflanzenstoffen und Krebsprävention. Er berücksichtigt zugrunde liegende Mechanismen, analysiert und bewertet Nahrungsbestandteile [4].

1997 war die Evidenz für eine Reihe von Tumorarten überzeugend. Konkret wurde bei Krebs der Mundhöhle, Speiseröhre, Lunge, des Rachens, Magens, Kolons und Rektums ein überzeugender Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Gemüse und Obst und einer verringerten Inzidenz festgestellt.

Aufgrund aktueller und besserer Studien wurden 2007 viele dieser Zusammenhänge zurückgestuft, einige sind sogar ganz verschwunden. Grundlage der Bewertung waren nicht mehr Fallkontrollstudien, sondern qualitativ bessere Kohortenstudien, die einen schwächeren Zusammenhang zeigten (► **Abb. 1**).

Welche Inhaltsstoffe senken das Krebsrisiko?

Eine ausgewogene Ernährung liefert pro Tag etwa 10000 sekundäre Pflanzenstoffe, das entspricht rd. 1–1,5g. Nahrungsbestandteile mit potenziell chemopräventiver Aktivität sind vor allem Vitamine, Ballaststoffe, Mineralstoffe, schwefelhaltige Naturstoffe, Polyphenole sowie Karotinoide, die zu den Terpenen gehören. Eine Tabelle des Expert Reports fasst die aktuellen Erkenntnisse zur Aufnahme von Nahrungsbestandteilen und dem Auftreten von Krebserkrankungen zusammen. Es gibt keine Studie mehr, die einen überzeugenden Zusammenhang zeigt. Doch wird die Evidenz für eine Reihe von Studien als wahrscheinlich eingestuft [4]:

- *nicht stärkehaltige Gemüsesorten*, u. a. Kohlgemüse, wirken wahrscheinlich präventiv bei Krebs des Mund-, Kopf- und Halsbereiches, der Speiseröhre und des Magens
- *Knoblauch und zwiebelartige Gemüse* mit Sulfiden und Flavonoiden wie Quercetin sind wahrscheinlich präventiv bei Magen- und Dickdarmkrebs

- *Früchte* enthalten viele Polyphenole und bewirken wahrscheinlich ein erniedrigtes Risiko für Krebs der Mundhöhle, des Kopf- und Halsbereichs, der Lunge und des Magens
- *folathaltige Lebensmittel* schützen wahrscheinlich vor Pankreaskrebs
- *karotinoidhaltige Lebensmittel* mindern wahrscheinlich das Risiko für Krebs des Kopf-Hals-Bereichs und der Lunge. Lebensmittel mit Betakarotin schützen vor Speiseröhrenkrebs, lycopinhaltige Tomatenprodukte vor Prostatakrebs
- *Vitamin-C-haltige Lebensmittel* schützen wahrscheinlich vor Ösophaguskrebs
- *selenhaltige Lebensmittel* bieten wahrscheinlich Schutz vor Prostatakrebs

Klinische Studien mit enttäuschenden Ergebnissen

Insgesamt ist der experimentelle Nachweis einer krebspräventiven Wirkung dieser Nahrungsinhaltsstoffe am Menschen mit wenigen Ausnahmen auf mechanismengestützte Biomarkerstudien beschränkt. Um eine präventive Wirksamkeit tatsächlich nachzuweisen, sind Interventionsstudien erforderlich. Bisher existieren jedoch nur sehr wenige große klinische Studien zu diesem Thema. Oft zitiert werden v. a. 2 Studien, die den Einfluss von Betakarotin und Tocopherol auf die Prävention von Lungenkrebs untersucht haben: Die finnische ATBC- und die amerikanische CARET-Studie (ATBC=Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention, CARET=Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial) [5,6]. Diese Interventionsstudien wurden in den 90er-Jahren mit über 29000 starken Rauchern durchgeführt. Die Probanden erhielten 5–8 Jahre 20mg Betakarotin pro Tag. Entgegen den Erwartungen stieg die Anzahl der Lungenkrebsfälle im Vergleich zur Placebogruppe an – um 18% in der einen, um 28% in der anderen Studie. Auch die Gesamtmortalität stieg um 8 bzw. 17%. Zum Vergleich wurde Tocopherol als weiteres lipophiles Antioxidans eingesetzt. In der Folge sank das Prostatakrebsrisiko um 34%, die Inzidenz an Darmkrebs sank ebenfalls. Es wurde jedoch kein Effekt auf Lungenkrebs beobachtet [5,6].

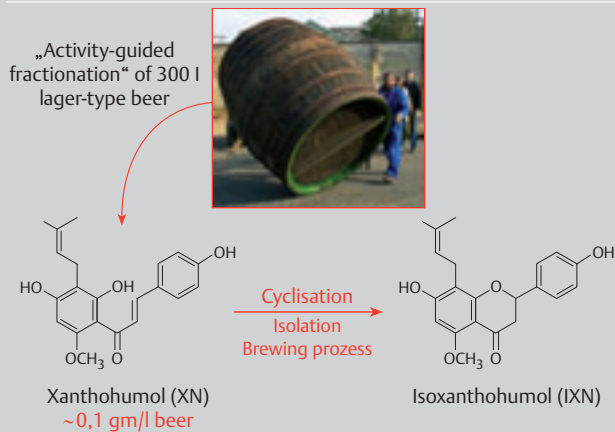
Der Effekt von Tocopherol sollte in der SELECT-Studie bestätigt werden, an der 32000 Männer teilnahmen. Sie erhielten entweder Selen oder Vitamin E, eine Kombination aus beiden Stoffen oder Placebo. Die Studie wurde 2008 abgebrochen: Weder Vitamin E oder Selen allein noch die Kombination beider Stoffe senkte das Risiko für Prostatakrebs. Im Gegenteil erhöhte die Intervention mit Vitamin E das Prostatakrebsrisiko, unter der Intervention mit Selen stieg das Diabetesrisiko. Beide Effekte waren jedoch nicht signifikant [7].

Spekulationen über den Ausgang der Studien betrafen die nicht vergleichbaren Kohorten. Andererseits stellt sich die Frage, ob die untersuchten Stoffe tatsächlich für die Wirkung verantwortlich sind. Vielleicht dienen sie in epidemiologischen Studien nur als Marker, als Hinweis auf eine Inhaltsstoffgruppe. Möglicherweise sind die angenommenen Wirkmechanismen auch noch nicht gut genug erforscht.

Das Deutsche Krebsforschungszentrum beschäftigt sich mit der Erforschung der Wirkmechanismen diverser Pflanzeninhaltsstoffe. In den letzten Jahren standen 3 Projekte im Fokus:

- der Nachweis Brustkrebspräventiver Wirkung von Xanthohumol, einem Chalcon aus der Hopfendolde
- die darmkrebspräventive Wirkung von Apfelsaft und

Hops in cancer chemoprevention?



Gerhäuser, C. et al., Phytochemistry Reviews 2002

Abb. 2 Xanthohumol wurde mittels einer aktivitätsgeleiteten Fraktionierung von Bier als interessante chemopräventive Verbindung identifiziert. Es kommt im Bier jedoch nur in Spuren vor, da es beim Brauprozess in Isoxanthohumol umgewandelt wird (mit freundlicher Genehmigung des DKFZ).

- ▶ die Reduktion von Prostatakrebs durch Grünkohlsprossen und selengedüngtem, mit Glukosinolaten angereichertem Brokkoli.

Xanthohumol im Hopfen

Bei der aktivitätsgeleiteten Untersuchung von Bier stießen Wissenschaftler auf Xanthohumol. Das prenylierte Chalcon kommt in hohen Konzentrationen in Hopfendolden vor. Da es während des Brauprozesses in das Flavonoid Isoxanthohumol umgewandelt wird, findet sich Xanthohumol im Bier nur noch in Spuren (Abb. 2).

Xanthohumol besitzt ein breites Wirkspektrum und hemmt die Krebsentstehung in allen Stadien [8]. Folgende Mechanismen wurden bislang analysiert: Im Rahmen des Fremdstoffmetabolis-

mus hemmt Xanthohumol in geringen Konzentrationen Phase-I-Enzyme und aktiviert im Gegenzug Phase-II-Enzyme. Dadurch wird die Ausscheidung von Fremdstoffen gefördert.

Xanthohumol wirkt antiöstrogen und hemmt die Neubildung von Blutgefäßen. Da ein Tumor nur wachsen kann, wenn er an das Blutgefäßsystem angeschlossen ist, wirkt Xanthohumol der Krebsentstehung entgegen [9].

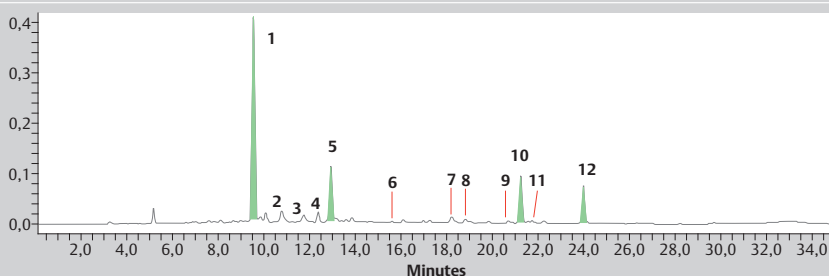
In höheren Konzentrationen wirkt Xanthohumol antioxidativ, antientzündlich und hemmt das Wachstum von Krebszellen [8, 10]. Durch Zufall wurde ein weiterer Wirkmechanismus entdeckt: Die Substanz führt über einen Angriff in Mitochondrien zu einer raschen Freisetzung von reaktiven Sauerstoffspezies in der Zelle. Xanthohumol hemmt offenbar die Komplexe 1–3 der mitochondrialen Atmungskette, was zu einem vermehrten Ausstoß der reaktiven Sauerstoffspezies führt. Gleichzeitig kommt es zur Unterbrechung der Atmungskette und zu einer Reduktion von ATP. Schließlich bricht das mitochondriale Membranpotential zusammen und Cytochrom C wird freigesetzt. Insgesamt induziert die Freisetzung der Radikale den programmierten Zelltod (Apoptose) [11].

Brustkrebspräventives Potenzial

In den letzten Jahren wurde Xanthohumol hinsichtlich Pharmakokinetik, Metabolismus, Bioverfügbarkeit und Verteilung im Organismus umfassend untersucht [12–14]. In sehr geringen Konzentrationen kann die Substanz karzinogenausgelöste, präneoplastische Läsionen in explantierten Brustdrüsen der Maus unterdrücken [8]. Auf der Basis dieser Hinweise wurde das Brustkrebspräventive Potenzial von Xanthohumol an karzinogeninduzierten Brusttumoren der Ratte eingehend geprüft. Bei einer Konzentration von 100 mg Xanthohumol/kg Körpergewicht kam es zu einer signifikanten Hemmung: Das Tumorstadium begann später, das Tumorgewicht war geringer und insgesamt traten weniger Tumore auf [15].

Darüber hinaus bewährte sich Xanthohumol im therapeutischen Ansatz: Nach der Transplantation von Brusttumorstücken in ein Rückenhautkammermodell war das Wachstum unter dem Ein-

Polyphenole in Apfelsaft (HPLC)



Hydroxyzimtsäuren

1: Chlorogensäure

3: Kaffeesäure

5: *p*-Cumaroylchinasäure

6: *p*-Cumarsäure

Katechine und Prozyanidine

2: Prozyanidin B2

4: Epikatechin

+ Oligomere Prozyanidine (OPC, 40–60% der Polyphenole)

Dihydrochalkone

10: Phloretin-2'-xyloglukosid

12: Phloridzin

Flavonoide (Quercetin-Glykoside)

7: Quercetin-3-Galaktosid

8: Quercetin-3-Glukosid

9: Quercetin-3-Xylosid

11: Quercetin-3-Rhamnosid

Abb. 3 Apfelsaft enthält ein komplexes Gemisch an Polyphenolen, die zu unterschiedlichen Substanzklassen gehören (mit freundlicher Genehmigung des DKFZ).

Cruciferous vegetables are rich in glucosinolates (GSL)

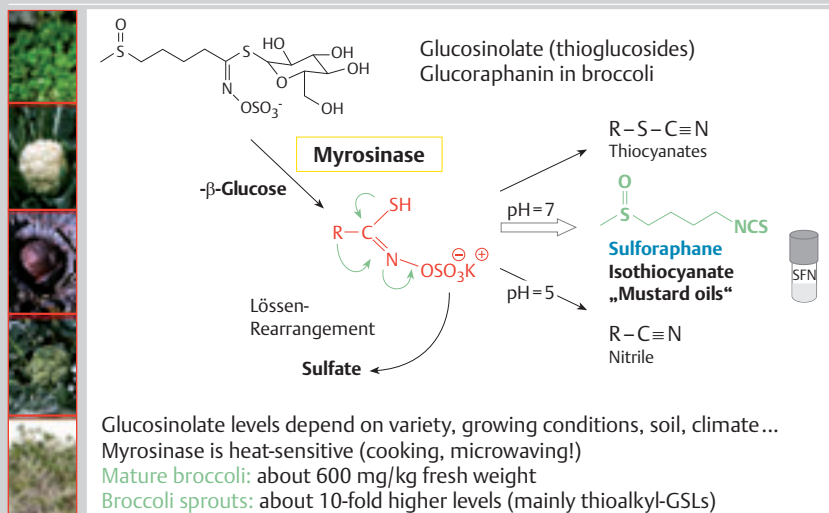


Abb. 4 Die schwefelhaltigen Glucosinolate werden beim Zerkleinern freigesetzt und durch das Enzym Myrosinase in ihre eigentliche Wirkform überführt (mit freundlicher Genehmigung des DKFZ).

fluss der Substanz um 80% reduziert. Zudem sank die Neubildung der Blutgefäße um 30%. Diese Ergebnisse belegen sowohl das präventive als auch therapeutische Potenzial von Xanthohumol [15].

Aktuelle Untersuchungen beschäftigen sich mit dem Einfluss von Xanthohumol auf das Prostatakrebsrisiko über antiandrogene Mechanismen. Aufgrund seiner schlechten Wasserlöslichkeit und Bioverfügbarkeit wird an verbesserten Formulierungen bspw. in Nanoform gearbeitet, die den Einsatz von Xanthohumol als Arzneimittel ermöglichen.

Ein Apfel am Tag...

Im Rahmen eines BMBF-geförderten Netzwerkprojekts wurden die Bestandteile von Apfelsaftextrakten untersucht. Viele Studien zeigen eine Assoziation zwischen einer hohen Apfelaufnahme und der Reduktion des Lungenkrebsrisikos. Untersucht wurde auch der Einfluss auf Darmkrebs: Einer Kohortenstudie zufolge war das Darmkrebsrisiko bei Frauen mit hohem Apfelkonsum um fast 20% niedriger als bei Frauen mit niedrigem Apfelkonsum. Auch einige Fallkontrollstudien ergaben einen deutlichen risikosenkenden Effekt [16] (Abb. 3).

Inwieweit Apfelsaft das Darmkrebsrisiko senkt, wurde in experimentellen Modellen untersucht. Apfelsaft enthält ein komplexes Gemisch verschiedener Polyphenole: Die HPLC-Analyse ergibt 12 Peaks, die zu 4 unterschiedlichen Gruppen gehören: Hydroxycinnamsäuren, Katechine und Prozyanidine, Dihydrochalcone und Flavonoide.

Der Gehalt dieser Inhaltsstoffe kann bei ganzen Äpfeln je nach Sorte und Herkunft erheblich schwanken.

- ▶ Generell enthalten Äpfel mehr Polyphenole als Apfelsaft.
- ▶ Frischer Saft aus Mostäpfeln ist polyphenolreicher als Saft aus Tafeläpfeln.
- ▶ Frisch gepresster oder Direktsaft übertrifft Saft aus Konzentrat.
- ▶ Trüber Apfelsaft enthält mehr Polyphenole als klarer Saft.

Das schwächste Produkt ist also der klare Apfelsaft aus Konzentrat, während der Apfel selbst den höchsten Polyphenolgehalt aufweist. Die Erklärung: Wie die meisten sekundären Pflanzenstoffe finden sich beim Apfel die Polyphenole unter der Schale

und gehen deshalb teilweise bei der Safterstellung verloren [16].

Schutz vor Darmkrebs?

In vitro wurde eine aktivitätsgeleitete Fraktionierung von Apfelsaftextrakt durchgeführt, bei der mehr als 30 Substanzen isoliert und getestet wurden [17]. Dabei ergab sich ein klares Bild, welche Bestandteile für welche Wirkung verantwortlich sind. Apfelsaftpolyphenole stellen eine Mischung von Substanzklassen dar, die unterschiedliche Aktivitätsprofile aufweisen. Die Kombination aller Klassen ist daher besonders wichtig: Quercetin ist bspw. ein guter Hemmer der Phase-I-Enzyme, Katechine haben entzündungshemmende Eigenschaften. Eine interessante Substanzklasse sind außerdem die bislang wenig untersuchten oligomeren Prozyanidine.

Auch im Tiermodell zeigte trüber Apfelsaft und -extrakt gute darmkrebspräventive Wirksamkeit. Bei Mäusen mit Dünndarmtumoren bewirkte er eine Hemmung der Krebsinzidenz um etwa 40% [18]. Die Teilnahme an 2 Humanstudien brachte weitere Erkenntnisse über das Potenzial der Apfelsaftpolyphenole. Im Rahmen einer Ileostomastudie konnte der Weg der Nahrung durch den Magen-Darm-Trakt nachverfolgt werden. Die Analyse des Darminhaltes zeigte, dass Apfelsaftpolyphenole, vor allem Prozyanidine, auch nach der Passage durch den Magen-Darm-Trakt noch antioxidative Wirkung haben und den Dickdarm erreichen. Dieses Ergebnis wurde in einer Studie mit Fäzeswasserproben bestätigt. Dort werden normalerweise keine Nahrungsinhaltsstoffe mehr, sondern nur noch Metabolite der Mikroflora vermutet. Nach 4-wöchiger Apfelsaftintervention war jedoch eine Erhöhung der antioxidativen Kapazität nachweisbar. Andere Mechanismen werden weniger oder unabhängig von der Intervention beeinflusst.

Fazit: Regelmäßiger Apfel(saft)konsum könnte zu einer Verringerung von oxidativem Stress im Darm und damit zu einem reduzierten Darmkrebsrisiko beim Menschen führen. Es gibt auch erste Hinweise, dass Apfelsaftinhaltsstoffe Einfluss auf die Darmflora haben und damit sogar das Immunsystem beeinflussen können.

Glukosinolate aus Brokkoli

▼ Eine Reihe epidemiologischer Studien weisen zwar auf ein risikominderndes Potenzial von Kohlgemüse bei Prostatakrebs hin. Eindeutig sind sie aber nicht. Brokkoli ist reich an Glukosinolaten – schwefelhaltige Substanzen, die als eine Art Prodrugs fungieren: Beim Zerkleinern des Gewebes werden sie durch das Enzym Myrosinase in ihre eigentliche Wirkform, die Isothiozyanate, umgewandelt.

Brokkoli wird hauptsächlich gekocht verzehrt. Dabei kommt es zur Zerstörung der Myrosinase; die Isothiozyanate können nicht freigesetzt werden. Isothiozyanate sind aus gekochtem Brokkoli wesentlich schlechter bioverfügbar als aus rohem Brokkoli. Es ist daher empfehlenswert, Brokkoli ab und zu roh zu essen [19] (● Abb. 4).

Inhaltsstoffe aus Brokkoli haben eine Reihe interessanter Eigenschaften: Sulforaphan regt die Entgiftung an und unterdrückt die Neubildung der Blutgefäße. Zudem spielt die Substanz in der Epigenetik eine Rolle: Sie beeinflusst die Histondeazetylasen und damit die Genregulation. Sulforaphan wurde in Tiermodellen getestet und zeigte durchweg gute präventive Wirkungen [20].

In einer weiteren Studie wurde ein Grünkohlsprossenextrakt als Glukosinolatquelle verwendet. Er wurde mit einem Anteil von 20% einer Diät für Nacktmäuse beigemischt, denen nach einer Woche Tumorzellen unter die Haut gespritzt wurden. Und obwohl in einer Reihe von Publikationen beschrieben ist, dass Sulforaphan als Einzelsubstanz das Wachstum von Tumoren unterdrücken kann, zeigte die Grünkohldiät im Vergleich zur Kontrollgruppe keinen Einfluss auf das Tumorstadium. Andererseits ergab die Untersuchung der Histonazetylierung einen deutlichen Unterschied zwischen den Tumoren der beiden Gruppen. Die Angiogenese war deutlich beeinflusst, das Tumorstadium aber nicht (Kim et al., in Vorbereitung). Die Studie belegt, dass sich Testergebnisse einer Einzelsubstanz nicht auf ein komplexes Lebensmittel übertragen lassen. Für die Erforschung eines Wirkmechanismus ist es zwar wichtig, Einzelsubstanzen zu testen. Anschließend sind jedoch entsprechende kontrollierte Humanstudien notwendig, um zu verstehen, wie die Substanz im Lebensmittel wirkt. Das wird dazu beitragen, bessere Empfehlungen aussprechen zu können.

Sekundäre Pflanzenstoffe in der Krebsprävention

▼ Die Gruppe der sekundären Pflanzenstoffe besitzt vielfältige krebspräventive Mechanismen. Es gibt große Unterschiede im Gehalt und in der Bioverfügbarkeit. Nach heutigem Wissensstand ist die Gesamtmenge an Inhaltsstoffen biologisch wirksam. Dabei können Wechselwirkungen zwischen einzelnen Substanzklassen auftreten, die sich sowohl blockieren oder ergänzen können. Es gilt nach wie vor die Empfehlung, mindestens 5 Portionen Obst und Gemüse pro Tag in Form einer möglichst vielfältigen, bunten Mischung zu essen. Natürliche Lebensmittel lassen sich nicht durch Supplemente ersetzen.

Interessenkonflikt

▼ Die Autorin hat keinen Interessenkonflikt.

Literatur

- 1 Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 1191–1308
- 2 Gerhäuser C. Mechanismen der Krebsentstehung – Ansatzpunkte für die Krebs-Chemoprävention. *Ernährungs-Umschau* 2001; 48: S48–S51
- 3 Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2555–2562
- 4 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR; 2007
- 5 The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330: 1029–1035
- 6 Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1150–1155
- 7 Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009; 301: 39–51
- 8 Gerhäuser C, Alt A, Heiss E et al. Cancer chemopreventive activity of Xanthohumol, a natural product derived from hop. *Mol Cancer Ther* 2002; 1: 959–969
- 9 Gerhäuser C. Beer constituents as potential cancer chemopreventive agents. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1941–1954
- 10 Pan L, Becker H, Gerhäuser C. Xanthohumol induces apoptosis in cultured 40–16 human colon cancer cells by activation of the death receptor- and mitochondrial pathway. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49: 837–843
- 11 Strathmann J, Klimo K, Sauer SW et al. Xanthohumol-induced transient superoxide anion radical formation triggers cancer cells into apoptosis via a mitochondria-mediated mechanism. *FASEB J* 2010
- 12 Nookandeh A, Frank N, Steiner F et al. Xanthohumol metabolites in faeces of rats. *Phytochemistry* 2004; 65: 561–570
- 13 Ruefer CE, Gerhäuser C, Frank N et al. In vitro phase II metabolism of xanthohumol by human UDP-glucuronosyltransferases and sulfo-transferases. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49: 851–856
- 14 Hussong R, Frank N, Knauff J et al. A safety study of oral xanthohumol administration and its influence on fertility in Sprague Dawley rats. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49: 861–867
- 15 Strathmann J, Klimo K, Steinle R et al. Xanthohumol from Hops Prevents Hormone-dependent Tumorigenesis in vitro and in vivo. *Proceedings of the Second International Humulus Symposium. Acta Horticulturae* 2009: 179–190
- 16 Gerhäuser C. Cancer chemopreventive potential of apples, apple juice, and apple components. *Planta Med* 2008; 74: 1608–1624
- 17 Zessner H, Pan L, Will F et al. Fractionation of polyphenol-enriched apple juice extracts to identify constituents with cancer chemopreventive potential. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52: S28–44
- 18 Gerhäuser C. Chemoprävention von Krebs. *Forum Deutsche Krebsgesellschaft 2007 Sonderheft Fokus Prävention*: 5–8
- 19 Verkerk R, Schreiner M, Krumbien A et al. Glucosinolates in Brassica vegetables: the influence of the food supply chain on intake, bioavailability and human health. *Mol Nutr Food Res* 2009; 53: S219
- 20 Zhang Y, Tang L. Discovery and development of sulforaphane as a cancer chemopreventive phytochemical. *Acta Pharmacol Sin* 2007; 28: 1343–1354