

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Fakultät Life Science
Studiengang Ökotrophologie

Bachelorarbeit

Diskutierte Heilwirkungen der Inhaltsstoffe von Curcuma – was ist evidenzbasiert?

Abschlussarbeit zur Erlangung des Grades: Bachelor of Science

Vorgelegt von: Sunita Chhatwal
Matrikel-Nummer: 2065646
Ökotrophologie, 6. Fachsemester

Betreuende Prüferin: Frau Prof. Dr. Silya Ottens
Zweiter Prüfer: Herr Prof. Dr. Michael Häusler

Tag der Abgabe: 28.08.2014

*„If I had only one single herb
to depend upon for all possible health and dietary needs,
I would choose the Indian spice turmeric.
It is a spice that everyone should get to know and live with.”*

(Dr. David Frawley)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
1 Einleitung.....	4
2 Methodik	6
3 Curcuma	7
3.1 Hintergrund	7
3.2 Verwendete Pflanzenteile und wirkungsrelevante Inhaltsstoffe.....	8
3.3 Chemische Eigenschaften von Curcumin	10
4 Gesundheitsfördernde Effekte von Curcumin.....	13
4.1 Wirkmechanismus	13
4.1.1 Redoxmodulierende Eigenschaften.....	15
4.1.2 Entzündungshemmende Eigenschaften.....	18
4.2 Beispielhafte therapeutische Anwendungen	23
4.2.1 Krebs	24
4.2.2 Atherosklerose (Herz – Kreislauf – Erkrankung).....	27
4.2.3 Alzheimer – Demenz.....	29
4.3 Bioverfügbarkeit	32
4.3.1 Problematik der Bioverfügbarkeit	32
4.3.2 Methoden zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit	36
4.4 Dosierung.....	39
4.5 Verträglichkeit	40
5. Schlussfolgerung und Ausblick	41
Zusammenfassung	45
Abstract	46
Literaturverzeichnis.....	47
Eidesstattliche Erklärung	53

Abkürzungsverzeichnis

5 – LOX	Arachidonat – 5 – Lipoxygenase
ARE	antioxidatives Antwortelement der DNA
CBP/p300	CREB – bindendes Protein/ 300 – kDa – Protein
COX – 1	Cyclooxygenase 1
COX – 2	Cyclooxygenase 2
COX	Cyclooxygenase
DNA	Desoxyribonukleinsäure
GSH	Glutathion
HDL – Cholesterin	High – Density – Lipoprotein – Cholesterin
HO1	Hämoxygenase 1
IKK	I κ B – Kinase – Komplex
IL 1 β	Interleukin 1 β
I κ B	Inhibitor von κ B
Keap1	Kelch – artiges ECH – assoziiertes Protein 1
LDL – Cholesterin	Low – Density – Lipoprotein – Cholesterin
LOX	Lipoxygenase
LPS	Lipopolysaccharide
NADPH	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NF - κ B	Nukleärer Faktor κ B
Nrf2	Nuclear factor (erythroid – derived 2) – like 2
PON1	Paraoxonase 1
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
sMAF	smallMaf – Protein
TNF α	Tumornekrosefaktor α
UV	Ultraviolettstrahlung

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Curcuma longa und ihr medizinisch wertvolles Rhizom	7
Abbildung 2: Inhaltsstoffe von Curcuma.....	9
Abbildung 3: Strukturformel von Curcumin: Keto – Enol – Tautomerie.....	11
Abbildung 4: Biologische Eigenschaften von Curcumin.....	12
Abbildung 5: Molekulare Ziele von Curcumin	13
Abbildung 6: Schematische Darstellung der Radikalkettenabbruchreaktion durch Curcumin.....	15
Abbildung 7: Induktion des Nrf2 - Signalwegs durch Curcumin	17
Abbildung 8: Signalweg von NF - kB und Angriffspunkte von Curcumin.....	20
Abbildung 9: Effekte von Curcumin auf den Arachidonsäure – Metabolismus	23
Abbildung 10: Effekte von Curcumin auf die Kanzerogenese.....	26
Abbildung 11: Schematische Darstellung der Hindernisse nach der Aufnahme von Curcumin.....	33
Abbildung 12: Metabolite und mögliche Ausscheidungswege von Curcumin	35

1 Einleitung

Curcuma ist ein Gewürz, das aus dem getrockneten Wurzelstock der Pflanze *Curcuma longa* Linn, einem Mitglied der Ingwer – Familie (Zingiberaceae), gewonnen wird (Sharma, Gescher, & Steward, 2005). Während es in englischsprachigen Ländern als Turmeric und in Indien als Haldi bezeichnet wird, ist es in Deutschland unter den Namen Gelbwurzel und Curcuma bekannt (Ravindran, 2007). Im Folgenden wird deshalb lediglich der Begriff Curcuma verwendet. Neben dem Einsatz als Gewürz, Färbemittel und zur Lebensmittelhaltbarmachung wurde Curcuma schon seit Jahrtausenden in Indien, China und Südostasien als traditionelles Heilmittel für zahlreiche medizinische Zwecke angewandt (Chattopadhyay et al., 2004).

Gerade in den letzten Jahrzehnten ist Curcuma wieder zunehmend in den Fokus der Forscher gelangt (Gupta et al., 2012). Die Tatsache, dass chronische Erkrankungen weltweit die Haupttodesursache darstellen und jährlich rund 17 Millionen Menschen als Folge daran versterben (Rao, 2007), unterstreicht die Notwendigkeit, neue, kostengünstige und verträgliche Medikamente zu entwickeln, die dieser Tendenz entgegenwirken.

Da Curcuma für seine heilmedizinischen Wirkungen bekannt ist und in Folge dessen als mögliches Therapeutikum in Frage kommt, wurde umfassende Forschung betrieben, um die biologischen Aktivitäten und pharmakologischen Fähigkeiten von Curcuma und dessen Inhaltsstoffe nachzuweisen (Chattopadhyay et al., 2004). So konnte herausgefunden werden, dass Curcuma seine medizinischen Eigenschaften hauptsächlich durch seine fettlöslichen, polyphenolischen Bestandteile, genannt Curcuminoide, hervorruft. Von den drei Curcuminoiden Curcumin, Demethoxycurcumin und Bisdemethoxycurcumin ist Curcumin die aktivste Komponente (Sharma, Gescher, & Steward, 2005), weshalb bei der Betrachtung der gesundheitsfördernden Effekte lediglich das Verhalten des Inhaltsstoffes Curcumin analysiert wird.

Das therapeutische Potenzial von Curcumin hat in jüngster Zeit das Interesse der Forscher geweckt, da es nicht nur effektiv ist, sondern auch in hohen Dosierungen sehr gute Verträglichkeiten aufweist (Mohantry, Das, & Sahoo, 2012). Zahlreiche Studien, die sich mit dieser Thematik auseinandergesetzt haben, konnten nachweisen, dass Curcumin eine wichtige Rolle in der Prävention und Behandlung von mehr als 70 verschiedenen chronischen Erkrankungen, wie neurodegenerativen, kardiovaskulären, pulmonalen, metabolischen, autoimmunen und malignen Erkrankungen spielt. Somit ist Curcumin in der Lage, einige der größten gesundheitlichen Bedrohungen wie Krebs, Herz – Kreislauf – Erkrankungen und Alzheimer zu bekämpfen (Prasad, Tyagi, & Aggarwal, 2014; Aggarwal, 2011, S. 217).

Lange Zeit war jedoch nicht bekannt, wie Curcumin seine zahlreichen Wirkungen hervorrufen kann (Aggarwal, 2011, S. 217).

Aus diesem Grund fokussiert die Bachelorarbeit auch nach einer kurzen überblickenden Information über Curcuma auf die gesundheitsfördernden Effekte von Curcumin.

Drei Leitfragen stellen sich diesbezüglich in das Zentrum der Arbeit:

1. Wodurch kann Curcumin seine Wirkungen hervorrufen?
2. Wie reagiert der Organismus auf die Einnahme von Curcumin und welche Probleme treten diesbezüglich auf?
3. Wie kann die Wirkung von Curcumin verstärkt werden?

Anhand dieser Leitfragen wird der Wirkmechanismus inklusive beispielhafter therapeutischer Anwendungen sowie die Bioverfügbarkeit schwerpunktmäßig betrachtet und diskutiert.

Da gerade der Wirkmechanismus von Curcumin sehr komplex, umfangreich und teilweise noch unbekannt ist, basiert die Bachelorarbeit auf den zwei am meisten erforschten Wirkungsweisen – den redoxmodulierenden und entzündungshemmenden Eigenschaften – durch die auch die anderen gesundheitsfördernden Effekte von Curcumin hauptsächlich hervorgerufen werden.

In der abschließenden Schlussfolgerung wird der derzeitige Forschungsstand kritisch diskutiert und auch hinsichtlich seiner Evidenz betrachtet, sodass zusammenfassend die Aussagefähigkeit der Studien dargestellt und die Frage der Bachelorarbeit „Diskutierte Heilwirkungen der Inhaltsstoffe von Curcuma – was ist evidenzbasiert?“ beantwortet wird.

2 Methodik

Die Bachelorarbeit basiert als theoretische Arbeit auf einer umfassenden Literaturrecherche. Da die Heilwirkungen von Curcuma und insbesondere von Curcumin gerade in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus der Forschung gelangt sind, gibt es in den elektronischen medizinischen Datenbanken wie PubMed und ScienceDirect zahlreiche Studien, die sich mit dieser Thematik auseinandergesetzt haben. Durch die Eingabe von „Curcuma“ oder „Curcumin“ erscheinen viele geeignete Veröffentlichungen, die nach dem Ausarbeiten zunächst einmal einen guten Überblick verschaffen und gleichzeitig auch auf weitere hilfreiche Studien verweisen, die ebenfalls herausgesucht und bearbeitet wurden. Zusätzlich wurde auch gezielt nach passenden Studien für die jeweiligen Unterpunkte gesucht, sodass sich ein großes Netzwerk an Informationen gebildet hat. Auch wurde auf die Aktualität der Studien geachtet, sodass sich die Literaturrecherche auf einen Zeitraum zwischen den Jahren 2000 – 2014 bezieht. Lediglich bei Untersuchungen, zu denen es keine neueren Veröffentlichungen gibt, wie beispielsweise bei dem Versuch die Bioverfügbarkeit von Curcumin durch eine kombinierte Einnahme von Curcumin und Piperin zu steigern, wurden auch Studien zitiert, die älter sind als aus dem Jahr 2000.

Schwerpunktmäßig bezieht sich die Bachelorarbeit demnach auf Veröffentlichungen, da wissenschaftliche Literatur in Form von Büchern passend zu der Thematik nahezu nicht vorhanden ist. So konnten lediglich drei Bücher gefunden werden, die dem Anspruch einer Bachelorarbeit gerecht werden. Um die Wirkmechanismen und Krankheitsbilder besser zu verstehen, wurde auch auf Bücher der Medizin aus den Bereichen „Immunologie“ und „Innere Medizin“ zurückgegriffen.

Das auf diese Art und Weise gewonnene, umfangreiche Wissen wird auf den folgenden Seiten zusammengefasst dargestellt.

3 Curcuma

3.1 Hintergrund

Die Weltbevölkerung leidet an zahlreichen akuten und chronischen Erkrankungen, die hauptsächlich durch eine unangemessene oder überhöhte Reaktion von Genen infolge einer Entzündung hervorgerufen werden. Die Zahl der Erkrankten steigt stetig an, sodass die Entwicklung von Medikamenten, die dieser Tendenz entgegenwirken, eine der wichtigsten Aufgaben der Arzneimittelforschung darstellt (Bengmark, 2006).

Jedoch können sich heutzutage 80% der Weltbevölkerung keine moderne Medizin leisten. Auch für die restlichen 20% ist die Anwendung der neuartigen Arzneimittel sehr häufig negativ belastet, da sie nicht immer den gewünschten Effekt erzielen und zahlreiche Nebenwirkungen aufweisen (Aggarwal, Surh, & Shishodia, 2007, S. vii). Grund für die Ineffektivität ist der regelmäßige Gebrauch und die falsche Anwendung der Medikamente, die dazu führen, dass sich Resistenzen bilden (Nagpal & Sood, 2013).

Zusätzlich lässt sich aber auch in den entwickelten Ländern ein dramatischer Anstieg der Kosten für die Gesundheitsvorsorge verzeichnen, der neben der zunehmenden Anzahl der erkrankten Bevölkerung auch durch die Weiterentwicklung der Medizin hervorgerufen wird. Diese wird zwar stetig differenzierter, durchdachter und aufwendiger, aber dadurch gleichzeitig auch immer kostenintensiver (Bengmark, 2006).

Aus diesen Gründen steigt die globale Nachfrage nach bezahlbaren und nebenwirkungsarmen Alternativen, die zur Prävention und Behandlung von Erkrankungen eingesetzt werden und die üblich verwendeten Arzneimittel ersetzen können (Singh, 2007). Ein guter Zeitpunkt also, um die historische Verwendung des traditionellen Heilmittels Curcuma



Abbildung 1: *Curcuma longa* und ihr medizinisch wertvolles Rhizom
Quelle: Singh, 2007

wieder aufzunehmen (Aggarwal, Surh, & Shishodia, 2007, S. vii). Die Methoden, die schon vor Jahrtausenden in Indien und China erfolgreich praktiziert wurden, gelangen nun immer stärker in den Fokus der modernen Forschung und gewinnen zunehmend an Attraktivität (Bengmark, 2006).

Curcuma ist ein gelbes Gewürz, das aus dem Wurzelstock der Heilpflanze *Curcuma longa* Linn gewonnen wird (Chainani-Wu, 2003). *Curcuma longa* ist eine Staude und botanisch mit der Familie der Ingwergewächse (Zingiberaceae) verwandt. Sie wird weitreichend in asiatischen Län-

dern angebaut – insbesondere in Indien, dem derzeitigen Hauptexporteur von Curcuma und in China (Aggarwal et al., 2007b).

Die Geschichte von Curcuma reicht 5000 Jahre zurück bis in die Blütezeit der Ayurveda (Aggarwal & Shishodia, 2004). Schon damals wurde es nicht nur als Gewürz, zum Färben und zur Haltbarmachung von Lebensmitteln eingesetzt – auch seine umfangreiche medizinische Wirkung wurde von traditionellen Heilern erkannt und genutzt. So wurde Curcuma beispielsweise als Antazidum bei Verdauungsbeschwerden, als Pulver zur Beschleunigung der Wundheilung und Vorbeugung von Infektionen, sowie als Analgetikum zur Linderung von Kopfschmerzen verwendet. Weiterhin diente es als Stimulans zur Verbesserung der Durchblutung, als Paste zur Behandlung von Hautproblemen, Verstauchungen und Schwellungen sowie als Inhalationsmittel zur Abschwellung der Nasenschleimhaut. (Aggarwal, 2011, S. 217; Chattopadhyay et al., 2004; Chainani-Wu, 2003). Zusätzlich ist es ein effektives Mittel gegen zahlreiche Atemwegserkrankungen, Erkältungen und Leberbeschwerden (Prasad, Tyagi, & Aggarwal, 2014). Diese umfangreichen Anwendungsgebiete verdeutlichen den pleiotropischen Effekt von Curcuma, denn durch seinen Einfluss auf verschiedene Zielstrukturen kann es unterschiedliche Wirkungen hervorrufen (Krishnaswamy, 2008). Das ist auch der Grund, warum Curcuma den Namen „indisches Gold“ trägt (Aggarwal, 2011, S. 217).

Während in Asien die Fähigkeiten und Vorzüge von Curcuma schon ausgiebig genutzt wurden, gelangte es erst im 13. Jahrhundert durch arabische Händler nach Europa. Zu Zeiten der britischen Besatzung in Indien wurde Curcuma mit verschiedenen anderen Gewürzen kombiniert, sodass das im Westen bekannte „Curry-Pulver“ entstanden und somit auch der Genuss und die Popularität von Curcuma jenseits von Asien angestiegen ist (Aggarwal et al., 2007b). Auf diese Weise wurde Curcuma zwar auch in der westlichen Welt unbewusst mit verzehrt, seine medizinische Anwendung gelangte dort aber erst in den letzten 30 Jahren zunehmend in den Vordergrund.

Wodurch Curcuma jedoch seine präventiven und heilenden Wirkungen hervorrufen kann, war lange Zeit nicht bekannt (Prasad, Tyagi, & Aggarwal, 2014). Eine differenzierte Betrachtung der Inhaltsstoffe von Curcuma soll im Folgenden Aufschluss darüber geben.

3.2 Verwendete Pflanzenteile und wirkungsrelevante Inhaltsstoffe

Für die medizinische und kulinarische Verwendung spielt der Wurzelstock der Heilpflanze *Curcuma longa* eine zentrale Rolle (Aggarwal et al., 2007a). Nur aus dessen orangefarbenen Mark wird das Curcuma-Pulver gewonnen (Nagpal & Sood, 2013), sodass die an-

deren Pflanzenteile hinsichtlich der zu untersuchenden Thematik nicht als relevant erscheinen.

Zahlreiche Inhaltsstoffe von Curcuma konnten bereits isoliert werden, die sich zusammenfassend in die vier Gruppen Curcuminoide, ätherische und essentielle Öle, Naturharze sowie Nährstoffe unterteilen lassen (Aggarwal et al., 2007b; Ahmed & Gilani, 2013; Sharma, Gescher, & Steward, 2005; Chattopadhyay et al., 2004; Krishnaswamy, 2008; Sharma & Strimpakos, 2008). Die Abbildung 2 gibt einen Überblick über die Hauptinhaltsstoffe und deren weitere Differenzierung anhand von Beispielen.

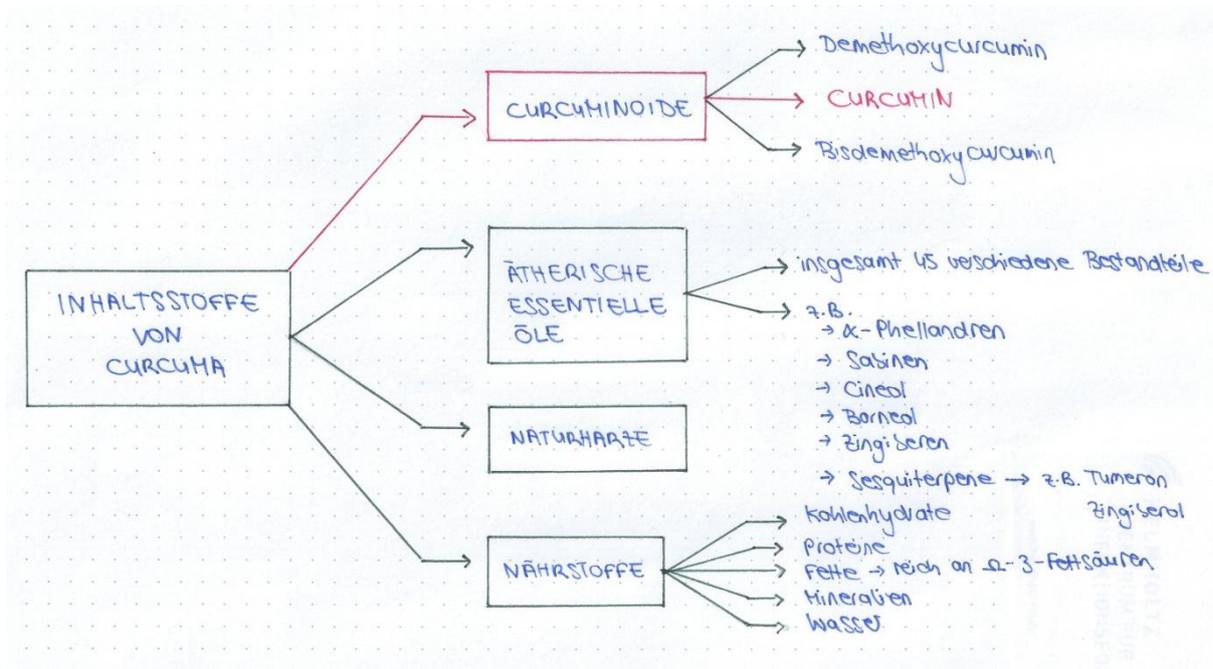


Abbildung 2: Inhaltsstoffe von Curcuma

Quelle: Aggarwal et al., 2007b; Ahmed & Gilani, 2013; Sharma, Gescher, & Steward, 2005; Chattopadhyay et al., 2004; Krishnaswamy, 2008; Sharma & Strimpakos, 2008

Die Curcuminoide bilden die wichtigsten sekundären Pflanzenstoffe der Heilpflanze Curcuma longa und sind verantwortlich für die medizinische Bedeutung (Moghadamtousi et al., 2014; Ahmed & Gilani, 2013). Der sogenannte Curcuminoid – Mix besteht aus 3-5% Bisdemethoxycurcumin, 15-20% Demethoxycurcumin und 75-80% Curcumin (Ahmed & Gilani, 2013). Andere Studien schätzen den Curcumin – Gehalt innerhalb der Curcuminoide höher ein und setzen ihn auf 90% (Chainani-Wu, 2003) oder sogar auf 94% (Chattopadhyay et al., 2004). Aber unabhängig von der genauen Konzentration bleibt Curcumin der wichtigste und damit auch der biologisch aktivste Bestandteil der Curcuminoide (Maheshwari et al., 2005; Prasad, Tyagi, & Aggarwal, 2014). Denn die prä-

ventiven und heilenden Wirkungen bekommt Curcuma hauptsächlich durch den Inhaltsstoff Curcumin, der aufgrund seiner starken antioxidativen und entzündungshemmenden Eigenschaften die Gesundheit von nahezu jedem Organ im Körper schützen oder verbessern kann (Aggarwal, 2011, S. 217). Aus diesem Grund ist Curcumin nicht nur der am meisten erforschte Inhaltsstoff von Curcuma, sondern auch die vitale Komponente, auf die sich diese Arbeit im weiteren Verlauf fokussieren wird.

Curcumin wurde erstmals 1815 von Vogel und Pelletier isoliert (Aggarwal & Sung, 2008) und ist bis zu 2 – 5% in Curcuma enthalten (Aggarwal et al., 2007a). Es können sich allerdings auch geringfügige Unterschiede im Curcumin – Gehalt aufzeigen, die sich durch den Anbau in verschiedenen geographischen Regionen und durch eine mögliche Hybridisierung mit anderen Curcuma Spezies erklären lassen (Hayakawa et al., 2011).

Neben der Fähigkeit, hinsichtlich therapeutischer Effekte als Hauptinhaltsstoff zu fungieren, ist Curcumin auch für die charakteristische gelbe Farbe und den Geschmack verantwortlich (Aggarwal et al., 2007b; Prasad, Tyagi, & Aggarwal, 2014), weshalb es als Zusatzstoff E100 zum Färben und Würzen von Lebensmitteln eingesetzt wird (Schiborr et al., 2014).

3.3 Chemische Eigenschaften von Curcumin

Curcumin ist ein niedermolekulares Polyphenol, das erstmals 1910 von J. Milobezka und V. Lampe chemisch charakterisiert und mit der Formel $C_{21}H_{20}O_6$ als Diferuloylmethan bezeichnet wurde (Menon & Sudheer, 2007; Aggarwal & Sung, 2008).

Es handelt sich um ein ungiftiges, orange-gelbes, kristallines Pulver mit lipophilen Eigenschaften. Demnach ist es unlöslich in Wasser und Ether, dafür aber löslich in Ethanol, Aceton, Essigsäure, Chloroform, Ölen und Dimethylsulfoxiden (Aggarwal et al., 2007a; Chattopadhyay et al., 2004; Aggarwal et al., 2007b; Nagpal & Sood, 2013). Es besitzt ein Molekulargewicht von 368,38 g/mol, einen Schmelzpunkt zwischen 179 – 183°C und die Fähigkeit als Indikator zu fungieren (Sharma & Strimpakos, 2008). Die gelbe Farbe von Curcumin ist pH-Wert abhängig, sodass bei einem pH-Wert größer als 7 ein Wechsel der Farbe von gelb nach rot stattfindet (Aggarwal et al., 2007a).

Curcumin weist außerdem eine photochemische Instabilität auf und sollte deshalb immer vor Licht geschützt gelagert werden (Sharma & Strimpakos, 2008).

Da Curcuma als Gewürz häufig beim Kochen verwendet wird, ist ein weiterer wichtiger Punkt der Einfluss von Erhitzung auf Curcumin. Positiver Weise verliert Curcumin seine biologischen Eigenschaften durch die Zufuhr von Wärme nicht (Krishnaswamy, 2008). Die Erhitzung wirkt sich dagegen sogar förderlich auf die medizinischen Wirkungen von Cur-

cumin aus, da es nicht nur stabiler wird, sondern sich auch die Löslichkeit verbessert und damit verbunden sogar die Bioverfügbarkeit ansteigt (Kurien et al., 2007). Eine genauere Betrachtung wird im Unterpunkt 4.3.2.7 vorgenommen.

Auch gegenüber sauren pH-Werten bleibt Curcumin stabil, sodass kein Zerfall im Magen stattfindet und es deshalb effektiv für die Heilwirkungen eingesetzt werden kann (Jurenka, 2009).

Anhand der Strukturformel, die in Abbildung 3 dargestellt ist, lässt sich erkennen, dass Curcumin ein α, β -ungesättigtes β -Diketon ist, das eine Keto-Enol-Tautomerie aufweist (Anand et al., 2007). Unter physiologischen Bedingungen kommt sowohl die Bis-Ketoform als auch die Enolform vor. Sie liegen in einem Gleichgewicht (Sharma & Strimpakos, 2008).

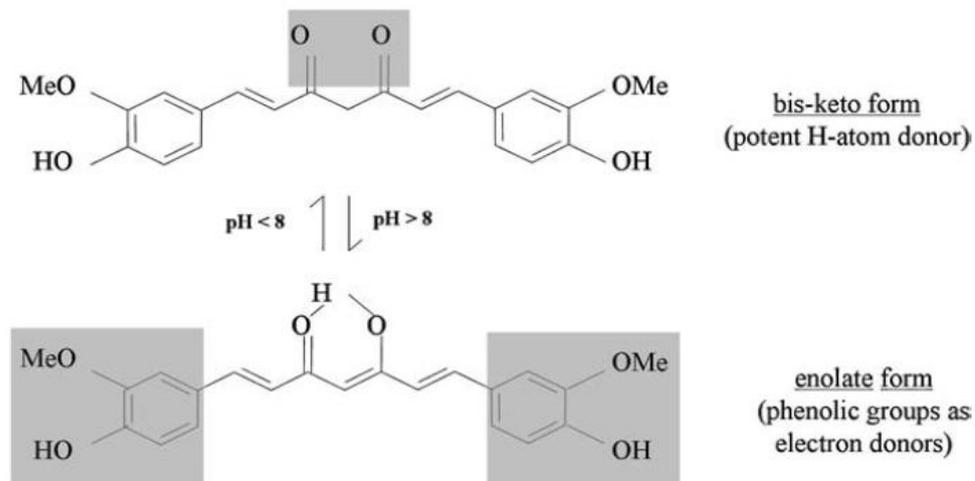


Abbildung 3: Strukturformel von Curcumin: Keto – Enol – Tautomerie

Quelle: Sharma & Strimpakos, 2008

Während in sauren und neutralen Lösungen unter einem pH – Wert von 8 sowie in der Zellmembran die Bis – Ketoform überwiegt, die gleichzeitig einen Wasserstoffdonator darstellt, dominiert unter alkalischen Bedingungen bei einem pH – Wert größer als 8 die Enolform, dessen phenolische Bestandteile die Hauptrolle als Elektronendonator spielen.

In den Strukturformeln befinden sich zusätzlich noch 2-Methoxygruppen, 2 phenolische Hydroxygruppen und 3 konjugierte Doppelbindungen. Welche Bestandteile nun aber für die medizinischen Heilwirkungen verantwortlich sind, wird anhand von Curcumin – Nachbildungen erforscht. Durch die Modifizierung der chemischen Struktur von Curcumin konnten die Forscher 60 verschiedene Stoffe synthetisieren, deren Untersuchung es ermög-

licht, einige interessante Erkenntnisse über die strukturellen biologischen Zusammenhänge zu erlangen (Sharma & Strimpakos, 2008).

Die Hydroxygruppen scheinen eine signifikante Rolle für die antioxidativen Eigenschaften von Curcumin zu spielen (Suzuki et al., 2005). In Anlehnung an diese Theorie konnten Du et al. in ihrer Studie zeigen, dass die Ortho – Dihydroxylgruppen für den hemmenden Effekt der Curcuminoide verantwortlich sind, indem sie eine engere Bindungsaffinität zu den Enzymen Aldosereduktase und α -Glucosidase aufbauen (Du et al., 2006).

In einer früheren Studie konnte hingegen herausgefunden werden, dass Curcumin und seine Nachbildungen Lieferanten von Phase – II – Enzymen sind, deren Zuführung sowohl durch die Ortho – Hydroxygruppen als auch durch den β – Diketonrest gesteigert werden kann. Diese Fähigkeit spielt eine signifikante Rolle hinsichtlich der chemoprotektiven und antioxidativen Eigenschaften von Curcumin (Dinkova - Kostova & Talalay, 1999).

Andere Forscher konnten nachweisen, dass Curcumin – Nachbildungen, die keine phenolischen Gruppen aufweisen, antioxidative Eigenschaften aufzeigen, da sie die Fähigkeit besitzen, stabile Kohlenstoffradikale zu bilden (Weber, 2005).

Deutlich wird, dass für die biologischen Aktivitäten von Curcumin mehr als nur ein biochemischer Mechanismus verantwortlich ist. Zudem ist die Forschung hinsichtlich der relevanten strukturellen Bestandteile von Curcumin noch in den Anfängen. Weitere Untersuchungen in diese Richtung sind notwendig, um die genauen Zusammenhänge zu verstehen und auf diese Art und Weise den Wirkeffekt von Curcumin noch differenzierter erklären zu können.

Dennoch sind sich die Forscher über die Tatsache einig, dass Curcumin zahlreiche biologische Aktivitäten aufweist, die die Gründe für die umfassende medizinische Heilwirkung darstellen (Maheshwari et al., 2005). Abbildung 4 zeigt die Eigenschaften und Fähigkeit von Curcumin im Überblick.

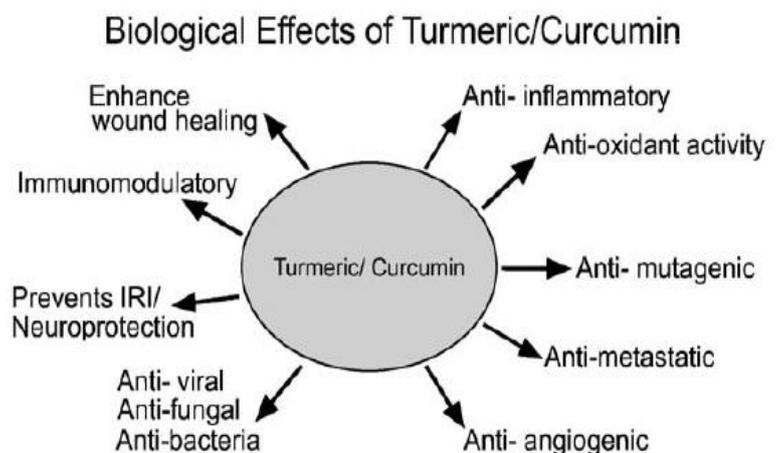


Abbildung 4: Biologische Eigenschaften von Curcumin
Quelle: Maheshwari, Singh, Gaddipati, & Srimal, 2005

So kann Curcumin eingesetzt werden, um gegen Entzündungen, oxidative Aktivitäten, Mutagene, Metastasen, Angiogenese, Viren, Pilze und Bakterien vorzugehen. Außerdem dient es zur Neuroprotektion, wirkt immunmodulieren und beschleunigt die Wundheilung.

Die genauen Wirkmechanismen der wichtigsten Eigenschaften werden nun im Folgenden differenzierter betrachtet.

4 Gesundheitsfördernde Effekte von Curcumin

4.1 Wirkmechanismus

Lange Zeit war unklar, wie Curcumin seine umfassenden Heilwirkungen entfalten kann. Erst in den letzten Jahren gingen die Forscher dem Wirkmechanismus genauer auf den Grund und konnten dadurch zahlreiche molekulare Ziele von Curcumin ermitteln.

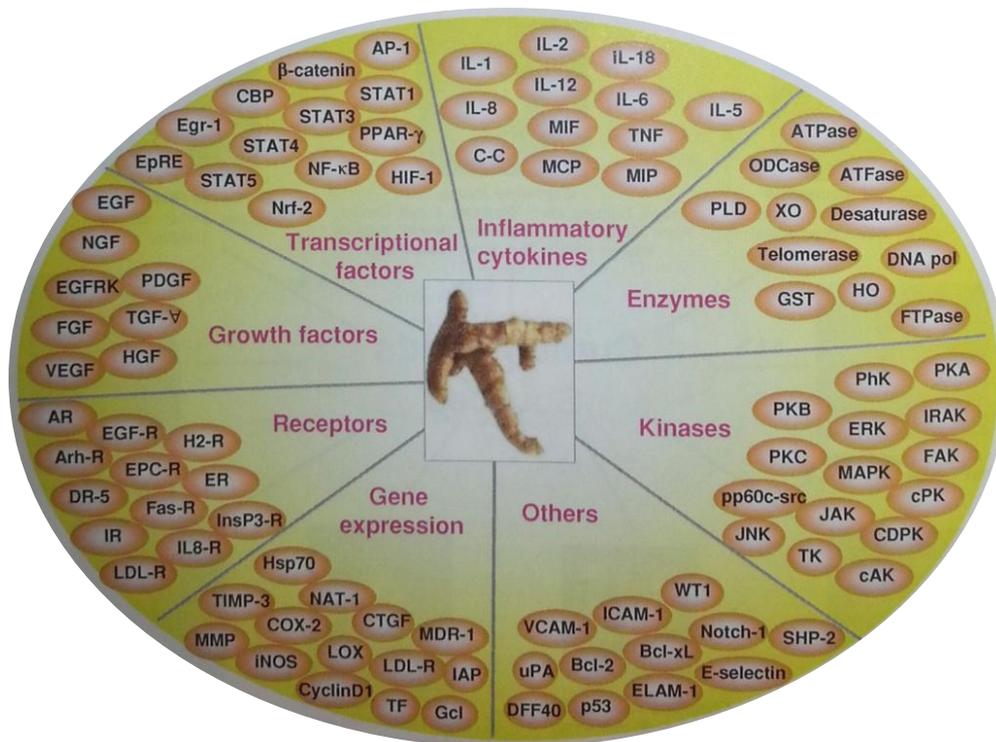


Abbildung 5: Molekulare Ziele von Curcumin

Quelle: Aggarwal et al., 2007b

Wie in Abbildung 5 zu erkennen ist, kann Curcumin diverse Genexpressionen, Rezeptoren, Wachstumsfaktoren, Transkriptionsfaktoren, entzündliche Zytokine, Enzyme, Kinasen und noch weitere Moleküle beeinflussen und dadurch auch zur Behandlung von vielzähligen Erkrankungen eingesetzt werden (Aggarwal et al., 2007b).

Durch diese weitreichende Fähigkeit gelangt Curcumin in das Zentrum der Aufmerksamkeit der Wissenschaftler, die sich mit der Frage auseinandersetzen, wodurch Curcumin in der Lage ist, seine umfangreichen Wirkungen hervorzurufen. Um diese Frage zu beantworten, ist es zunächst einmal wichtig, sich die Besonderheiten und Merkmale des Stoffes genauer anzusehen, um anschließend die positiven Auswirkungen auf die Gesundheit erklären zu können.

Curcumin ist ein Antioxidans mit entzündungshemmenden Eigenschaften.

Eine Oxidation ist eine Art innerer Rost, der durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) entsteht. Diese können unter anderem durch den Stoffwechsel, das Sonnenlicht, die Umweltverschmutzung oder den Zigarettenrauch gebildet werden. Den ROS, die umgangssprachlich auch als Sauerstoffradikale bezeichnet werden, fehlt in der äußeren Hülle ein Elektron, welches sie von anderen organischen Substanzen wie Fettsäuren, Proteinen und DNA entwenden und dadurch oxidativen Stress und oxidative Schäden hervorrufen.

Der entstandene oxidative Stress führt zu einer Bildung von niedriggradigen Entzündungen, die durch das Immunsystem ausgelöst werden und sich in den Symptomen einer Wunde mit Rötungen, Schwellungen und Wärme äußern (Aggarwal, 2011, S. 217). Entzündungen werden generell als sehr wichtig angesehen, denn sie helfen dem menschlichen Körper unerwünschte Fremdkörper wie Bakterien, Pilze, Viren oder Parasiten zu bekämpfen. Eine akute Entzündung kann daher auch sehr nützlich sein. Problematisch wird es jedoch, wenn diese chronisch wird und somit eine Autoimmunreaktion vorliegt, bei der körpereigenes Gewebe angegriffen wird (Murphy, Travers, & Walport, 2009).

Chronische, niedriggradige Entzündungen spielen eine wichtige Rolle bei nahezu jeder chronischen Zivilisationskrankheit. Dazu gehören Herz – Kreislauf – Erkrankungen, inklusive Herzinfarkt und Schlaganfall, Typ – 2- Diabetes, das wiederum das Risiko von Herz – Kreislauf – Erkrankungen vervierfacht und auch zu Nierenversagen, Blindheit oder Amputationen führen kann, Alzheimer und Parkinson, Asthma sowie autoimmune Erkrankungen, wie Rheuma oder Schuppenflechte.

In Experimenten und Untersuchungen mit Zellkulturen, Tieren und Versuchspersonen konnte herausgefunden werden, dass Curcumin aufgrund seiner antioxidativen und entzündungshemmenden Eigenschaften gegen alle genannten Krankheitszustände effektiv vorgehen kann.

Besondere Aufmerksamkeit erhielt Curcumin auch aufgrund der wissenschaftlich bewiesenen Fähigkeit, Krebs zu behandeln (Aggarwal, 2011, S. 217). In diesem Zusammenhang kann es interessanterweise auch prooxidative Fähigkeiten aufweisen (Aggarwal et al., 2007b).

Deshalb werden im Folgenden die redoxmodulierenden und entzündungshemmenden Eigenschaften von Curcumin näher betrachtet.

4.1.1 Redoxmodulierende Eigenschaften

Curcumin ist in der Lage, sowohl anti- als auch prooxidative Effekte auszuüben. Während die Eigenschaft als Antioxidans überwiegt, spielt die prooxidative Fähigkeit insbesondere bei der Antiproliferation und Tumorbekämpfung eine entscheidende Rolle (Aggarwal et al., 2007b).

4.1.1.1 Radikalfangende und antioxidative Eigenschaften

Es gibt zwei Arten von natürlich vorkommenden Antioxidantien, die sich anhand ihrer strukturellen Bestandteile unterscheiden und entweder phenolische Verbindungen oder eine β – Diketongruppe aufweisen.

Curcumin zählt allerdings zu den wenigen Antioxidantien, die beide Bestandteile – phenolische Hydroxygruppen und eine β – Diketongruppe – in einem Molekül besitzen (Itokawa et al., 2008). Antioxidantien sind für den Menschen sehr nützliche Stoffe, da sie den Körper vor freien Radikalen schützen.

Die radikalfangende Aktivität von Curcumin wird zusätzlich dadurch verstärkt, dass es zwei Methoxygruppen in der ortho – Position enthält, die als Elektronendonatoren fungieren und dadurch die phenolischen Hydroxygruppen daran hindern, ein Elektron abzugeben (Esatbeyoglu et al., 2012).

Somit zeichnen das Vorhandensein der phenolischen Gruppen, des β – Diketons, der Methoxygruppen und das Vorliegen der Enolform in wässriger Lösung Curcumin als Radikalfänger und kettenabbrechendes Antioxidans aus (Esatbeyoglu et al., 2012; Itokawa et al., 2008).



Abbildung 6: Schematische Darstellung der Radikalkettenabbruchreaktion durch Curcumin

Quelle: Itokawa et al., 2008

Wie in Abbildung 6 erkenntlich wird, ist Curcumin in der Lage, eine Kettenwachstumsreaktion zu behindern, indem es mit den für die Reaktion verantwortlichen Radikalen reagiert und dadurch die Kettenreaktion terminiert. $S-OO^\bullet$ steht dabei für die oxidierte Substanz, AH ist das Antioxidans, in dem Fall also Curcumin, A^\bullet ist das Radikal des Antioxidans Curcumin, nachdem es ein Wasserstoff-Atom abgegeben hat und X^\bullet ist entweder ein anderes Radikal oder das gleiche wie A^\bullet . Während der erste Schritt der Reaktion noch reversibel ist, ist der zweite Schritt nicht mehr rückgängig zu machen, weil stabile Stoffe ohne radikale Eigenschaften produziert werden. Der am häufigsten vorkommende Terminationsprozess ist dabei die Dimerisation von Curcumin selbst (Itokawa et al., 2008).

Aufgrund dieser Fähigkeiten kann Curcumin auch die Biomembranen vor peroxidativem Schaden schützen, indem es die Lipidperoxidation, die sich als Radikalkettenreaktion auszeichnet, hemmt und somit die Zerstörung der Zellmembranen verhindert (Menon & Sudheer, 2007).

Interessanterweise kann Curcumin neben seinen eigenen antioxidativen Wirkungen aber auch die Aktivität der körpereigenen Antioxidantien verstärken (Biswas et al., 2005), so dass es einen doppelten Effekt auf die Bekämpfung der freien Radikale ausübt.

Außerdem konnten einige Forscher auch nachweisen, dass Curcumin über genregulatorische Mechanismen endogene antioxidative Schutzsysteme hervorrufen kann.

Eine zentrale Rolle spielt dabei die Induktion des Nrf2 (Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2) – Signalwegs. Nrf2 ist ein redoxsensitiver Transkriptionsfaktor, der im basalen Zustand im Cytoplasma an seinen Repressor Keap1 gebunden ist und deshalb seine Wirkung nicht entfalten kann. Erst wenn Nrf2 frei ist und in den Zellkern translozieren kann, kann es als Heterodimer durch die Bindung an das antioxidative Antwortelement der DNA Genexpressionen von antioxidativen und Phase-II-Enzymen induzieren. Dieser Mechanismus kann über verschiedene Wege erfolgen – einen entscheidenden dabei spielt auch die Wirkung von Curcumin (Esatbeyoglu et al., 2012). Inwieweit Curcumin in den Signalweg eingreift, wird in Abbildung 7 schematisch dargestellt.

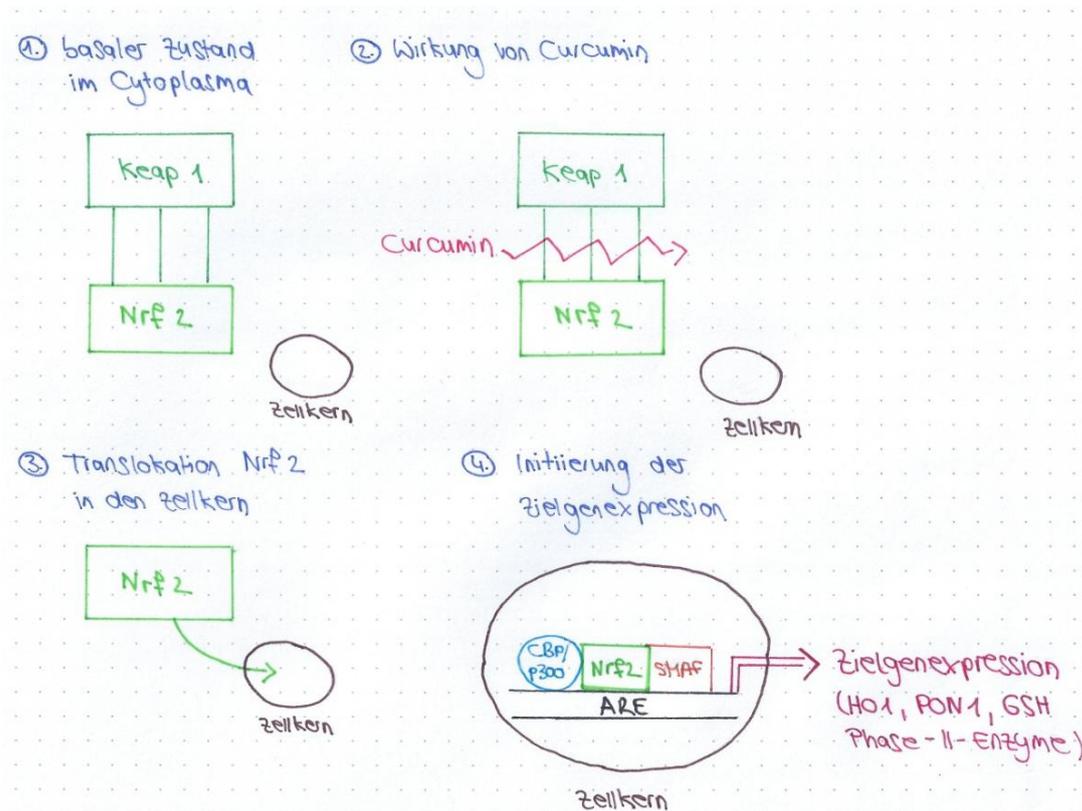


Abbildung 7: Induktion des Nrf2 - Signalwegs durch Curcumin

Quelle: eigene Abbildung nach Esatbeyoglu et al., 2012

Im ersten Schritt zeigt die Abbildung 7, dass der Transkriptionsfaktor Nrf2 an seinen Inhibitor Keap1 gebunden ist und in Folge dessen nicht in den Zellkern eindringen kann. Durch die Zugabe von Curcumin im zweiten Schritt wird die Bindung zwischen Keap1 und Nrf2 gestört. Es kommt zu einer Oxidation oder kovalenten Modifikation von Keap1, so dass sich Nrf2 aus der Bindung lösen kann. Das freie Nrf2 kann nun im dritten Schritt in den Zellkern translozieren. Dort bildet es im vierten Schritt zusammen mit dem smallMaf-Protein (sMAF) ein Heterodimer und bindet mit dem Cofaktor CBP/p300 an das antioxidative Antwortelement der DNA. Durch diesen Vorgang kann abschließend die Zielgenexpression von antioxidativen Schutzsystemen wie HO1, PON1, GSH und Phase – II – Enzymen erfolgen (Esatbeyoglu et al., 2012).

Zusammenfassend lässt sich demnach erkennen, dass Curcumin ein sehr wirksames Antioxidans ist, da es nicht nur durch seine chemische Struktur freie Radikale neutralisieren kann (Menon & Sudheer, 2007), sondern auch in der Lage ist, durch die Aktivierung des Transkriptionsfaktors Nrf2 die Genexpression vieler antioxidativer und Phase – II – Enzyme zu induzieren.

4.1.1.2 Prooxidative Eigenschaften

Stoffe, die prooxidativ wirken, werden generell als Verursacher von zahlreichen Krankheiten angesehen, während Antioxidantien für die Verzögerung oder sogar Aufhaltung der Erkrankung verantwortlich sind. Diese negativ belasteten Eigenschaften von Prooxidantien sind aber nicht immer gültig, weil viele Zytokine ihre Effekte über proentzündliche Mechanismen herbeiführen. ROS spielen auch eine wichtige Rolle in der zellulären Zytotoxizität des Immunsystems (Aggarwal et al., 2007b).

Einige Forscher konnten nun herausfinden, dass Curcumin aufgrund seiner konjugierten β -Diketon Struktur auch prooxidative Aktivitäten hervorrufen kann, die sich durch die Expression von ROS äußern (Yoshino et al., 2004; Atsumi, Fujisawa, & Tonosaki, 2005). Dieser Vorgang ist für die antiproliferativen Effekte und den apoptotischen Signalweg in Krebszellen wichtig (Bhaumik et al., 1999).

Außerdem kann Curcumin die irreversible Hemmung des Mechanismus der Thioredoxin Reduktase induzieren, indem es sich an das Enzym bindet und es in NADPH Oxidase umwandelt. Das führt wiederum zur Produktion von ROS, auf die die Krebszellen empfindlich zu reagieren scheinen. Da die Thioredoxin Reduktase in Krebszellen überexprimiert ist, kann Curcumin über diesen Mechanismus die Krebszellen vernichten (Fang, Lu, & Holmgren, 2005).

Zusammenfassend lässt sich somit erkennen, dass Curcumin auch einige prooxidative Eigenschaften aufweist, die sich insbesondere im Zusammenhang mit Krebs als positiv bewerten lassen. Durch die Mechanismen, die Curcumin hervorruft, kann sowohl die Entstehung als auch der Fortschritt der Krebserkrankung gehemmt werden.

4.1.2 Entzündungshemmende Eigenschaften

Curcumin weist sehr starke entzündungshemmende Effekte auf und kann mit der Wirkung von anderen nichtsteroidalen Antirheumatika gleichgesetzt werden.

So konnten Takada et al. herausfinden, dass Curcumin im Vergleich zu Resveratrol, Celecoxib und Tamoxifen ungefähr genauso effektiv und im Vergleich zu Aspirin und Ibuprofen sogar noch effektiver ist (Takada et al., 2004). Gleiches konnte auch in einer Studie mit Patienten, die an rheumatoider Arthritis erkrankt sind, festgestellt werden. Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe bekam als Therapeutikum Diclofenac (50 mg), die zweite eine Kombination aus Diclofenac und Curcumin und die dritte nur Curcumin (500 mg) über einen Zeitraum von 8 Wochen. Die Ergebnisse zeigten, dass die therapeutischen Effekte von Curcumin am effektivsten waren, gefolgt von der zweiten Gruppe, die eine Kombination aus Diclofenac und Curcumin einnahmen. Somit war Curcumin im Vergleich zu Diclofenac nicht nur nebenwirkungsärmer, sondern zeigte

zusätzlich noch die stärksten Verbesserungen der Symptomen bei Patienten (Chandran & Goel, 2012).

Curcumin scheint daher ein sehr wirkungsvolles nichtsteroidales Antirheumatikum zu sein. Kritisch zu betrachten ist jedoch, dass die Dosierungen der Therapeutika nicht identisch waren. Curcumin wurde in einer 10-fach höheren Konzentration eingesetzt. Diese Tatsache könnte auch der Grund für die festgestellte effektivere Wirkung von Curcumin sein. Nichtsdestotrotz besitzt Curcumin sehr wirkungsvolle entzündungshemmende Fähigkeiten, die die Studie durch geeignete Untersuchungsparameter belegt.

Diese Eigenschaften werden durch die Hemmung der Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wie NF – κ B und die Induktion von COX – 2 und LOX – 5 aus dem Arachidonsäure – Metabolismus hervorgerufen (Menon & Sudheer, 2007).

4.1.2.1 Effekte von Curcumin auf den Transkriptionsfaktor NF – κ B

NF – κ B ist als eukaryotischer, ubiquitär exprimierter Transkriptionsfaktor für die Regulation von einer Vielzahl von Genen verantwortlich, die in der Kontrolle von beispielsweise Entzündungsreaktionen, Transformationen, Zellproliferationen, Tumorentstehungen und Zelladhäsionen involviert sind (Menon & Sudheer, 2007).

Aufgrund der weitreichenden, für die menschliche Gesundheit negativen Fähigkeiten von NF – κ B wird im Folgenden zunächst einmal der klassische Signalweg differenziert betrachtet. Anschließend werden die möglichen Angriffspunkte von Curcumin aufgezeigt, die dafür sorgen, dass NF – κ B seine Transkriptionsfunktion nicht ausüben kann und auf diese Art und Weise Entzündungen vorgebeugt werden.

Zur Unterstützung zeigt Abbildung 8 in einer schematischen Darstellung zunächst den Signalweg von NF – κ B und nachfolgend, durch die rote Farbe kenntlich gemacht, die Angriffspunkte von Curcumin.

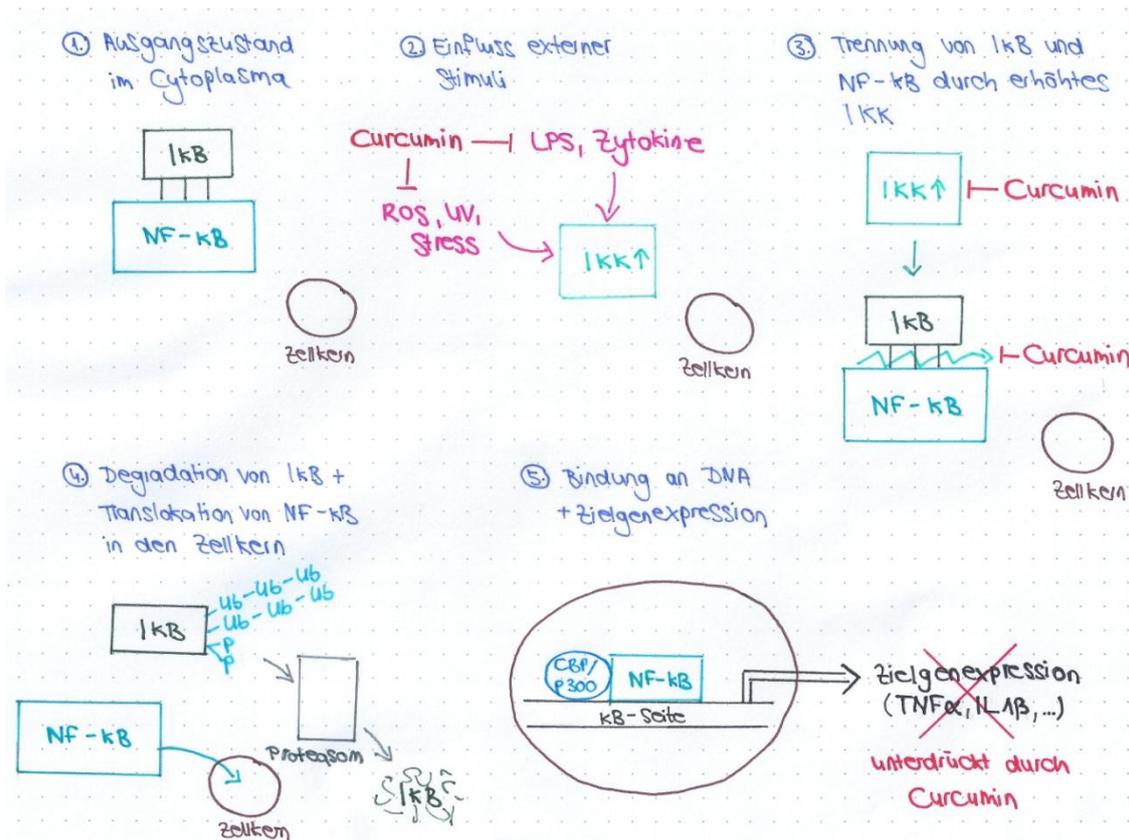


Abbildung 8: Signalweg von NF – κB und Angriffspunkte von Curcumin

Quelle: eigene Abbildung nach Menon & Sudheer, 2007; Esatbeyoglu et al., 2012

NF – κB kommt hauptsächlich als Heterodimer vor, das aus den Untereinheiten der Rel – Homologie – Domäne (Rel A, p65, p50, p52, c – Rel, v – Rel und Rel B) zusammengesetzt wird. Wie im ersten Schritt der Abbildung 8 zu sehen ist, ist NF – κB im Cytoplasma an das Protein IκB gebunden, das sich als Inhibitor von NF – κB auszeichnet. Dadurch bleibt der Transkriptionsfaktor inaktiv und kann nicht in den Zellkern eindringen. Durch das Vorhandensein von verschiedenen externen Stimuli, wie entzündlichen Zytokinen, bakteriellen Lipopolysacchariden, UV-Strahlung, Stress oder reaktiven Sauerstoffspezies, kommt es im zweiten Schritt zur Aktivierung des IκBα – Kinase – Komplexes (IKK). Dies führt wiederum im dritten Schritt dazu, dass der Inhibitor IκB von NF – κB gelöst wird. Während im vierten Schritt das Protein IκB zunächst einer Phosphorylierung und Ubiquitinierung unterzogen und anschließend im Proteasom abgebaut wird, kann der nun freie Transkriptionsfaktor NF – κB in den Zellkern translozieren. Dort bindet er im fünften Schritt zusammen mit dem Cofaktor CBP/p300 an die κB – Stelle der DNA und kann dadurch die Zielgenexpression von einer Vielzahl von Genen wie beispielsweise Zytokinen, Zellanheftungsmolekülen und Wachstumsfaktoren induzieren.

In Zellkulturstudien konnte gezeigt werden, dass Curcumin die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF – κ B hemmen kann (Menon & Sudheer, 2007; Esatbeyoglu et al., 2012). Die möglichen Angriffspunkte von Curcumin im Signalweg von NF – κ B sind in Abbildung 8 rot dargestellt.

Da Curcumin sehr starke antioxidative Eigenschaften aufweist, kann es direkt in Schritt zwei eingreifen, indem es die externen Stimuli, wie oxidativen Stress unterdrückt. Außerdem konnte festgestellt werden, dass Curcumin den I κ B α – Kinase – Komplex hemmen kann, sodass sich der Inhibitor I κ B nicht von NF – κ B löst und eine Translokation in den Zellkern nicht erfolgen kann. Da Curcumin demnach schon in dem zweiten und dritten Schritt des Signalwegs von NF – κ B eingreift, kann eine Aktivierung des Transkriptionsfaktors und die damit einhergehende Zielgenexpression von beispielsweise TNF α und IL1 β nicht stattfinden. (Menon & Sudheer, 2007; Esatbeyoglu et al., 2012).

Zusammenfassend lässt sich demnach erkennen, dass Curcumin an verschiedenen Stellen des Signalwegs von NF – κ B eingreift und so effektiv Entzündungsreaktionen und Tumorentstehungen vorbeugen kann.

4.1.2.2 Effekte von Curcumin auf den Arachidonsäure – Metabolismus

Die entzündungshemmenden Eigenschaften von Curcumin wirken sich auch auf die Unterdrückung des Arachidonsäure – Metabolismus aus.

Arachidonsäure ist eine mehrfach ungesättigte Fettsäure und gehört zu den Eicosanoiden. Als Bestandteil von Phospholipiden kommt sie in veresterter Form in Zellmembranen vor. Durch die Aktivierung der Phospholipase A2, infolge extrazellulärer Signale wie, Hormone und Neurotransmitter oder durch Umweltreize wird Arachidonsäure freigesetzt und dadurch biologisch aktiviert. Arachidonsäure gilt als entzündungsfördernd und wird durch die Enzyme Cyclooxygenase (COX) und Lipoxygenase (LOX) metabolisiert (Marks, 2000).

Cyclooxygenase katalysiert die Umwandlung von Arachidonsäure zu Prostaglandinen (Rao, 2007). Eine erhöhte Produktion von Prostaglandinen kann das Tumorwachstum beeinflussen und Effekte auf die Krebszellproliferation und Metastasierung ausüben. Die Cyclooxygenase besteht aus den zwei Isoformen Cyclooxygenase – 1 (COX – 1) und Cyclooxygenase – 2 (COX – 2). Während COX – 1 in allen Körpergeweben produziert wird und eine wichtige Rolle bei der Blutgerinnung und bei dem Schutz des Magens vor der Selbstverdauung spielt, wird COX – 2 nur in Organen wie Gehirn, Lunge, Niere und

Testes gebildet und ist für Entzündungsprozesse sowie für den Schmerz, der damit verbunden ist, verantwortlich (Rao, 2007; Marks, 2000; Menon & Sudheer, 2007).

Deshalb wird davon ausgegangen, dass COX – 2 – Hemmstoffe, wie Curcumin, sehr nützlich für die Behandlung von Entzündungen und Krebs sind (Menon & Sudheer, 2007). Der genaue Mechanismus, wie Curcumin COX unterdrücken kann, ist noch nicht bekannt. Es wird dennoch von einem pleiotropischen Effekt ausgegangen. Viele mögliche molekulare Mechanismen sind untersucht worden, unter anderem auch die Hemmung von COX durch die Unterdrückung des Transkriptionsfaktors NF – κ B wie in Kapitel 1.4.2.1 beschrieben. Ein weiterer möglicher Mechanismus kann durch die von Curcumin hervorgerufene Modulation der Expression von induzierbarem Stickstoffmonoxid – Synthase (iNOS) erfolgen. iNOS katalysieren die oxidative Desaminierung von L – Arginin und produzieren dabei Stickstoffmonoxid, das ebenfalls einen starken entzündungsfördernden Mediator darstellt (Menon & Sudheer, 2007). Verschiedene Studien haben gezeigt, dass es ein Wechselspiel zwischen der Aktivierung und Expression von COX – 2 und iNOS gibt. Wenn Curcumin demnach iNOS hemmt, führt das wiederum zu einer Hemmung von COX – 2. Der genaue Mechanismus, der sich hinter dieser Regulierung verbirgt, ist aber noch nicht komplett erforscht und scheint sehr komplex zu sein (Rao, 2007).

Genauso wie Cyclooxygenase katalysiert auch Lipoxygenase den Metabolismus der Arachidonsäure. Unter den zahlreichen Lipoxygenase – Enzymen spielen in Bezug auf Entzündungen die Metabolite, die durch die Arachidonat – 5 – Lipoxygenase (5 – LOX) hervorgerufen werden, eine entscheidende Rolle. Zu den Abbauprodukten zählen neben Hydroxyeicosanoiden und Lipoxinen insbesondere Leukotriene, die als sehr starke Entzündungsmediatoren für eine Reihe von entzündlichen Erkrankungen verantwortlich sind (Marks, 2000; Rao, 2007).

Auch 5 – LOX kann durch Curcumin reguliert werden, sodass in Folge dessen Entzündungen verhindert oder vorgebeugt werden. Genauso wie bei COX – 2 ist der Mechanismus dabei noch nicht komplett erforscht. Es gibt verschiedene Ansätze über mögliche Vorgänge, die letztendlich zur Hemmung von 5 – LOX führen könnten, evidenzbasierte und vollständige Literatur fehlt diesbezüglich jedoch noch.

Nichtsdestotrotz lässt sich zusammenfassend feststellen, dass Curcumin in der Lage ist, sowohl COX – 2 als auch 5 – LOX zu hemmen. Dadurch kann es zahlreichen Entzündungen vorbeugend und kurativ entgegenwirken (Rao, 2007).

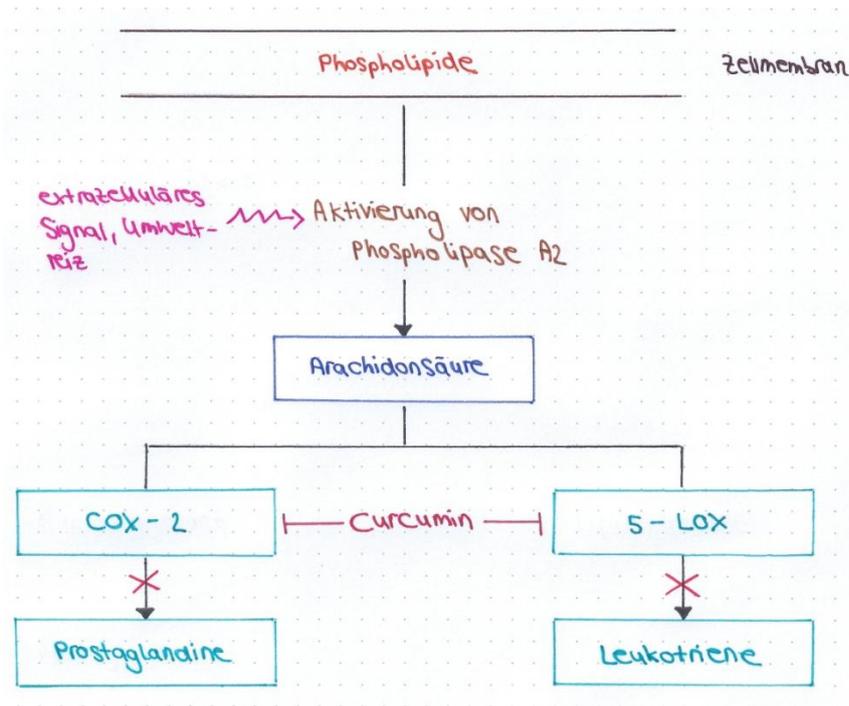


Abbildung 9: Effekte von Curcumin auf den Arachidonsäure – Metabolismus

Quelle: eigene Abbildung nach Marks, 2000; Rao, 2007; Menon & Sudheer, 2007

Durch den dualen Hemmeffekt, der in Abbildung 9 noch einmal schematisch dargestellt ist, erzielt Curcumin wirksamere Effekte als die konventionellen nichtsteroidalen Antirheumatika, da diese lediglich den Entzündungsweg über COX – 2 inhibieren, indem sie die Synthese von Prostaglandinen reduzieren. Da Leukotriene aber auch für zahlreiche Entzündungsreaktionen verantwortlich sind und zusätzlich herausgestellt wurde, dass Prostaglandine und Leukotriene komplementäre Effekte aufweisen, ist es wichtig, gegen beide Stoffe gleichermaßen vorzugehen – eine Eigenschaft, die Curcumin von Natur aus besitzt. Somit ist davon auszugehen, dass eine gleichzeitige Hemmung des COX – 2 und 5 – LOX Entzündungswegs, wie in roter Farbe in Abbildung 9 dargestellt ist, synergistische Effekte hervorruft und eine optimale entzündungshemmende Aktivität durch die Reduktion von Prostaglandinen und Leukotrienen erzielt (Rao, 2007).

Dennoch ist weitere Forschung, insbesondere hinsichtlich der Mechanismen, wie Curcumin seine Wirkung hervorruft, notwendig, um die Entwicklung von neuen Arzneimitteln zu unterstützen.

4.2 Beispielhafte therapeutische Anwendungen

Aufgrund der beschriebenen redoxmodulierenden und entzündungshemmenden Eigenschaften von Curcumin spielt es eine wichtige Rolle in der Prävention und Behandlung von zahlreichen proentzündlichen chronischen Erkrankungen (Prasad, Tyagi, & Aggarwal,

2014), zu denen auch die größten gesundheitlichen Bedrohungen wie Krebs, Herz – Kreislauf – Erkrankungen und Alzheimer – Demenz gehören (Aggarwal, 2011, S. 217). Diese werden deshalb im Folgenden auch als beispielhafte therapeutische Anwendung von Curcumin erläutert, da die differenzierte Betrachtung aller Erkrankungen, die Curcumin beeinflussen und bekämpfen kann, über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen würde.

4.2.1 Krebs

Krebs umfasst eine Gruppe von mehr als 100 verschiedenen Erkrankungen, bei denen unkontrollierbare Zellvermehrungen, Gewebeinvasionen und Metastasenbildungen charakteristisch sind (Bengmark, 2006). Krebserkrankungen sind die zweithäufigste Todesursache in den westlichen Industrienationen und werden durch eine Veränderung des Genoms verursacht. Das Risiko, an Krebs zu erkranken nimmt mit zunehmendem Alter exponentiell zu, sodass das Durchschnittsalter zurzeit bei 70 Jahren liegt.

Verursacht wird die Krebserkrankung durch einen Tumor, der sich aus bereits vorhandenem körpereigenem Gewebe bildet und dieses durch autonome, progressive und überschießende Zellteilung krankhaft vergrößert. Jeder Tumor besteht demnach, genau wie gesundes Gewebe, aus einzelnen Zellen, die sich allerdings in ihren Eigenschaften von den gesunden Zellen unterscheiden.

Während eine gesunde Zelle proliferieren, differenzieren und als differenzierte Zelle ihre Funktion ausüben kann, um anschließend in eine vorübergehende Ruhephase des Zellzyklus einzutreten oder den programmierten Zelltod zu sterben, sind Tumorzellen weitaus robuster und undifferenzierter. So können sie ihre Zellteilung und ihr Wachstum autonom regulieren, indem sie sich entweder unabhängig von Wachstumsfaktoren vermehren, oder die notwendigen Faktoren selbst produzieren. Außerdem können sich Tumorzellen unbegrenzt teilen und beachten bei ihrem Wachstum keine natürlichen Barrieren, denn der direkte Kontakt zu Nachbarzellen, der gesunde Zellen davon abhält sich weiter zu teilen, hat auf Tumorzellen keinen Effekt. Die Resistenz gegenüber wachstumshemmenden und apoptoseinduzierenden Signalen ist weiterhin charakteristisch für Tumorzellen, die teilweise auch durch defekte Signalwege, die normalerweise für den Zelltod verantwortlich sind, hervorgerufen wird (Wagener & Müller, 2009, S. 1,8,77,177). Der Übergang von einer normalen Zelle in eine maligne Tumorzelle wird als Kanzerogenese bezeichnet, die die Stufen Initiations –, Promotions – und Progressionsphase enthält. Der letzte Schritt muss nicht zwingend vorkommen, findet jedoch in der Regel statt (Zarkovic, 2000). In der Initiationsphase kommt es zu unphysiologischen, ungerichteten und irreversiblen Veränderungen der DNA, die als Mutationen bezeichnet werden. Der komplizierte Ablauf vom initialen Auslöser bis zur klinisch erfassbaren Erkrankung kann Jahre bis Jahrzehnte dau-

ern (Wagener & Müller, 2009, S. 8,61). Es kann aber auch relativ plötzlich geschehen, wenn zuvor der Kontakt zu einem stark toxischen Kanzerogen bestand (Zarkovic, 2000). Die Ursache von Krebs liegt also in Mutationen, deren Ursachen wiederum sehr vielseitig sein können. So können Mutationen spontan entstehen, durch einen Verlust von DNA – Basen oder einem Fehler der DNA – Polymerasen, die zu einer Veränderung der DNA führen, wodurch die Erbinformation verfälscht wird. Aber auch Sauerstoffradikale, die unter physiologischen Bedingungen in der Zelle entstehen, können die DNA schädigen. Des Weiteren können biologische Kanzerogene, die sich in Tumorzellen ausdrücken, Krebs verursachen. Die einzigen vermeidbaren Kanzerogene sind chemischer und physikalischer Natur und drücken sich beispielsweise durch Tabakrauch oder UV – Strahlung aus (Wagener & Müller, 2009, S. 61). Auf den so entstandenen molekularen Schaden folgt die Promotionsphase, in der Gene exprimiert werden, die für die Zellvermehrung verantwortlich sind.

Die Kanzerogenese zeichnet sich dadurch aus, dass sie nicht vorhersehbar ist und kaum verhindert oder rückgängig gemacht werden kann (Zarkovic, 2000). Das Gefährliche an malignen Tumoren ist, dass sie metastasieren können und auf diese Weise andere Organe besiedeln. Mehr als 90% der Patienten mit malignem Tumor versterben an den Folgen der Metastasierung. Allerdings wurden in den letzten Jahren bei der Bekämpfung von Krebserkrankungen Fortschritte erzielt (Wagener & Müller, 2009, S. 1,8). Es wurden Chemotherapeutika entwickelt – Stoffe, die diesem Prozess entgegenwirken können (Bengmark, 2006). Aber auch natürliche Substanzen, unter denen Curcumin zurzeit am effektivsten und hinsichtlich seiner Wirkung am umfassendsten ist, gelangen zur Prävention und Behandlung von Krebs in den Fokus der Wissenschaftler, da sie ebenso chemopräventive Eigenschaften aufweisen. Curcumin kann die Krebserkrankung auf mehreren Leveln bekämpfen. So hemmt es nicht nur die Aktivierung von Genen, die den Krebs auslösen, sondern verhindert auch die Transformation von gesunden Zellen zu Tumorzellen. Außerdem kann es die Apoptose herbeiführen. Auch die Prävention der Metastasenbildung und der Blutversorgung von Tumorzellen gehören zu den Aufgabebereichen von Curcumin. Abschließend kann es zusätzlich die Effekte von Chemotherapeutika und Bestrahlung verbessern (Aggarwal, 2011, S. 218).

Daraus lässt sich ableiten, dass Curcumin, wie in Abbildung 10 erkenntlich wird, auf allen Stufen der Kanzerogenese inhibierend eingreifen kann, um dem weiteren Fortschritt der Erkrankung entgegenzuwirken. Wie Curcumin diese Effekte hervorrufen kann, ist noch nicht vollständig verstanden. Es wird davon ausgegangen, dass sie möglicherweise durch die antioxidativen und entzündungshemmenden Eigenschaften von Curcumin ausgelöst werden. Es ist aber auch sehr wahrscheinlich, dass andere Mechanismen für die therapeutische Wirkung von Curcumin verantwortlich sind (Aggarwal et al., 2007a).

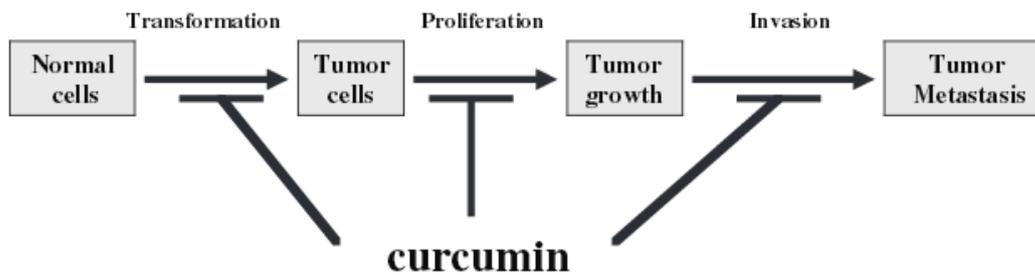


Abbildung 10: Effekte von Curcumin auf die Kanzerogenese

Quelle: (Aggarwal et al., 2007a)

Da sich eine umfassende Betrachtung aller möglichen Mechanismen als zu umfangreich gestaltet, werden im Folgenden nur die beschriebenen und hauptsächlich verantwortlichen antioxidativen und entzündungshemmenden Wirkmechanismen dargestellt.

Für die Transformation der normalen Zellen in Tumorzellen spielt unter anderem die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF – κ B eine entscheidende Rolle (Aggarwal et al., 2007a). Wie im Kapitel 4.1.2.1 graphisch veranschaulicht, wird die Aktivierung durch das Einwirken externer Stimuli, wie beispielsweise reaktive Sauerstoffradikale, hervorgerufen (Menon & Sudheer, 2007; Esatbeyoglu et al., 2012). Da ROS aber hauptsächlich auch in der Promotionsphase der Kanzerogenese eine Rolle spielen, werden sie besonders kritisch betrachtet. Denn durch ihre initiierenden und promovierenden Aktivitäten sind sie in der Lage, eine vollständige Kanzerogenese zu vollziehen und somit eigenständig Krebs zu erzeugen. Curcumin kann dieser Tendenz jedoch entgegenwirken, da es ein starkes Antioxidans mit radikalfangenden Eigenschaften darstellt. So fungiert es als Antikanzerogen und Anitpromoter, indem es vor oxidativem Stress schützt und die Kettenreaktion der Sauerstoffradikale terminiert (Zarkovic, 2000; Itokawa et. al, 2008). Auf diese Weise hemmt Curcumin gleichzeitig die Transformation und die Proliferation der Kanzerogenese. Der Signalweg von NF – κ B wird außerdem auch an der Stelle blockiert, an der sich NF – κ B von seinem Inhibitor I κ B trennt. Folglich kann NF – κ B nicht in den Zellkern eindringen und keine Wachstumsfaktoren und Zytokine, wie beispielsweise TNF α oder Interleukine, die für den weiteren Verlauf der Kanzerogenese ausschlaggebend sind, exprimieren (Menon & Sudheer, 2007; Esatbeyoglu et al., 2012).

Und auch die dritte Stufe, die Invasion, kann durch Curcumin erschwert und blockiert werden. Eine entscheidende Rolle spielen in dieser Phase insbesondere TNF α und COX – 2 (Aggarwal et al., 2007a). Da die Expression von TNF α durch die von Curcumin erzielte Inaktivierung des Transkriptionsfaktors NF – κ B nicht stattfindet (Menon & Sudheer, 2007), kann es seine schädigende Wirkung für die Invasionsphase nicht mehr ausüben.

Aber auch die Bildung von COX – 2 aus dem Arachidonsäure – Metabolismus wird durch Curcumin gehemmt (Rao, 2007), sodass der Progression ebenso vorgebeugt werden kann.

Durch diesen kleinen Überblick wird ersichtlich, dass Curcumin in der Lage ist, die Kanzerogenese auf allen Stufen durch verschiedene antioxidative und entzündungshemmende Wirkmechanismen zu verringern oder zu unterdrücken. Aber auch durch die prooxidativen Eigenschaften kann Curcumin, wie in Kapitel 4.1.1.2 beschrieben, antiproliferative und apoptoseinduzierende Effekte ausüben. Die genauen Mechanismen sind jedoch weitaus komplexer und teilweise auch noch nicht komplett erforscht, sodass weitere Untersuchungen notwendig sind.

Bislang wurden die meisten Studien auch *in vitro* oder an Tieren getestet. Größere kontrollierte Studien an Menschen sind aber bereits in Bearbeitung, sodass auch die genauen Mechanismen und die Wirkung von Curcumin als Chemotherapeutikum differenzierter erforscht werden können (Aggarwal et al., 2007a). Anhand von epidemiologischen Studien konnte aber bereits nachgewiesen werden, dass die Inzidenz an Krebs zu erkranken in den USA weitaus höher ist als beispielsweise in Indien (Sinha, Anderson, McDonald, & Greenwald, 2003). Forscher führen diese Gegebenheit auf die Tatsache zurück, dass in asiatischen Ländern nur sehr wenig gesättigte Fettsäuren und zuckerhaltige Lebensmittel verzehrt werden, dafür aber regelmäßig Curcumin und andere sekundäre Pflanzenstoffe mit chemopräventiven Eigenschaften konsumiert werden (Bengmark, 2006). Somit wird deutlich, dass Curcumin in der Prävention und Behandlung von Krebserkrankung eine sehr wichtige, effektive und anregende Substanz darstellt, an der es sich lohnt, noch weiter zu forschen.

4.2.2 Atherosklerose (Herz – Kreislauf – Erkrankung)

Atherosklerose ist die am häufigsten vorkommende Art von Herzerkrankungen (Menon & Sudheer, 2007) und demzufolge auch der führende Grund für die Morbidität und Mortalität in der westlichen Bevölkerung. Fehlernährte und/oder körperlich inaktive Kinder, Jugendliche und Erwachsene (Gebbers, 2007) leiden an der multifaktoriellen Erkrankung, bei der eine Dysregulierung des Lipidmetabolismus und abweichende Entzündungsreaktionen in den Arterienwänden eine zentrale Rolle spielen. (Hasan et al., 2014). Die Ablagerung von fettreichen Substanzen, Cholesterin, komplexen Kohlenhydraten und Fibrin in der inneren Gefäßwand sind charakteristisch für die Pathogenese der Atherosklerose (Menon & Sudheer, 2007). Die Krankheitsentstehung lässt sich in verschiedenen Stadien beschreiben. Während die Ablagerung von Schaumzellen, bestehend aus Cholesterin und körper-

eigenen Immunzellen, das noch reversible Anfangsstadium der Atherosklerose in Form von sogenannten Fettstreifen darstellt, führt eine weitere Ansammlung von Schaumzellen und anderen Körperzellen zu einer Ablagerung von atherosklerotischen Plaques, die die Blutgefäße verengen (Leitzmann & Keller, 2013, S. 130). In Folge dessen kann der Blutfluss durch die Arterie teilweise oder komplett blockiert werden und es bilden sich Thromben auf der Oberfläche der Plaques (Menon & Sudheer, 2007). Das führt zu einem vollständigen Verschluss der Arterie, sodass die Gewebe und Organe aufgrund der schlechten Blutversorgung und dem damit einhergehenden Sauerstoff- und Nährstoffmangel geschädigt werden. Im letzten Stadium kann es dadurch zum Absterben ganzer Gewebereale kommen, dessen Folge Herzinfarkte oder Schlaganfälle sein können (Leitzmann & Keller, 2013, S. 130).

Einige kontrollierbare Mechanismen, die an der Entwicklung von Atherosklerose beteiligt sind, sind Oxidation, Low – Density – Lipoprotein – Cholesterin (LDL – Cholesterin), krankhafte Blutplättchenaggregation und Entzündungen.

Curcumin hat bei der Behandlung von Atherosklerose große Bedeutung erlangt, weil es gegen alle Mechanismen vorgehen kann (Menon & Sudheer, 2007).

Aufgrund seiner starken antioxidativen Fähigkeit, kann es den oxidativen Schaden, der sich auf die Low – Density – Lipoproteine, die Blutgefäßwände und subzelluläre Membranen auswirkt, reduzieren (Aggarwal et al., 2007a).

Reaktive Sauerstoffradikale sorgen für eine große Beeinträchtigung der gesunden Arterien (Aggarwal, 2011, S. 220). Curcumin besitzt radikalfangende Eigenschaften, sodass die freien Radikale gehemmt werden und der zelluläre Schaden reduziert wird (Menon & Sudheer, 2007).

Einige Studien weisen auch darauf hin, dass Curcumin die Oxidation von LDL verhindern kann. So zeigten Naidu und Thippeswamy beispielsweise, dass Curcumin in einer Konzentration von 10 μM die Oxidation von LDL bis zu 40 – 85% hemmt und auf diese Weise stärkere Effekte als Ascorbinsäure erzielt. Außerdem konnte Curcumin neben der signifikanten Unterdrückung der Initiationsphase auch die Vermehrungsphase der LDL Oxidation blockieren (Naidu & Thippeswamy, 2002).

Zusätzlich sorgt Curcumin auch dafür, dass überschüssiges arterienblockierendes Cholesterin vernichtet wird. Somit kann die tägliche Einnahme von 500 mg Curcumin schon nach einer Woche eine Reduzierung von LDL Cholesterin um 33% und einen Anstieg von HDL Cholesterin um 29% bewirken. Der Grund dafür ist, dass Curcumin zum einen in der Leber arbeitet, wo es die Produktion von Proteinen erhöht, die LDL – Partikel binden und sie auf diese Weise aus dem Körper transportieren. Zum anderen stimuliert Curcumin auch die Leber, mehr Gallenflüssigkeit zu produzieren. Das führt dazu, dass das über-

schüssige Cholesterin leichter aufgespalten und ausgeschieden wird (Aggarwal, 2011, S. 221).

Als Thrombozytenaggregationshemmer besitzt Curcumin die Fähigkeit, Thromboxan – A₂, ein Promoter der Blutplättchenaggregation, zu hemmen. Der genaue Mechanismus ist noch nicht vollständig verstanden. Dennoch wirkt Curcumin auf diese Weise der Bildung von Blutgerinnseln entgegen und eignet sich somit zur Prävention von Atherosklerose (Miriyala, Panchatcharam, & Rengarajulu, 2007).

Auch gegen die chronischen Entzündungsprozesse, die mit der Atherosklerose in Verbindung gebracht werden, kann Curcumin vorgehen. Wie in den Wirkmechanismen beschrieben, besitzt es starke entzündungshemmende Fähigkeiten, die sich einerseits in der Unterdrückung des Transkriptionsfaktors NF – κ B ausdrücken (Miriyala, Panchatcharam, & Rengarajulu, 2007). Andererseits hemmt es aber auch die Bildung von Leukotrienen, die ansonsten bei dem Arachidonsäure – Metabolismus entstehen würden. Durch diese Eigenschaften kann Curcumin effektiv die Entzündung bekämpfen und wichtige Schritte in der Prävention der Atherosklerose einnehmen (Menon & Sudheer, 2007).

Zusammenfassend weist Curcumin demnach sehr viel Potenzial auf, das sich positiv auf die Prävention und Behandlung von Atherosklerose auswirkt. Die Mechanismen, die an der Krankheitsentstehung beteiligt sind, können von Curcumin reduziert oder sogar gänzlich unterdrückt werden.

Jedoch fehlen auch hier noch größere kontrollierte klinische Studien, um die Wirkung von Curcumin detailliert erforschen und eventuell geeignete Therapeutika herstellen zu können. Die guten und effektiven Ansätze müssen demnach noch weiter verfolgt werden, jedoch erscheint die Anwendung von Curcumin bei der Atherosklerose und den damit einhergehenden chronischen Herzkrankheiten sehr vielversprechend zu sein.

4.2.3 Alzheimer – Demenz

Die Alzheimer – Demenz ist eine multifaktorielle neurodegenerative Erkrankung, die mit einem massiven Neuronenverlust einhergeht (Esatbeyoglu et al., 2012).

Charakteristisch ist die Akkumulation von so genanntem Amyloid – Plaque zwischen den Gehirnzellen, die die Kommunikation zwischen den Neuronen erschweren. Zwar ist die Ursache für die Entstehung noch nicht bekannt, dennoch wissen die Forscher, wie es zu einer Plaque – Bildung im Gehirn kommt. Auslöser dafür sind Amyloid – β – Peptide.

Während diese in gesunden Gehirnen aufgespalten und eliminiert werden, formen sie bei

Alzheimer – Patienten Oligomere, die im Gehirn akkumulieren und Ablagerungen in Form von Amyloid – Plaques bilden (Aggarwal, 2011, S. 220; Gandy, 2005).

Zusätzlich werden auch Entzündungen und oxidativer Schaden mit der Progression von Alzheimer in Verbindung gebracht (Cole et al., 2004).

Neben den Neuronen existieren im Gehirn auch Gliazellen. Diese lassen sich in Mikroglia und Makroglia (z. B. Astrozyten) unterteilen und stellen die eigentlichen Nervenzellen des Gehirns dar. Im Zuge einer Neuroinflammation kommt es zur Aktivierung der Mikroglia, die eine Entzündungsreaktion initiieren. Diese äußert sich durch die Aktivierung von NF – κ B und der daraus resultierenden Freisetzung von proentzündlichen Zytokinen wie TNF α und IL1 β . In Folge dessen kommt es zu einer Astroglie, die die Entzündungsreaktion im Gehirn verstärken, da zusätzlich Astrozyten aktiviert werden. Dieser Mechanismus führt zu einem vermehrten Neuronenuntergang und ist somit auch an der Pathogenese der Alzheimer – Erkrankung beteiligt (Esatbeyoglu et al., 2012).

Die zurzeit erhältlichen Medikamente gegen Alzheimer reduzieren lediglich die Symptome und verlangsamen das Fortschreiten der Erkrankung. Hocheffektive Arzneimittel, die gegen die Erkrankung vorgehen, sind bisher allerdings noch nicht erhältlich. Curcumin könnte aufgrund seiner Wirkungsvielfalt das Arzneimittel der Zukunft zur Behandlung von Alzheimer – Demenz werden (Aggarwal, 2011, S. 220).

Curcumin ist dank seiner Lipophilie in der Lage, die Blut – Hirn – Schranke zu passieren. Deshalb kann es trotz der geringen Bioverfügbarkeit biologisch wirksame Konzentrationen im Gehirn erzielen.

An Labormäusen konnte nach intraperitonealer Gabe von Curcumin gezeigt werden, dass die maximale Curcuminkonzentration bereits nach 20 – 40 Minuten erreicht ist (Schiborr et al., 2010). Der schnelle Metabolismus von Curcumin sorgt jedoch dafür, dass es nach 2 Stunden nicht mehr im Gehirn nachweisbar ist (Purkayastha et al., 2009). Erfolgt die Verabreichung von Curcumin allerdings über einen längeren Zeitraum von beispielsweise 4 Monaten, so können auch beständige Curcuminkonzentrationen im Gehirn gemessen werden, die neuroprotektive Effekte hervorrufen können (Begum et al., 2008).

Curcumin kann aufgrund seiner antioxidativen und entzündungshemmenden Eigenschaften oxidativem Schaden und Inflammationen entgegenwirken.

Gerade die chronische Entzündung der Nervenzellen spielt eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese der Alzheimer – Demenz. Curcumin besitzt die Fähigkeit, Substanzen, die eine Entzündung hervorrufen und Transkriptionsfaktoren, die entzündliche Zytokine exprimieren zu reduzieren. So hemmt Curcumin COX – 2 und verhindert dadurch die Bildung von Prostaglandinen. Zusätzlich sorgt es dafür, dass der Transkriptionsfaktor NF

– κ B inaktiviert bleibt und somit keine entzündlichen Zytokine wie TNF α und IL1 β produziert werden (Mishra & Palanivelu, 2008).

Die entzündlichen Prozesse, die mit der Alzheimer – Erkrankung einhergehen, kann Curcumin demnach reduzieren oder sogar unterdrücken.

Zusätzlich besitzt Curcumin im Gegensatz zu seinem Metaboliten Tetrahydrocurcumin auch die Fähigkeit, die Amyloid – Plaquedichte zu verringern, indem es bereits aggregierte Amyloid – β – Peptide wieder löslich macht. Außerdem kann es auch der Aggregation von Amyloid – β – Peptiden vorbeugen (Begum et al., 2008), sodass dem Fortschritt der Alzheimer - Demenz nicht nur effektiv entgegen gewirkt wird, sondern auch Verbesserungen der Erkrankung möglich sind. Die unterschiedlichen Wirkungen von Curcumin und Tetrahydrocurcumin lassen darauf schließen, dass die beiden C=C – Doppelbindungen, die Curcumin neben der C=O – Doppelbindung in seiner Struktur aufweist, für die Reduktion der Plaqueablagerung und der Proteinoxidation verantwortlich sind, da diese in der Strukturformel von Tetrahydrocurcumin nicht vorkommen (Begum et al., 2008).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Curcumin in vitro und an Tiermodellen effektiv gegen die Auslöser der Alzheimer – Demenz vorgehen kann. Inwieweit Curcumin allerdings bei Menschen wirksam ist, muss noch intensiv untersucht werden.

Zwar wurde in einer randomisierten, plazebokontrollierten, doppelblinden, klinischen Untersuchung die Wirkung von Curcumin auf Patienten mit Alzheimer – Demenz getestet, jedoch war sowohl der Zeitraum von 6 Monaten, als auch die Personenanzahl von 34 zu gering, um aussagekräftige Ergebnisse zu erlangen. So konnte lediglich festgestellt werden, dass Curcumin bis zu 4 g pro Tag gute Verträglichkeiten bei Patienten mit Alzheimer – Demenz aufweist, die biologische Wirksamkeit konnte jedoch nicht eindeutig identifiziert werden. Ebenso waren in der kognitiven Leistungsfähigkeit keine Verbesserungen wahrnehmbar (Baum et al., 2008).

Anhand von epidemiologischen Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass Curcumin eine Wirkung auf Alzheimer und die kognitiven Fähigkeiten – auch bei gesunden Menschen – ausübt. So wurde festgestellt, dass die Prävalenz der Alzheimer – Demenz bei indischen Erwachsenen im Alter von 70 – 79 Jahren mit 0,7% 4,4 – fach geringer ist als bei gleichaltrigen Personen aus den USA mit 3,1% (Ganguli et al., 2000). In einer weiteren Studie wurde bei Asiaten der Zusammenhang zwischen dem Curry – Konsum und den kognitiven Fähigkeiten untersucht. Diejenigen, die gelegentlich (einmal in 6 Monaten), häufig oder sehr häufig (mehr als einmal im Monat bis täglich) Curry konsumierten, zeigten bessere kognitive Funktionen als diejenigen, die es kaum oder gar nicht verzehrten (Ng et al., 2006).

Größere kontrollierte Untersuchungen über einen längeren Zeitraum sind dennoch notwendig, um herauszufinden, ob Curcumin auch bei Menschen die Blut – Hirn – Schranke durchdringt, ob es auf die gleiche Weise biologisch wirksam wird wie in vitro und an Tiermodellen und ob es sich demnach als optimales Therapeutikum für die Alzheimer – Demenz eignet.

4.3 Bioverfügbarkeit

4.3.1 Problematik der Bioverfügbarkeit

Obwohl Curcumin aufgrund seiner beschriebenen Wirksamkeit zahlreiche therapeutische Effekte gegen viele menschliche Erkrankungen aufweist, ist sein optimales pharmakologisches Potenzial begrenzt, denn Curcumin besitzt nur eine sehr geringe Bioverfügbarkeit. Diese wird durch die schlechte wässrige Löslichkeit, die mangelhafte Absorption, den schnellen Metabolismus, den Zerfall bei alkalischen pH-Werten und die rapide Ausscheidung hervorgerufen (Gupta et al., 2012; Mohantry, Das, & Sahoo, 2012).

Zahlreiche Studien haben sich mit dieser Thematik auseinandergesetzt und die Bioverfügbarkeit von Curcumin überprüft.

Sharma et al. beispielsweise untersuchten das Verhalten von Curcumin nach einer Aufnahme von 440 – 2200 mg Curcuma – Extrakt über einen Zeitraum von 29 Tagen bei Patienten mit einem kolorektalen Karzinom. Der Curcuma – Extrakt enthielt 36 – 180 mg Curcumin und Desmethoxycurcumin suspendiert in den essentiellen Ölen der Curcumapflanzen. Jedoch konnten weder Curcumin noch dessen Abbauprodukte im Blut oder Urin gemessen werden, wohingegen im Stuhl ein Nachweis von Curcumin möglich war (Sharma et al., 2001).

Auch Lao et al. konnten nach einer einmaligen gestaffelten Aufnahme von bis zu 8 g Curcumin bei gesunden Freiwilligen keinen Nachweis im Serum finden. Curcumin wurde in Kapselform aufgenommen, dessen Inhalt ein standardisiertes Pulver, bestehend aus 95% der Curcuminoide Curcumin, Demethoxycurcumin und Bisdemethoxycurcumin, war. Erst nach einer Gabe von 10 g und 12 g konnte nach 4 Stunden ein Serumspiegel von 50,5 und 51,2 ng/ml Curcumin festgestellt werden (Lao et al., 2006).

Cheng et al. hingegen konnten die höchsten Serumkonzentrationen von Curcumin nach einer Aufnahme von 4, 6 und 8 g Curcumin über einen Zeitraum von 3 Monaten ermitteln und kamen auf die Ergebnisse von 0,51, 0,64 und 1,77 µM. In dieser Untersuchung wurde Curcumin in Tablettenform an schwererkrankte Patienten verabreicht. Jede Tablette enthielt 500 mg Curcumin. Neben den niedrigen Serumkonzentrationen von Curcumin fanden die Forscher auch heraus, dass eine Dosierung unter 4 g nahezu nicht messbar ist (Cheng et al., 2001).

Und auch Dhillon et al. konnten nach einer Gabe von 8 g Curcumin pro Tag in 1 g Kapsel-
form bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskrebs eine Plasmakonzentration von
ungefähr 22 – 41 ng/ml Curcumin nachweisen. Jede Kapsel enthielt 1 g Curcuminoide
(900 mg Curcumin, 80 mg Desmethoxycurcumin und 20 mg Bisdemethoxycurcumin)
(Dhillon et al., 2008).

Deutlich wird, dass die Studienergebnisse nur schwer miteinander zu vergleichen sind,
denn sie variieren nicht nur in der Dosis und der Dauer des zugeführten Curcumins, son-
dern auch in der Verabreichungsform und in den Versuchspersonen. Darüber hinaus gibt
es auch einen Unterschied bei den zu untersuchenden Proben. Während zwei Studien
den Serumspiegel überprüfen, ermittelt die erste Studie die Konzentration von Curcumin
im Blut und im Urin. Die letzte Studie hingegen untersucht den Curcuminspiegel im Plas-
ma. Zusätzlich ist noch davon auszugehen, dass die Messinstrumente der Forschungs-
einrichtungen unterschiedlich sensitiv sind und somit auch andere Ergebnisse erzielen.
Trotz des heterogenen Studienbildes bleibt dennoch eine Gemeinsamkeit erkennbar. Un-
abhängig davon, wie die Untersuchungsmethode aufgebaut wurde, konnte Curcumin
nach der Aufnahme entweder gar nicht oder nur in einem äußerst geringen Maße ermittelt
werden. Dies kann als Beweis für die anfangs beschriebene sehr geringe Bioverfügbarkeit
gelten.

Um diese geringe Bioverfügbarkeit erklären zu können, ist es notwendig, das Verhalten
von nativem Curcumin nach der Aufnahme differenzierter zu betrachten.

Dazu unterstützend zeigt Abbildung 11 in Form einer schematischen Darstellung die Hin-
dernisse, die für das niedrige Ansprechen von Curcumin verantwortlich sind.

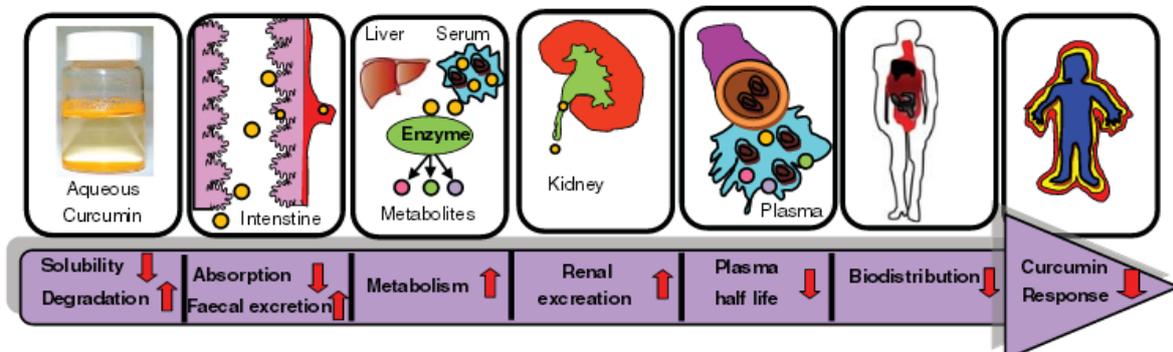


Abbildung 11: Schematische Darstellung der Hindernisse nach der Aufnahme von Curcumin

Quelle: Mohanry, Das, & Sahoo, 2012

Natives Curcumin ist als hydrophobes Polyphenol nur schwer löslich in Wasser (0,0004 mg/ml bei pH 7,4). Aber gerade die wässrige Löslichkeit ist die Schlüsseleigenschaft von therapeutischen Substanzen, weil sie nur auf diese Weise aufgelöst, aufgenommen und wirksam werden können. Da Curcumin über gerade Beschriebenes jedoch nicht verfügt, sinkt die Löslichkeit und damit gleichzeitig auch die therapeutische Wirksamkeit.

Außerdem weist Curcumin eine hohe Instabilität und einen biologischen Zerfall bei einem physiologischen pH-Wert auf (Mohantry, Das, & Sahoo, 2012). Überprüft wurde diese Eigenschaft durch die Zugabe von Curcumin in eine phosphatgepufferte Salzlösung mit einem pH-Wert von 7,4. Ergebnis der Studie war, dass sich Curcumin sehr schnell abbaut, denn nach 6 Stunden Inkubationszeit konnte nur noch 6% Curcumin gemessen werden (Mohantry & Sahoo, 2010). Lin et al. konnten zusätzlich beweisen, dass Curcumin schon innerhalb von 30 Minuten zerfällt, wenn es in eine phosphatgepufferte Lösung mit einem pH-Wert von 7,2 bei 37°C gegeben wird (Lin, Pan, & Lin-Shiau, 2000). Dies kann als Evidenz für die steigende Degradation nach der Aufnahme von Curcumin angesehen werden.

Die beiden Punkte führen im zweiten Schritt dazu, dass bei einer therapeutischen Anwendung von Curcumin eine inadäquate Stoffabsorption stattfindet, sodass die Aufnahme sinkt und eine maximale fäkale Ausscheidung zu verzeichnen ist.

Der Anteil, der vom Körper aufgenommen wird, unterliegt einem schnellen Metabolismus, dessen Folge eine maximale renale Ausscheidung ist. Daraus lässt sich feststellen, dass eine schnelle systemische Elimination von Curcumin aus dem Körper stattfindet.

Diese Hürden resultieren zusammengefasst in einer schlechten Bioverfügbarkeit und einer kurzen Halbwertszeit im Plasma, das schließlich zu einer niedrigen biologischen Aktivität führt. Die Konsequenz ist das unerwünschte geringe Ansprechen von Curcumin als Arzneimittel (Mohantry, Das, & Sahoo, 2012).

Für den Metabolismus von Curcumin spielen der Darmtrakt und die Leber eine entscheidende Rolle. Oral aufgenommenes Curcumin wird konjugiert. Als Metabolite entstehen Glucuronide und Sulfate. Intravenös oder intraperitoneal verabreichtes Curcumin unterliegt hingegen einer Reduktion zu Hexahydrocurcumin, Hexahydrocurcuminol, Tetrahydrocurcumin, Dihydrocurcumin und deren Glucuroniden (Aggarwal & Sung, 2008; Mohantry, Das, & Sahoo, 2012).

Abbildung 12 gibt noch einmal einen Überblick über die Metabolite und Ausscheidungswege von Curcumin, die sich in Abhängigkeit von dem Zuführsystem unterscheiden. Nach oraler Aufnahme wird ein Großteil von Curcumin und dessen Metabolite schnell über den Urin ausgeschieden. Nach intravenöser oder intraperitonealer Verabreichung werden die

Abbauprodukte hauptsächlich über die Galle eliminiert. Allerdings können auch einige Metabolite wie Curcumin – Glucuronide, Curcumin – Sulfate, Hexahydrocurcumin und Hexahydrocurcuminol im Plasma nachgewiesen werden (Mohantry, Das, & Sahoo, 2012).

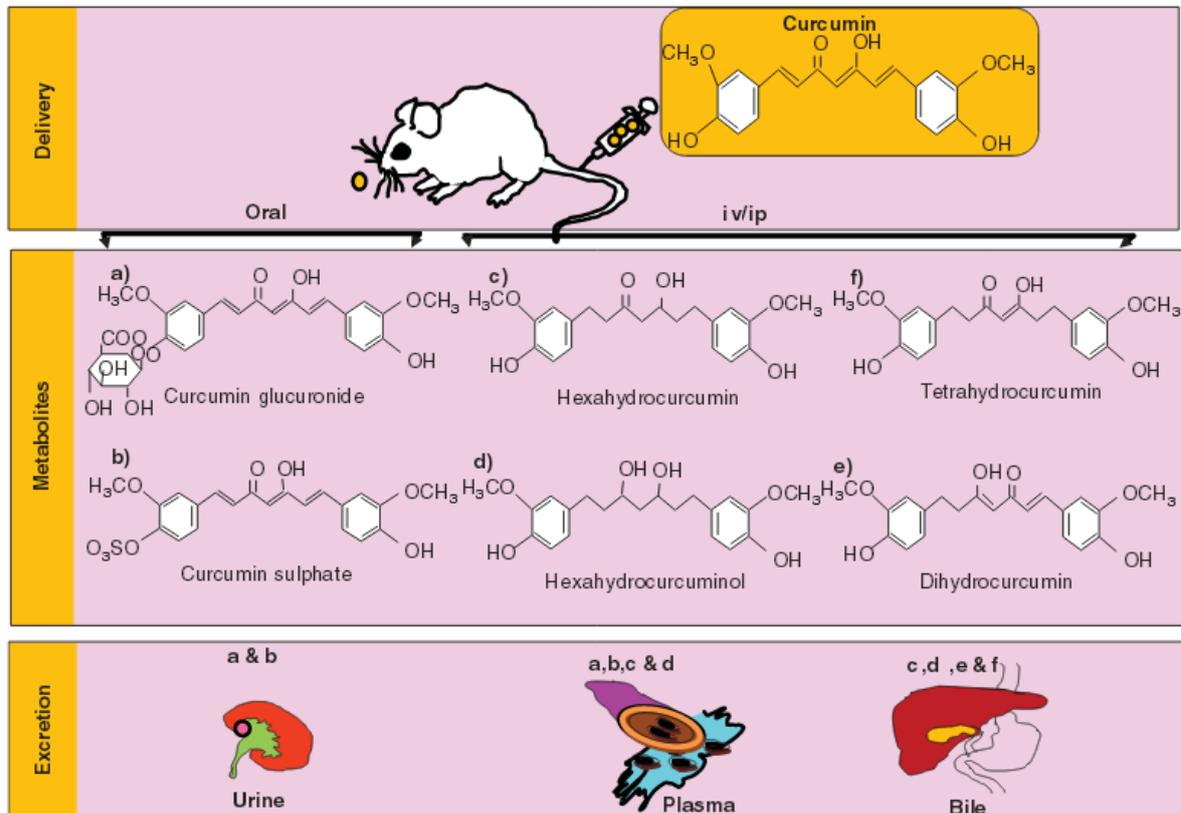


Abbildung 12: Metabolite und mögliche Ausscheidungswege von Curcumin

Quelle: Mohantry, Das, & Sahoo, 2012

Deutlich wird, dass Curcumin selbst in seiner Form nicht erhalten bleibt. Deshalb ist es an dieser Stelle interessant, die Aktivität der Abbauprodukte im Vergleich zu Curcumin zu untersuchen. Leider ist die Studienlage diesbezüglich noch in den Anfängen und nicht einheitlich. Während auf der einen Seite davon ausgegangen wird, dass alle Metabolite unabhängig davon, ob sie durch Reduktion oder Konjugation entstanden sind, biologisch inaktiv sind (Aggarwal & Sung, 2008), gehen andere Forschungsgruppen davon aus, dass die Curcumin – Glucuronide nur weniger aktiv sind als Curcumin selbst (Sandur et al., 2007; Ireson et al., 2002). Es gibt sogar auch Vermutungen darüber, dass die Abbauprodukte aktiver sein könnten als Curcumin (Pfeiffer et al., 2007).

In diese Richtung müssten demnach noch weitere Untersuchungen vorgenommen werden, um ein aussagekräftiges Ergebnis erzielen zu können.

4.3.2 Methoden zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit

Da Curcumin jedoch zahlreiche wertvolle medizinische Eigenschaften besitzt, ist es nun das Ziel der Forscher die Bioverfügbarkeit so zu erhöhen, dass die therapeutischen Effekte von Curcumin auch wirksam werden. Es gibt sehr viele Denkansätze und Herangehensweisen, die sich mit dieser Thematik auseinandersetzen (Anand et al., 2007). Durch die Verbesserung der genannten Problemstellen, soll auch ein Anstieg der Bioverfügbarkeit von Curcumin erzielt werden können (Gupta et al., 2012). Unter den zahlreichen Lösungswegen gibt es 7 Hauptmethoden, mit denen die dargestellte Problematik behoben werden soll. Dazu gehören die Anwendung von Hilfsmitteln, Derivaten und Analogien, Nanotechnologie, Liposomen, Phospholipidkomplexen, Mizellen und Erhitzung. Im Folgenden findet eine differenzierte Betrachtung der einzelnen Ansätze statt.

4.3.2.1 Hilfsmittel

Hilfsmittel können durch den störenden Eingriff auf die hepatische und intestinale Glucuronidierung den Stoffwechselweg von Curcumin blockieren, weshalb sie auch zu den wichtigsten Methoden zählen, die die Bioverfügbarkeit von Curcumin erhöhen (Aggarwal & Sung, 2008; Anand et al., 2007). Das bekannteste Beispiel dafür ist die Studie von Shoba et al., die Curcumin mit Piperin kombiniert haben. Das Alkaloid Piperin ist ein Bestandteil der Piper Spezies *Piper nigrum* L. (schwarzer Pfeffer) und *Piper longum* L. (langer Pfeffer). Es ist ein bekannter Hemmstoff für die hepatische und intestinale Glucuronidierung und wird dadurch häufig zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit eingesetzt. Zur Überprüfung der Effektivität im Zusammenhang mit Curcumin haben Shoba et al. in vivo Versuche an Tieren und freiwilligen Versuchspersonen durchgeführt.

In dem Experiment mit Ratten wurde zunächst nur Curcumin alleine (2 g/kg) verabreicht und eine moderate Serumkonzentration von Curcumin über einen Zeitraum von 4 Stunden gemessen. Nach der gleichzeitigen Gabe von Piperin (20 mg/kg) erhöhte sich die Serumkonzentration 1-2 Stunden nach der Aufnahme und die Bioverfügbarkeit wurde um 154% gesteigert.

Auch in dem Experiment mit den freiwilligen Versuchspersonen wurde 2 g Curcumin zunächst alleine verabreicht. Nach der Aufnahme war der Serumspiegel sehr gering und konnte teilweise sogar gar nicht gemessen werden. Die gleichzeitige Einnahme von 20 mg Piperin produzierte 0,25 – 1 Stunde nach der Aufnahme eine weitaus höhere Serumkonzentration und die Bioverfügbarkeit wurde um 2000% gesteigert.

Somit war das Ergebnis der Studie, dass Piperin in den gewählten Dosierungen die Serumkonzentration, die Höhe der Aufnahme und die Bioverfügbarkeit von Curcumin sowohl bei Ratten als auch bei Menschen verbessert, ohne Nebenwirkungen zu

verzeichnen. Das weist darauf hin, dass Piperin bei der Hemmung des Metabolismus von Curcumin eine entscheidende Rolle spielt (Shoba et al., 1998).

Auch die Kombination mit anderen Hilfsmitteln wie Curcumin mit Quercetin und Curcumin mit Genistein zeigen positive Effekte.

Obwohl die Untersuchungen noch weiter und differenzierter durchgeführt werden müssen, um aussagekräftigere Ergebnisse zu erzielen, lässt sich anhand der derzeitigen Forschungsergebnissen deutlich erkennen, dass die Aktivität von Curcumin durch Hilfsstoffe verändert werden kann, um eine positivere Auswirkung auf die Gesundheit zu erlangen (Anand et al., 2007).

4.3.2.2 Derivate und Analogien

Die chemische Struktur spielt eine entscheidende Rolle für die biologischen Aktivitäten von Curcumin. So hat beispielsweise die Isomerisierung einen Einfluss auf die antioxidative Eigenschaft von Curcumin. Aus diesem Grund erhoffen sich die Forscher, durch Modifikation eine verbesserte biologische Aktivität von Curcumin zu erreichen (Anand et al., 2007).

4.3.2.3 Nanotechnologie

Nanozuführsysteme haben in der letzten Zeit zunehmend an Aufmerksamkeit gewonnen, da sie für stark hydrophobe Stoffe wie Curcumin gut geeignet sind und Probleme wie Löslichkeit, Bioaktivität und Bioverfügbarkeit bewältigen können. Es gibt zahlreiche Nanopartikel – Typen für die Zuführung von Curcumin, die bei verschiedenen Krankheiten angewandt werden können. Darunter zählen unter anderem feste Lipid – Nanopartikel, Nano-suspensionen, Nanoemulsionen und Hydrogelnanopartikel (Anand et al., 2007; Mohantriy, Das, & Sahoo, 2012). So führte beispielsweise eine auf Nanokügelchen basierende Nanoemulsion zu einer Verbesserung der Löslichkeit von Curcumin (Kumar et al., 2012). Auch das Umgießen von Curcumin mit Hydrogelnanopartikel erbrachte eine homogene Curcumin – Suspension in wässrigen Lösungen im Vergleich zu nativem Curcumin (Guzman – Villanueva et al., 2013). Die bessere Löslichkeit führt zu einer gesteigerten Bioaktivität und Bioverfügbarkeit, sodass wiederum die zelluläre Aufnahme von Curcumin erhöht wird (Moghadamtousi et al., 2014).

Gerade in den letzten Jahren ist das Interesse für die Nanotechnologie bezüglich des Transports von Curcumin immer stärker in den Fokus der Forscher gelangt. Dennoch sind weitere Untersuchungen notwendig, um differenziertere Ergebnisse zu erzielen.

4.3.2.4 Liposome

Liposome werden als effektive Arzneimittel – Carrier bezeichnet, da sie die Fähigkeit besitzen, hydrophobe Stoffe zu lösen, ohne dabei deren pharmakokinetische Eigenschaften zu verlieren. In Rattenversuchen zeigt oral aufgenommenes Curcumin, das von

Liposomen umhüllt ist im Vergleich zu nativem Curcumin nicht nur eine höhere Bioverfügbarkeit, sondern gleichzeitig auch eine verbesserte Absorption (Takahashi et al., 2009). Nichtsdestotrotz sind weitere – insbesondere in vivo Studien – notwendig, um die Effektivität der Liposome evidenzbasiert betrachten zu können.

4.3.2.5 Phospholipidkomplex

Auch die Komplexbildung mit Phospholipiden führt sowohl zu einem starken Anstieg der Bioverfügbarkeit, als auch zu einer schnelleren und besseren Absorption von Curcumin (Mohantry, Das, & Sahoo, 2012). In einer Studie wurde die Komplexbildung von Curcumin mit Phosphatidylcholin untersucht. Nach der Aufnahme dieses Komplexes konnte eine Verbesserung der Bioverfügbarkeit, der Pharmakokinetik und der Löslichkeit gezeigt werden (Gupta & Dixit, 2011).

4.3.2.6 Mizellen

Mizellen zeichnen sich durch einen hydrophoben Kern und eine hydrophile Hülle aus. In einem solchen System kann Curcumin in den hydrophoben Bereich aufgenommen werden und durch die äußere hydrophile Lage eine stabile Dispersion in wässrigen Medien formen. Je nachdem welche Arten von Mizellen verwendet werden, zeigen sich verbesserte Bioverfügbarkeit, Löslichkeit, Stabilität und Halbwertszeit (Mohantry, Das, & Sahoo, 2012).

Insbesondere flüssige Mizellenpräparate verbessern die Bioverfügbarkeit signifikant, ohne jedoch die Sicherheitsparameter von Curcumin zu beeinflussen. Deshalb eignet sich diese Art von Zuführsystemen auch gut, um Curcumin dem Menschen zu verabreichen. (Schiborr et al., 2014).

4.3.2.7 Erhitzung

Kurien et al. untersuchten das Verhalten von Curcumin und Curcuma nach Erhitzung. Das Ergebnis der Studie war, dass sich die Löslichkeit von Curcumin 12-fach und die von Curcuma 3-fach erhöhten, wenn eine Lösung von Curcumin oder Curcuma 10 Minuten lang gekocht wurde. Doch obwohl eine Verbesserung der Löslichkeit zu verzeichnen war, blieb der Großteil unlöslich.

Die Untersuchung lässt zusätzlich noch einige Fragen offen. Es gibt keine Daten darüber, ob durch Erhitzen gelöstes Curcumin einen Effekt auf die Bioverfügbarkeit von Tieren und Menschen hat. Des Weiteren konnte zwar festgestellt werden, dass erhitztes Curcumin stabiler ist, weil es langsamer degradiert. Die Ursache hierfür ist bisher aber noch nicht identifiziert worden (Kurien et al., 2007).

Auffällig ist, dass noch viele Untersuchungen notwendig sind, um den Effekt der Erhitzung auf Curcumin hinsichtlich Bioverfügbarkeit und Stabilität erklären zu können. Jedoch eignet sich die Studie gut, um festzustellen, dass Curcumin durch die Erhitzung seine Struk-

tur beibehält, sodass Curcuma als Gewürz zum Kochen ohne Bedenken verwendet werden kann und seine biologischen Eigenschaften dennoch beibehält.

4.3.2.8 Kommentar zu der Verbesserungsmethoden

Positiv zu verzeichnen ist, dass es zahlreiche gute Ansätze gibt, um die Bioverfügbarkeit von Curcumin zu erhöhen, sodass die diskutierten Heilwirkungen und therapeutischen Effekte auch erfolgreich angewandt werden können. Dennoch mangelt es an aussagekräftigen Ergebnissen. Viele Untersuchungen – insbesondere in vivo Untersuchungen an Menschen – sind noch erforderlich, um die Methoden evidenzbasiert betrachten zu können. Gerade aber auch die neueren Zuführsysteme, wie die Nanotechnologie, Liposome, Phospholipidkomplexe und Mizellen, bei denen die Forschung noch in den Anfängen steht, zeigen viel Potenzial und sind es wert, differenzierter erforscht und betrachtet zu werden. Der rasante Anstieg der Studien in den letzten Jahren bezüglich der Bioverfügbarkeit von Curcumin zeigt, dass die Forscher auch ein großes Interesse daran haben, die Problemstellen zu beseitigen, die Curcumin momentan noch daran hindern, seine Wirkungen vollständig zu entfalten. Sie haben die Besonderheit und die umfassenden biologischen Aktivitäten von Curcumin erkannt und forschen deshalb intensiv nach neuen Wegen, Curcumin auch wirksam zu machen. Auf diese Art und Weise ist es möglich, evidenzbasierte Verfahren zu entwickeln, die die Bioverfügbarkeit von Curcumin erhöhen und es dadurch zu einem erfolgversprechenden Arzneimittel zur Behandlung von zahlreichen Erkrankungen machen.

4.4 Dosierung

Bezüglich der Dosierung mangelt es an aussagekräftiger Literatur. Studien, die sich mit der optimalen Dosierung von Curcumin beschäftigen, sind nicht zu finden. Zwar gibt es zahlreiche Untersuchungen, die unterschiedliche Dosierungen mit verschiedenen Verabreichungsformen testen, jedoch konnte dadurch nur die geringste und die höchste verträgliche Konzentration von Curcumin ermittelt werden. So kamen Cheng et al. zu dem Ergebnis, dass eine Dosis unter 4 g Curcumin pro Tag nahezu nicht messbar ist (Cheng et al., 2001). Sharma et al. konnten hingegen auch nach einer Dosierung von 3,6 g pro Tag Konzentrationen von Curcumin im Plasma und Urin feststellen, jedoch ist es nicht sicher, ob Curcumin unterhalb von 3,6 g pro Tag seine biologischen Aktivitäten hervorrufen kann (Sharma et al., 2004). Daraus lässt sich schließen, dass die minimale Dosierung von Curcumin, um medizinische Wirkungen erzeugen zu können, zwischen 3,6 g – 4 g pro Tag liegen sollte. Lao et al. haben sich mit der maximal verträglichen Konzentration beschäftigt und konnten ermitteln, dass eine einmalige orale Gabe von 12 g Curcumin zu keinen Nebenwirkungen führte (Lao et al., 2006). Die Spannweite der Verabreichungsdosis liegt demnach zwischen 3,6 g – 12 g Curcumin. Kritisch zu

betrachten ist jedoch, dass die Dosierung von 3,6 g für 4 Monate täglich verabreicht wurde (Sharma et al., 2004) und die hohe Dosierung von 12 g Curcumin nur einmalig gegeben wurde (Lao et al., 2006). Somit bleibt offen, ob Curcumin in hoher Dosierung über einen längeren Zeitraum auch seine Verträglichkeit beibehält. Desweiteren gibt es keine Auskunft über die optimale Dosierung von Curcumin. Zwar ist die Spannweite der biologischen Wirksamkeit bekannt, wieviel g Curcumin aber für die Bekämpfung der jeweiligen Erkrankung optimal sind, wird nicht erwähnt. Sicherlich variiert die Dosis auch in Abhängigkeit von der Art und dem Fortschreiten der Erkrankungen. Die vielen Fragen, die offen bleiben, zeigen, dass Curcumin bezüglich der Dosierung noch sehr viel genauer und differenzierter erforscht werden muss, um die jeweils geeignete Dosis feststellen und Curcumin auch als wirksames Therapeutikum anwenden zu können.

4.5 Verträglichkeit

Generell wird Curcumin von der Food and Drug Administration der Vereinten Staaten als sicher anerkannt (GRAS = Generally Recognize As Safe). Der Gemeinsame FAO/WHO – Sachverständigenausschuss für Lebensmittelzusatzstoffe hat 1996 einen ADI – Wert für Curcumin von 0,1 – 3 mg/kg Körpergewicht festgelegt. Für die klinischen Untersuchungen werden aber die täglich empfohlenen Dosierungen überschritten, weshalb es wichtig ist, die Sicherheit und Toxizität von Curcumin in höherer Konzentration zu ermitteln (Sharma & Strimpakos, 2008).

Positiverweise zeigt Curcumin aber auch bei hohen Dosierungen bis zu 12 g keine ernsthaften Nebenwirkungen (Lao et al., 2006) und wird von der Mehrheit der Probanden sehr gut vertragen (Lechler, 2008).

Nur vereinzelt traten einschränkende Nebenwirkungen auf, wie beispielsweise Kontaktdermatitis, Diarrhö, Gewichtszunahme, Obstipation, Flatulenz, Magenbeschwerden, Übelkeit, Bauchschmerzen und gelber Stuhl (Liddle et al., 2006; Lechler, 2008; Nagpal & Sood, 2013; Schiborr et al., 2014). Allerdings waren diese nicht dosisabhängig (Lao et al., 2006) und es ist noch unklar, ob sie durch die Gabe von Curcumin oder durch die Erkrankung der Patienten hervorgerufen wurden (Sharma & Strimpakos, 2008).

Eine Kontraindikation gibt es bei Patienten mit einem Verschluss der Gallengänge oder mit Gallensteinen, da Curcumin eine gesteigerte Gallenblasenkontraktion herbeiführt. Für gesunde Menschen ist diese Eigenschaft positiv anzusehen, da dadurch die Bildung von Gallensteinen vermieden wird. Patienten, die aber bereits darunter leiden oder andere Erkrankungen der Gallenblase aufweisen, sollten Curcumin meiden, da sich sonst möglicherweise die Symptome noch weiter verstärken können (Yang, 2009; Ahmed & Gilani, 2013).

Auch Wechselwirkungen konnten mit Curcumin festgestellt werden. So kann Curcumin mit einigen Chemotherapeutika interagieren und deren Aktivität unterdrücken.

Insbesondere bei Brustkrebs kann Curcumin den Zelltod, der durch das Chemotherapeutikum hervorgerufen wird, hemmen. Deshalb ist es für Frauen, die sich einer Chemotherapie gegen Brustkrebs unterziehen, ratsam, Curcumin zu meiden (Somasundaram et al., 2002). Sicherlich steht die Interaktion von Curcumin auch in Abhängigkeit mit dem jeweiligen Chemotherapeutikum. So konnte Aggarwal et al. zeigen, dass Curcumin die Wirkung von einigen Chemotherapeutika auch verstärken kann (Aggarwal et al., 2005).

Deutlich wird, dass Curcumin in Abhängigkeit von dem gewählten Chemotherapeutikum unterschiedliche Wirkungen hervorrufen kann. Krebspatienten sollten daher die Einnahme von Curcumin nur in Absprache mit ihrem behandelnden Arzt vornehmen.

Desweiteren kann Curcumin auch die Blutplättchenaggregation hemmen. Dadurch kann das Risiko der inneren Blutung bei Menschen, die bereits gerinnungshemmende Mittel und Thrombozytenaggregationshemmer einnehmen, erhöht werden (Yang, 2009).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Curcumin sogar in hohen Dosen sehr verträglich ist und somit optimal für den Einsatz als Arzneimittel geeignet ist. Dennoch sollten noch weitere Untersuchungen bezüglich Dosierung und Dauer der Einnahme erfolgen. Die vereinzelt Nebenwirkungen, die nach der Gabe von Curcumin aufgetreten sind, sind unabhängig von der Dosis und scheinen nicht sehr schwerwiegend zu sein. Die genaue Abgrenzung dahingehend, ob die aufgetretenen Symptome tatsächlich durch die Einnahme von Curcumin oder durch die Erkrankung selbst hervorgerufen wurden, bleibt noch zu klären. Weitere Forschung ist demnach notwendig, um differenzierte und aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen.

5. Schlussfolgerung und Ausblick

Curcuma und insbesondere seine aktivste Komponente Curcumin sind aufgrund der gesundheitsfördernden Effekte in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus der Forschung gelangt. Die umfassenden therapeutischen Fähigkeiten und die damit einhergehenden vielfältigen Effekte auf zahlreiche Systeme im Körper deuten darauf hin, dass Curcumin eine sichere, verträgliche und effektive Alternative für konventionelle Arzneimittel darstellt. Wie Curcumin seine medizinischen Heilwirkungen hervorruft, ist zurzeit noch nicht vollständig verstanden. Dennoch sind sich die Forscher einig, dass es zahlreiche biologische Aktivitäten aufweist, die für die therapeutischen Fähigkeiten verantwortlich

sind. Diese werden hauptsächlich durch die antioxidativen und entzündungshemmenden Eigenschaften hervorgerufen. So kann Curcumin als Radikalfänger effektiv oxidativem Schaden vorbeugen und als Antioxidans die Genexpression wichtiger antioxidativer und Phase – II – Enzyme bewirken. Als entzündungshemmender Stoff verhindert es die Bildung von beispielsweise entzündlichen Zytokinen, Prostaglandinen und Leukotrienen, indem es in die Signalwege von Transkriptionsfaktoren und in den Arachidonsäure – Metabolismus eingreift. Zwar ist es sehr wahrscheinlich, dass auch noch weitere Mechanismen an der umfassenden medizinischen Wirkung von Curcumin beteiligt sind, dennoch wird davon ausgegangen, dass diese beiden Vorgehensweisen die Hauptmechanismen darstellen, durch die Curcumin weitere gesundheitsfördernde Effekte ausüben und somit auch gegen die größten gesundheitlichen Bedrohungen wie Krebs, Herz – Kreislauf – Erkrankungen und Alzheimer vorgehen kann. Auf den ersten Blick scheint Curcumin demnach ein wahres Wundermittel zu sein.

Bei genauerer Betrachtung fällt jedoch auf, dass diese Ansicht eher kritisch zu betrachten ist. Das größte Problem, das im Zusammenhang mit Curcumin als Therapeutikum gesehen wird, ist die geringe Bioverfügbarkeit, die folglich auch das pharmakologische Potenzial und die biologische Wirksamkeit begrenzt. Hervorgerufen wird diese durch die schlechte wässrige Löslichkeit, die mangelnde Absorption, den schnellen Metabolismus, den Zerfall bei alkalischen pH-Werten und der unmittelbaren Ausscheidung. Unabhängig von dem Verabreichungsweg, durch den sich nur die Abbauprodukte und Ausscheidungswege unterscheiden, bleibt das Ergebnis – die geringe Bioverfügbarkeit – gleich. Zwar arbeiten die Forscher, angetrieben durch die Besonderheit und die scheinbar zahlreichen therapeutischen Effekte von Curcumin, an verschiedensten, teilweise auch schon erfolgreichen Methoden zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit und der damit verbundene biologischen Wirksamkeit von Curcumin, jedoch bleibt die diesbezüglich auftretende Kehrseite meist ungeachtet.

Als allererstes fällt auf, dass durch die Einnahme von dem Gewürz Curcuma, in dem nur 2 – 5% Curcumin enthalten ist, keine medizinischen Heilwirkungen erzielt werden können. Die geringe Konzentration verbunden mit der niedrigen Bioverfügbarkeit wird keinen Effekt auf den Körper ausüben. Laien, die in Zeitschriften auf die Wirksamkeit von Curcuma aufmerksam gemacht und durch den täglichen Verzehr in den Glauben versetzt werden, etwas Gutes für ihre Gesundheit getan zu haben, werden getäuscht. Dieses Verhalten kann auch sehr gefährlich enden, wenn sie ihre konventionellen Arzneimittel absetzen und auf das „Heilmittel“ Curcuma zurückgreifen. An der Stelle muss deshalb ausdrücklich erwähnt werden, dass der Wechsel zu alternativen Therapien immer zuerst mit dem behandelnden Arzt abgesprochen werden sollte. Mit dieser Beobachtung einhergehend wird deutlich, dass Curcumin nur biologisch wirksam werden kann, wenn es in Form von Supp-

lementen und durch geeignete Kombinationen oder Verfahrensweisen aufgenommen wird. Gleichzeitig führt dies aber wiederum dazu, dass die Sicherheit und die geringen Nebenwirkungen, die natives Curcumin aufweist, nicht ohne Weiteres auf die Verbesserungsmethoden übertragen werden können, sodass die Verträglichkeit diesbezüglich zusätzlich kritisch zu betrachten ist. Am auffälligsten ist jedoch, dass der Körper durch verschiedene Mechanismen versucht, Curcumin schnellstmöglich wieder auszuscheiden. Inwieweit sich dann eine bessere Bioverfügbarkeit durch gesteigerte Curcuminkonzentrationen tatsächlich positiv auf den Organismus auswirkt, bleibt zu hinterfragen.

Weitere zurzeit noch offengebliebene Fragen zeigen sich in der Dosierung und in den Nebenwirkungen. Zwar konnte gezeigt werden, in welcher Spanne Curcumin vertragen und gleichzeitig nachweisbar ist, wie hoch die optimale Dosierung bei der jeweiligen Erkrankung ist, muss allerdings noch erforscht werden. Und auch die Betrachtung der Nebenwirkungen muss weiter differenziert werden. Die Nebenwirkungen, die vereinzelt auftreten, können nicht sicher der Verabreichung von Curcumin zugeschrieben werden, da sie möglicherweise auch durch die Erkrankung der Patienten hervorgerufen werden. Neben dieser Feststellung zeigt aber auch die überwiegende Zahl der Studien in Zellkulturen oder an Tiermodellen, dass die Forschung bezüglich Curcumin noch in ihren Anfängen steht. So gibt es zahlreiche präklinische Untersuchungen, die darauf abzielen, sehr viele kleine Teilgebiete im Zusammenhang mit Curcumin zu erforschen. Jede Forschungsgruppe erzielt für sich zwar Ergebnisse, vergleichbare, aussagekräftige und evidenzbasierte Literatur ist aber kaum zu finden. So fällt es sehr schwer, die Studienergebnisse in Relation zu setzen, da sie nicht nur in der Dosierung und der Dauer des zugeführten Curcumins Unterschiede aufweisen, sondern auch in der Verabreichungsform, der Verabreichungsart, dem Studiendesign und den Untersuchungsparametern. Zusätzlich bleibt kritisch zu betrachten, dass die hohen Curcumin – Konzentrationen, die in Zellkulturen und teilweise auch an Tiermodellen verwendet werden, auf Menschen nicht übertragbar sind, sodass folglich auch die Ergebnisse variieren. Sehr deutlich wird diese Erkenntnis beispielsweise an der Studie von Shoba et al., die eine Kombination aus Curcumin und Piperin sowohl Ratten als auch Menschen verabreichten und anschließend die Ergebnisse gegenüberstellten.

Nichtsdestotrotz wird durch die präklinischen Studien dennoch deutlich, dass Curcumin zahlreiche therapeutische Fähigkeiten besitzt. Allerdings fehlen zurzeit noch große, kontrollierte klinische Langzeitstudien, die die Wirkung von Curcumin auch am Menschen detailliert erforschen und das therapeutische Potenzial untersuchen.

Dementsprechend fällt die Beantwortung der Themenstellung „Diskutierte Heilwirkungen der Inhaltsstoffe von Curcuma – was ist evidenzbasiert?“ zurzeit noch relativ nüchtern aus. Jedoch sind Humanstudien aktuell schon in Bearbeitung. Die Auswertung der Ergebnisse wird Auskunft über die therapeutische Wirksamkeit von Curcumin an Menschen geben. Wichtig zur Unterstützung der Medikamentenentwicklung ist auch, dass die Wirkmechanismen noch differenzierter betrachtet und komplett erforscht werden. Daran anschließend sind weitere Untersuchungen zur Überprüfung der optimalen Dosierung, Sicherheit, Bioverfügbarkeit und Effektivität von auf Curcumin basierenden Arzneimitteln notwendig. Erst danach können Aussagen über die Eignung von Curcumin als Therapeutikum zur Prävention und Behandlung von Erkrankungen getroffen werden.

Die guten, effektiven und zum Teil auch vielversprechenden Ansätze, die zurzeit bereits existieren, ermutigen jedoch, an der Thematik weiter zu forschen. Somit ist es momentan auch noch nicht ausgeschlossen, Curcumin in naher Zukunft als natürliches, bezahlbares und effektives Arzneimittel zur Bekämpfung von zahlreichen Erkrankungen einzusetzen.

Zusammenfassung

Curcuma ist ein gelbes Gewürz, das aus dem Wurzelstock der Heilpflanze *Curcuma longa* Linn gewonnen wird. Obwohl die Geschichte und therapeutische Anwendung von Curcuma Jahrtausende zurückreicht, ist es aufgrund seiner umfangreichen medizinischen Wirksamkeit besonders in den letzten Jahren wieder in den Fokus der Forschung gelangt. Ziel der Wissenschaftler, die auf der Suche nach bezahlbaren und nebenwirkungsarmen Alternativen zur Prävention und Behandlung von Erkrankung sind, ist die Identifikation der Wirkmechanismen von Curcuma, um anhand dessen mögliche Therapeutika zu entwickeln. So konnten die Forscher herausfinden, dass Curcumin, ein niedermolekulares Polyphenol mit starken antioxidativen und entzündungshemmenden Eigenschaften, die aktivste Komponente von Curcuma darstellt und auch für die medizinische Bedeutung verantwortlich ist. Die genauen Wirkmechanismen sind sehr komplex und teilweise noch unerforscht. Dennoch gehen die Wissenschaftler davon aus, dass Curcumin seine Wirkung hauptsächlich durch seine redoxmodulierenden und entzündungshemmenden Effekte ausübt. So kann es als Antioxidans nicht nur freie Radikale neutralisieren, sondern auch die Genexpression wichtiger antioxidativer Enzyme herbeiführen. Als entzündungshemmender Stoff kann es in die Signalwege von Transkriptionsfaktoren und in den Arachidonsäure – Metabolismus eingreifen, um infolge dessen Entzündungsreaktionen und Tumorentstehungen vorzubeugen. Auf diese Art und Weise ist Curcumin in der Lage, auch gegen die größten gesundheitlichen Bedrohungen wie Krebs, Herz – Kreislauf – Erkrankungen und Alzheimer vorzugehen.

Die einzige Problematik, die sich im Zusammenhang mit Curcumin als Therapeutikum darstellt und auch das pharmakologische Potenzial begrenzt, ist die geringe Bioverfügbarkeit. Gerade weil es aber zahlreiche medizinische Wirkungen besitzt und auch in hohen Dosierungen gute Verträglichkeiten aufweist, arbeiten die Forscher an Möglichkeiten, um die Bioverfügbarkeit zu erhöhen.

So zeigt sich Curcumin als eine sehr vielversprechende Substanz, die als Therapeutikum ein gutes Potenzial gegen eine Vielzahl von Erkrankungen aufweist. Dennoch ist die Forschung diesbezüglich noch in den Anfängen. Viele *in vitro* Versuche und Tiermodelle deuten zwar auf umfangreiche Fähigkeiten hin – vergleichbare, aussagekräftige und evidenzbasierte Ergebnisse sind zurzeit aber noch kaum vorhanden. Es fehlen große, kontrollierte, klinische Studien über einen längeren Zeitraum, die die tatsächlichen Wirkungen differenziert darlegen und dadurch auch die Entwicklung von Arzneimitteln unterstützen. Da Curcumin aber schon sehr erfolgsversprechende Ansätze zeigt, lohnt es sich, daran weiter zu forschen.

Abstract

Turmeric is a yellow Indian spice derived from the rhizome of the medicine plant *Curcuma longa* Linn. For many centuries turmeric has been known for its medical applications. In recent years, however, the interest in researching turmeric has increased especially focused on the mode of action to develop an affordable and with few side effects alternative for prevention and therapy of human diseases. Curcumin, a low molecular weight polyphenol with strong antioxidative and anti-inflammatory properties, is the most active component of turmeric and is responsible for the therapeutic effects. The mechanism of curcumin is very complex and has not been completely understood. Nevertheless the scientists assume that curcumin works as a redoxmodulating and inflammation inhibiting agent. As an antioxidant Curcumin does not only inhibit free radicals but also affects the gene expression of important antioxidative enzymes. As an inflammation inhibiting agent curcumin interferes with signal pathways from transcription factors and with the arachidonic acid metabolism. This leads to the prevention of inflammatory reactions and tumorigenic processes. In so doing curcumin is in a position to act as a therapeutic agent for great health problems like cancer, cardiovascular diseases and Alzheimer's disease. Curcumin's only problem is the low bioavailability which also limits its pharmacological potential. But because of its medical importance and its good tolerance even at high doses the scientists continue to work with it trying to increase the bioavailability of curcumin. One can say that curcumin is a high potential agent with therapeutic effects against various diseases. Of course more work has to be done to get evidence based and significant results because most of present trials are in vitro or predicted on animal models. Well – controlled large clinical trials on long time basis are missing and urgently required in order to score curcumin as a drug. But because curcumin has already promising approaches it is hoped that with further research such an optimistic aim can be realized.

Literaturverzeichnis

- Aggarwal, B. B. (2011). *Healing Spices*. New York: Sterling.
- Aggarwal, B. B., & Shishodia, S. (2004, Dezember). Suppression of the Nuclear Factor-kappaB Activation Pathway by Spice-Derived Phytochemicals: Reasoning for Seasoning. *Annals of the New York Academy of Science* 1030 , pp. 434-441.
- Aggarwal, B. B., & Sung, B. (2008, Dezember 26). Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. *Trends in Pharmacological Science* 30 (2) , pp. 85-94.
- Aggarwal, B. B., Bhatt, I. D., Ichikawa, H., Seok Ahn, K., Sethi, G., Sandur, S. K., et al. (2007a). Curcumin - Biological and Medical Properties. In P. Ravindran, K. Nirmal Babu, & K. Sivaraman, *Turmeric The genus Curcuma* (pp. 297-368). USA: Taylor & Francis Group.
- Aggarwal, B. B., Shishir, S., Takada, Y., Banerjee, S., Newman, R. A., Bueso - Ramos, C. E., et al. (2005, Oktober 15). Curcumin suppresses the paclitaxel-induced nuclear factor-kappaB pathway in breast cancer cells and inhibits lung metastasis of human breast cancer in nude mice. *Clinical Cancer Research* 11 (20) , pp. 7490 - 7498.
- Aggarwal, B. B., Sundaram, C., Malani, N., & Ichikawa, H. (2007b). Curcumin: The Indian Solid Gold. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 595 , pp. 1-75.
- Aggarwal, B. B., Surh, Y.-J., & Shishodia, S. (2007). *The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease*. New York: Springer.
- Ahmed, T., & Gilani, A.-H. (2013, Juli 19). Therapeutic Potential of Turmeric in Alzheimer's Disease: Curcumin or Curcuminoids? *Phytotherapy Research* 28 , pp. 517-525.
- Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A., & Aggarwal, B. B. (2007, November 14). Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. *Molecular Pharmaceutics* 4 (6) , pp. 807-818.
- Atsumi, T., Fujisawa, S., & Tonosaki, K. (2005, Juli). Relationship between intracellular ROS production and membrane mobility in curcumin- and tetrahydrocurcumin-treated human gingival fibroblasts and human submandibular gland carcinoma cells. *Oral Diseases* 11 (4) , pp. 236 - 242.
- Baum, L., Lam, C. W., Cheung, S. K.-K., & et, a. (2008, Februar). Six-Month Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Pilot Clinical Trial of Curcumin in Patients With Alzheimer Disease. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 28 (1) , pp. 110 - 113.
- Begum, A. N., Jones, M. R., Lim, G. P., Morihara, T., Kim, P., Heath, D. D., et al. (2008, Juli). Curcumin structure-function, bioavailability, and efficacy in models of neuroinflammation and Alzheimer's disease. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 326 (1) , pp. 196 - 208.
- Bengmark, S. (2006, Januar-Februar). Curcumin, an atoxic antioxidant and natural NFkappaB, cyclooxygenase-2, lipooxygenase, and inducible nitric oxide synthase inhibitor: a shield against acute and chronic diseases. *Journal of parenteral und enteral nutrition* 30 (1) , pp. 45-51.

- Bhaumik, S., Anjum, R., Rangaraj, N., Pardhasaradhi, B., & Khar, A. (1999, August 6). Curcumin mediated apoptosis in AK-5 tumor cells involves the production of reactive oxygen intermediates. *FEBS Letters* 456 (2) , pp. 311 -314.
- Biswas, S. K., McClure, D., Jimenez, L. A., Megson, I. L., & Rahman, I. (2005, Januar - Februar). Curcumin Induces Glutathione Biosynthesis and Inhibits NF- κ B Activation and Interleukin-8 Release in Alveolar Epithelial Cells: Mechanism of Free Radical Scavenging Activity. *Antioxidants & Redox Signaling* 7 (1-2) , pp. 32 - 40.
- Chainani-Wu, N. (2003). Safety and Anti-Inflammatory Activity of Curcumin: A Component of Turmeric (*Curcuma longa*). *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 9 (1) , pp. 161-168.
- Chandran, B., & Goel, A. (2012, März 9). A randomized, pilot study to assess the efficacy and safety of curcumin in patients with active rheumatoid arthritis. *Phytotherapy Research* 26 , pp. 1719 - 1725.
- Chattopadhyay, I., Biswas, K., Bandyopadhyay, U., & Banerjee, R. K. (2004, Juli 10). Turmeric and Curcumin: Biological actions and medical applications. *Current Science* 87 (1) .
- Cheng, A., & et, a. (2001, Juli-August). Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Research* 21 (4B) , pp. 2895-2900.
- Cole, G. M., Morihara, T., Lim, G. P., Yang, F., Begum, A., & Frautschy, S. A. (2004, Dezember). NSAID and antioxidant prevention of Alzheimer's disease: lessons from in vitro and animal models. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1035 , pp. 68 - 84.
- Dhillon, N., Aggarwal, B. B., Newman, R. A., Wolff, R. A., Kunnumakkara, A. B., Abbruzzese, J. L., et al. (2008, Juli 15). Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer. *Clinical Cancer Research* 14 (14) , pp. 4491-4499.
- Dinkova - Kostova, A. T., & Talalay, P. (1999, Januar 22). Relation of structure of curcumin analogs to their potencies as inducers of Phase 2 detoxification enzymes . *Carcinogenesis* 20 (5) , pp. 911-914.
- Du, Z. -Y., Bao, Y. -D., Liu, Z., Qiao, W., Ma, L., Huang, Z. -S., et al. (2006, März 10). Curcumin analogs as potent aldose reductase inhibitors. *Archiv der Pharmazie* , pp. 123 - 128.
- Esatbeyoglu, T., Huebbe, P., Ernst, I. M., Chin, D., Wagner, A. E., & Rimbach, G. (2012). Curcumin - vom Molekül zur biologischen Wirkung. *Angewandte Chemie* 124 , pp. 5402 - 5427.
- Fang, J., Lu, J., & Holmgren, A. (2005, Juli 1). Thioredoxin reductase is irreversibly modified by curcumin: a novel molecular mechanism for its anticancer activity. *The Journal of Biological Chemistry* 289 (26) , pp. 25284 - 25290.
- Gandy, S. (2005, Mai). The role of cerebral amyloid beta accumulation in common forms of Alzheimer disease. *Journal of clinical Investigation* 115 (5) , pp. 1121 - 1129.

Ganguli, M., Chandra, V., Kamboh, M. I., Johnston, J. M., Dodge, H. H., Thelma, B. K., et al. (2000, Juni). Apolipoprotein E Polymorphism and Alzheimer Disease The Indo-US Cross-National Dementia Study. *Archives of Neurology* 57 (6) , pp. 824 - 830.

Gebbers, J. -O. (2007). Atherosclerosis, cholesterol, nutrition, and statins - a critical review. *GMS German Medical Science* 5 , pp. 1-11.

Gupta, N. K., & Dixit, V. K. (2011, Mai). Bioavailability enhancement of curcumin by complexation with phosphatidyl choline. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 100 (5) , pp. 1987 - 1995.

Gupta, S. C., Patchva, S., Koh, W., & Aggarwal, B. B. (2012, März). Discovery of Curcumin, a Component of the Golden Spice, and Its Miraculous Biological Activities. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 39 (3) , pp. 283-299.

Guzman - Villanueva, D., El-Sherbiny, I. M., Herrera - Ruiz, D., & Smyth, H. D. (2013, Juni 25). Design and In Vitro Evaluation of a New Nano-Microparticulate System for Enhanced Aqueous-Phase Solubility of Curcumin. *BioMed Research International* 2013 (2013) .

Hasan, S., Zingg, J. -M., Kwan, P., Noble, T., Smith, D., & Meydani, M. (2014, Januar). Curcumin modulation of high fat diet-induced atherosclerosis and steatohepatosis in LDL receptor deficient mice. *Atherosclerosis* 232 (1) , pp. 40 - 51.

Hayakawa, H., Minaniya, Y., Ito, K., Yamamoto, Y., & Fukuda, T. (2011, Juni). Difference of Curcumin Content in *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae) Caused by Hybridization with Other *Curcuma* Species. *American Journal of Plant Sciences* 2 (2) , pp. 111-119.

Ireson, C. R., Jones, D. J., Orr, S., Coughtrie, M. W., Boocock, D. J., Williams, M. L., et al. (2002, Januar). Metabolism of the cancer chemopreventive agent curcumin in human and rat intestine. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 11 (1) , pp. 105-111.

Itokawa, H., Shi, Q., Akiyama, T., Morris - Natschke, S. L., & Lee, K. -H. (2008, September 17). Recent advances in the investigation of curcuminoids. *Chinese Medicine* 3 (11) .

Jurenka, J. S. (2009). Anti-inflammatory Properties of Curcumin, a Major Constituent of *Curcuma longa*: A Review of Preclinical and Clinical Research. *Alternative Medicine Review* 14 (2) , pp. 141-153.

Krishnaswamy, K. (2008). Traditional Indian spices and their health significance. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 17 Suppl.1 , pp. 265-268.

Kumar, A., Ahuja, A., Ali, J., & Baboota, S. (2012, November). Curcumin loaded nano globules for solubility enhancement: preparation, characterization and ex vivo release study. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* 12 (11) , pp. 8293-8302.

Kurien, B. T., Singh, A., Matsumoto, H., & Scofield, R. H. (2007). Improving the Solubility and Pharmacological Efficacy of Curcumin by Heat Treatment. *ASSAY and Drug Development Technologies* 5 (4) , pp. 567-576.

- Kurien, B. T., Singh, A., Matsumoto, H., & Scofield, R. H. (2007). Improving the Solubility and Pharmacological Efficacy of Curcumin by Heat Treatment. *ASSAY and Drug Development Technologies* 5 (4) , pp. 567-576.
- Lao, C. D., Ruffin, M. T., Normolle, D., Heath, D. D., Murray, S. I., Bailey, J. M., et al. (2006, März 17). Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complementary and Alternative Medicine* .
- Lechler, T. (2008, November - Dezember). Curcuma als pflanzliche Alternative in der Therapie der funktionellen Dyspepsie und Hyperlipidämie. *Komplementäre und Integrative Medizin* 49 (11-12) , pp. 44 - 50.
- Leitzmann, C., & Keller, M. (2013). Atherosklerose und Herz - Kreislauf - Erkrankung. In C. Leitzmann, & M. Keller, *Vegetarische Ernährung* (p. 380). Stuttgart: UTB - GmbH.
- Liddle, M., Hull, C., Lui, C., & Powell, D. (2006, Dezember). Contact urticaria from curcumin. *Dermatitis* 17 (4) , pp. 196-197.
- Lin, J.-K., Pan, M.-H., & Lin-Shiau, S.-Y. (2000). Recent studies on the biofunctions and biotransformations of curcumin. *Biofactors* 13 (1-4) , pp. 153 -158.
- Maheshwari, R. K., Singh, A. K., Gaddipati, J., & Srimal, R. C. (2005, Dezember 7). Multiple biological activities of curcumin: A short review. *Life Science* 78 , pp. 2081-2087.
- Marks, F. (2000). Der Stoffwechsel der Arachidonsäure. *Biologie unserer Zeit* 6 , pp. 342 - 353.
- Menon, V. P., & Sudheer, A. R. (2007). Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 595 , pp. 105-125.
- Miriyala, S., Panchatcharam, M., & Rengarajulu, P. (2007). Cardioprotective effects of curcumin. *Advances in experimental medicine and biology* 595 , pp. 359 - 377.
- Mishra, S., & Palanivelu, K. (2008, Januar - März). The effect of curcumin (turmeric) on Alzheimer's disease: An overview. *Annals of Indian Academy of Neurology* 11 (1) , pp. 13 - 19.
- Moghadamtousi, S. Z., Kadir, H. A., Hassandarvish, P., Tajik, H., Abubaker, S., & Zandi, K. (2014, April 29). A Review on Antibacterial, Antiviral, an Antifungal Activity of Curcumin. *BioMed Research International* 2014 , pp. 1-12.
- Mohantry, C., & Sahoo, S. K. (2010, September). The in vitro stability and in vivo pharmacokinetics of curcumin prepared as an aqueous nanoparticulate formulation. *Biomaterials* 31 (25) , pp. 6597-6611.
- Mohantry, C., Das, M., & Sahoo, S. K. (2012). Emerging role of nanocarriers to increase the solubility and bioavailability of curcumin. *Expert Opinion on Drug Delivery* 9 (11) , pp. 1347-1364.
- Murphy, K., Travers, P., & Walport, M. (2009). *Janeway Immunologie*. Heidelberg: Spektrum akademischer Verlag.

- Nagpal, M., & Sood, S. (2013, Januar-Juni). Role of curcumin in systemic and oral health: an overview. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine* 4 (1) , pp. 3-7.
- Naidu, K. A., & Thippeswamy, N. B. (2002). Inhibition of human low density lipoprotein oxidation by active principles from spices. *Molecular and Cellular Biochemistry* 229 , pp. 19 - 23.
- Ng, T. -P., Chiam, P. -C., Lee, T., Chua, H. -C., Lim, L., & Kua, E. -H. (2006, November 1). Curry Consumption and Cognitive Function in the Elderly. *American Journal of Epidemiology* 164 (9) , pp. 898 - 906.
- Pfeiffer, E., Hoehle, S. I., Walch, S. G., Riess, A., Solyom, A. M., & Metzler, M. M. (2007, Januar 24). Curcuminoids Form Reactive Glucuronides In Vitro. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* 55 (2) , pp. 538-544.
- Prasad, S., Tyagi, A. K., & Aggarwal, B. B. (2014, Januar). Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice. *Cancer Research and Treatment* 46 (1) , pp. 2-18.
- Purkayastha, S., Berliner, A., Fernando, S. S., Ranasinghe, B., Ray, I., Tariq, H., et al. (2009, April 17). Curcumin blocks brain tumor formation. *Brain Research* 1266 , pp. 130 - 138.
- Rao, C. V. (2007). Regulation of COX and LOX by curcumin. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 595 , pp. 213 - 226.
- Ravindran, P. (2007). Turmeric - The Golden Spice of Life. In P. Ravindran, K. Nirmal Babu, & K. Sivaraman, *Turmeric The genus Curcuma*. New York: CRC Press Taylor&Francis Group.
- Sandur, S. K., Pandey, M. K., Sung, B., Ahn, K. S., Murokami, A., Sethi, G., et al. (2007, Mai 14). Curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin, tetrahydrocurcumin and turmerones differentially regulate anti-inflammatory and anti-proliferative responses through a ROS-independent mechanism. *Carcinogenesis* 28 (8) , pp. 1765-1773.
- Schiborr, C., Eckert, G. P., Rimbach, G., & Frank, J. (2010, April 3). A validated method for the quantification of curcumin in plasma and brain tissue by fast narrow-bore high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Analytical und bioanalytical chemistry* 397 (5) , pp. 1917 - 1925.
- Schiborr, C., Kocher, A., Behnam, D., Jandasek, J., Toelstede, S., & Frank, J. (2014, März). The oral bioavailability of curcumin from micronized powder and liquid micelles is significantly increased in healthy humans and differs between sexes. *Molecular Nutrition & Food Research* 58 (3) , pp. 516-527.
- Sharma, R. A., & Strimpakos, A. S. (2008). Curcumin: Preventive and Therapeutic Properties in Laboratory Studies and Clinical Trials. *Antioxidants & Redox Signaling* 10 (3) , pp. 512-537.
- Sharma, R. A., Euden, S. A., Platton, S. L., Cooke, D. N., Shajayat, A., Hewitt, H. R., et al. (2004, Oktober 15). Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clinical Cancer Research* 10 (20) , pp. 6847 - 6854.

Sharma, R. A., McLelland, H. R., Hill, K. A., Ireson, C. R., Euden, S. A., Manson, M. M., et al. (2001). Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Study of Oral Curcuma Extract in Patients with Colorectal Cancer. *Clinical Cancer Research* 7 , pp. 1894-1900.

Sharma, R., Gescher, A., & Steward, W. (2005, März 15). Curcumin: The story so far. *European Journal of Cancer* 41 , pp. 1955-1968.

Shoba, G., Joy, D., Josef, T., Majeed, M., Rajendran, R., & Srinivas, P. (1998, Mai). Influence of Piperine on the Pharmacokinetics of Curcumin in Animals and Human Volunteers. *Planta Medica* 64 (4) , pp. 353 - 356.

Singh, S. (2007, September 7). From exotic spice to modern drug? *Cell* 130 (5) , pp. 765-768.

Sinha, R., Anderson, D., McDonald, S., & Greenwald, P. (2003). Cancer Risk and Diet in India . *Journal of Postgraduate Medicine* 49 (3) , pp. 222 - 228.

Somasundaram, S., Edmund, N. A., Moore, D. T., Small, G. W., Shi, Y. Y., & Orłowski, R. Z. (2002, Juli 1). Dietary curcumin inhibits chemotherapy-induced apoptosis in models of human breast cancer. *Cancer Research* 62 (13) , pp. 3868 - 3875.

Suzuki, M., Nakamura, T., Iyoki, S., Fujiwara, A., Watanabe, Y., Mohri, K., et al. (2005, August). Elucidation of anti-allergic activities of curcumin-related compounds with a special reference to their anti-oxidative activities. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 28 (8) , pp. 1438-1443.

Takada, Y., Bhardway, A., Potdar, P., & Aggarwal, B. B. (2004, Oktober 18). Nonsteroidal anti-inflammatory agents differ in their ability to suppress NF-kappaB activation, inhibition of expression of cyclooxygenase-2 and cyclin D1, and abrogation of tumor cell proliferation. *Oncogene* 2004 (23) , pp. 9247 - 9258.

Takahashi, M., Uechi, S., Takara, K., Asikin, Y., & Koji, W. (2009, September 16). Evaluation of an Oral Carrier System in Rats: Bioavailability and Antioxidant Properties of Liposome-Encapsulated Curcumin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 57 (19) , pp. 9141 - 9146.

Wagener, C., & Müller, O. (2009). *Molekulare Onkologie: Entstehung, Progression, klinische Aspekte*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.

Weber, W. (2005, Juni 1). Anti-oxidant activities of curcumin and related enones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 13 (11) , pp. 3811-3820.

Yang, C. S. (2009, Januar). Curcumin. *Linus Pauling Institute Micronutrient Research for Optimum Health* .

Yoshino, M., Haneda, M., Naruse, M., Htay, H. H., Tsubouchi, R., Quiau, S. L., et al. (2004, Dezember). Prooxidant activity of curcumin: copper-dependent formation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in DNA and induction of apoptotic cell death. *Toxicology in Vitro* 18 (6) , pp. 783 - 789.

Zarkovic, N. (2000). Mechanismen der Tumorentstehung. *Pharmazeutische Zeitung* 04/2000 .

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Ort, Datum

Unterschrift