



www.ls-journal.de
ISSN xxxx-xxxx

Gisela Jacobasch

Gesundheitsfördernde Wirkungen von Flavonoiden

Vortrag in der Klasse Naturwissenschaften

Die Endlosigkeit des wissenschaftlichen Ringens sorgt unablässig dafür, dass dem forschenden Menschen seine beiden edelsten Antriebe erhalten bleiben und immer wieder von neuem angefaicht werden: die Begeisterung und die Ehrfurcht .

Max Planck

Die Ernährung hat für die Erhaltung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit einen hohen Stellenwert. Pflanzliche Lebensmittel spielen dabei nicht nur traditionell sondern auch ernährungsphysiologisch eine große Rolle. Ihre Energiedichte ist gering, und sie enthalten eine Reihe von Stoffen, auf deren Zufuhr der Mensch angewiesen ist, wie: Mineralien, Vitamine, ungesättigte Fettsäuren, Ballaststoffe und Sekundärmetabolite. Zu letzteren zählen Polyphenole, deren wichtigste Vertreter die Flavonoide sind.

Struktur der Flavonoide

Die Grundstruktur dieser niedermolekularen phenolischen Substanzen ist die 3-Ringstruktur des Flavans; sie besteht aus den zwei aromatischen Ringen A und B, die über einen oxygenierten heterozyklischen Ring C miteinander verbunden sind (Abb.1).

Bekannte Flavane sind die Catechine. Insgesamt lassen sich die Flavonoide in 7 Hauptgruppen einteilen. Zur 2. Gruppe gehören die Flavanone. Sie sind durch eine Carbonylgruppe in der Position 4 des C-Ringes gekennzeichnet. Wichtige Vertreter sind Taxifolin, Naringenin und Naringin. Eine 3. Gruppe bilden die Flavone. Sie besitzen außer der Carbonylgruppe noch eine Doppelbindung in der 2/3 Position des C-Ringes. Bekannte Verbindungen sind Luteolin und Apigenin. Zur 4. Gruppe zählen die Flavonole. Sie unterscheiden sich von den Flavanonen durch eine zusätzliche Hydroxylgruppe in der Position 3 des C-Ringes. Häufig auftretende Flavonole sind Quercetin, Myricetin und Kaempferol. Weitere Hauptgruppen umfassen die Anthozyanidine, Chalkone und Isoflavonoide. Die Anzahl der Aglykone in den einzelnen Hauptgruppen ist relativ klein. Die große Zahl von mehr als 4000 Flavo-

noiden resultiert aus der Vielfalt von Veresterungen mit unterschiedlichen Zuckern sowie Acetylierungen und Methylierungen. Allein im Apfel treten etwa 25 verschiedene Quercetinglykoside auf. Die größte Bedeutung für gesundheitsfördernde Effekte haben Quercetinglukoside wie das Quercitrin und das Quercetinrutenosid Rutin. Dieser Beitrag konzentriert sich auf die Wirkungen von Quercetin, Quercitrin und Rutin.

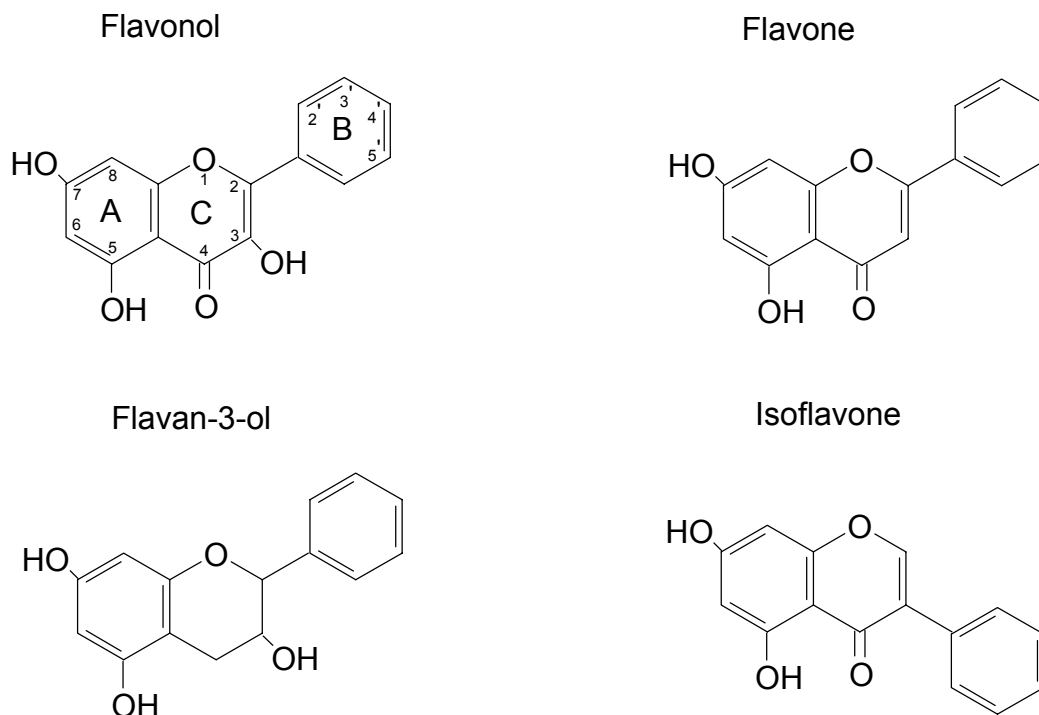


Abb. 1: Struktur der Aglykone von Flavonoidgruppen.

Die Synthese von Flavonoiden

Flavonoide können im Säugetierorganismus nicht synthetisiert werden. Rutin war aufgrund eines protektiven Permeabilitätseffektes auf Blutgefäße deshalb lange Zeit als P-Vitamin bekannt (1). Die Synthese der Flavonoide erfolgt über den Phenylpropanoidweg, über den der Mensch nicht verfügt (2). Dabei kondensieren 3 Malonyl CoA-Moleküle mit Cumaroyl CoA zu Tetrahydroxychalkon. Diese Zwischenverbindung wird über eine Isomerisierungsreaktion zu dem Flavanon Naringenin umgesetzt. Spezifische Flavonidsynthasen katalysieren daraus die Bildung des Isoflavons Genistein und des Flavons Apigenin. Eine Hydroxylase setzt Naringenin zu Dihydrokaempferol um, aus dem durch weitere Modifikationen die Catechine, Anthozyanine und Flavonole entstehen.

Zwei Gründe waren dafür verantwortlich, dass vor einigen Jahren das Forschungsinteresse an den Flavonoiden wieder geweckt wurde: erstens stützten Ergebnisse von *in vitro* Experimenten und epidemiologischen Untersuchungen die Arbeitshypothese, dass Flavonoide antiarteriosklerotische, antiinflammatorische, antikarzinogene, antibakterielle, antivirale und immunprotektive Effekte ausüben können. Zweitens wurde es durch methodische Entwicklungen möglich, Experimente mit geringen, biologisch relevanten Flavonoidkonzentrationen durchzuführen sowie die Transportformen und Metabolite zu identifizieren und zu quantifizieren.

Bakterielle Umsetzungen von Flavonoiden im Verdauungstrakt

Um die biologischen Effekte des Quercetins, seiner Angriffspunkte und die dabei ablaufenden Mechanismen zu verstehen, ist es notwendig, zwischen bakteriell vermittelten und systemischen Effekten zu unterscheiden. Aus Ergebnissen eigener Untersuchungen ist zu schlussfolgern, dass antikarzinogene, antiinflammatorische und antiarteriosklerotische Effekte vorrangig systemisch erfolgen, während präbiotische, immunprotektive und z. T. auch antioxidative Wirkungen bakteriell vermittelt werden. Flavonoide können im Verdauungstrakt bakteriell abgebaut werden. Mittels der Oligonukleotidsondenteknik wurden mehrere dazu fähige Spezies identifiziert. So gibt es Bakterien, die Rutin hydrolysieren, aber das freigesetzte Quercetin nicht abbauen, weiterhin solche, die das Aglykon abbauen, aber Rutin nicht spalten können. Außerdem wurden Spezies nachgewiesen, die beides können. Bakterien, die Rutin nur hydrolysieren, sind in der Mundhöhle, sowie im Dünndarm lokalisiert. Jedoch erst im Dickdarm wird das Ringgerüst der Flavonoide bakteriell abgebaut. Die bedeutendste Rolle spielt dabei das *Eubakterium ramulus*. Es kann außer Rutin und Quercetinglukosiden auch Glykoside von Luteolin, Kaempferol und Naringenin abbauen und dabei das Flavonoidgerüst als Kohlenstoff- und Energiequelle nutzen. Hervorzuheben ist, dass die Spaltung des Aglykons anaerob erfolgt. Dabei wird zuerst die OH-Gruppe in 3-Stellung und die Doppelbindung im C-Ring aufgehoben, ehe der Ring zum Chalkon gespalten und weiter zu 3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure (3,4-DHPE), CO₂ und Phloroglucinol umgesetzt wird. Phloroglucinol wird zu Acetat abgebaut. 3,4-DHPE passiert dann den enterohepatischen Kreislauf. Ein Teil der Verbindung wird dabei aus dem Blut über die Niere ausgeschieden. Der Rest gelangt wieder über die Galle in den Darm und wird mit dem Faeces abgegeben. CO₂ wird über die Lunge abgeatmet.

Der von *E. ramulus* fermentierte Kohlenhydratanteil liefert als ein Endprodukt Butyrat. Diese kurzkettige Fettsäure ist nicht nur das wichtigste Substrat für den Energiestoffwechsel der Epithelzellen des Dickdarmes sondern beeinflusst als Signalmetabolit auch die normale Differenzierung der Zellen. Der präbiotische Effekt besteht somit darin, das Wachstum des *E. ramulus* und ähnlich wirkender Bakterien zu steigern und durch Fermentation von Kohlenhydraten eine ausreichende Zufuhr von Butyrat den Epithelzellen der Dickdarmschleimhaut bereit zu stellen. Bei flavonoidfreier Kost fällt dagegen die Anzahl von *E. Ramulus* um 90% ab und als Konsequenz daraus der luminale Butyratspiegel (3).

Resorption von Flavonoiden

Bis vor kurzem wurde in der Literatur die Auffassung vertreten, dass die β -glykosidische Bindung in Flavonoiden ausschließlich bakteriell gespalten wird und deshalb nur das Aglykon resorbiert werden kann. Dieses Postulat konnten Holger Pforte und ich in Experimenten mit keimfreien Ratten widerlegen. Das Studiendesign dafür umfasste 4 Tiergruppen. Den Ratten wurden entweder Lösungen, die 1mg Quercetin bzw. die entsprechende Menge an Isoquercitrin, Rutin oder Wasser enthielten, geschlündelt. Im Abstand von 1 bis 24 Stunden wurde alle 4 Stunden eine Anzahl von Tieren jeder Gruppe getötet. Die Flavonoide, ihre Umsetzungen und die Endprodukte wurden in den Wänden des Magens und in denen der einzelnen Darmabschnitte sowie im Lumen des Gastrointestinaltraktes, im Faeces, Blut, in den Nieren und im Urin analysiert. Die Ergebnisse belegten, dass sowohl Isoquercitrin als auch Rutin hydrolysiert wurden, obwohl keine Bakterienflora vorhanden war. Außer dem Aglykon wurden methyliertes Quercetin, Isorhamnetin, und als Abbauprodukte 3,4-DHPE und Homovanilinsäure (HVA) nachgewiesen. Der größte Anteil an Isorhamnetin wurde nach der Schlünderung von Quercetin festgestellt. Da Isorhamnetin weniger antioxidativ wirkt, ist die Methylierung des Aglykons als eine Schutzfunktion aufzufassen, durch die eine prooxidative Wirkung durch zu hohe Quercetinspiegel verhindert wird. Bei Zufuhr von Rutin stieg dagegen die Quercetinkonzentration in

den Epithelzellen des Verdauungstraktes weniger an, da die Deglykosylierung des Rutins der langsamste Schritt ist. Entsprechend weniger Quercetin wurde deshalb zu Isorhamnetin umgesetzt. Im Plasma erreichte die Quercetinkonzentration nach 2 Stunden ein Maximum. Der Spiegel war bei den keimfreien Tieren, die Isoquercitrin erhielten, höher als bei denen, die Rutin aufnahmen, da Glukoside schneller gespalten werden. Reines Quercetin wurde dagegen wesentlich weniger und langsamer resorbiert.

Auch in der Leber war Quercetin nach Zufuhr von Isoquercitrin am schnellsten nachweisbar. Dabei zeigte sich ein biphasischer Verlauf mit 2 Maxima nach 2 und 12 Stunden. Außerdem traten in der Leber Isorhamnetin, 3,4-DHPE und HVA auf. Bei den Tieren, die das Aglykon erhielten, dominierte Isorhamnetin in der Leber; das Maximum wurde erst nach 8 Stunden erreicht. In der Niere wurden im Gegensatz zur Leber keine freien Aglykone gefunden sondern nur glukuronidierte Quercetinverbindungen und Isorhamnetin wie im Blutplasma. Maximale Spiegel wurden nach 8 Stunden festgestellt. Ein kleiner Teil des Quercetins kann in der Leber auch oxidativ gespalten werden; denn wenn man eine Leber mit einer Quercetinlösung durchströmt, findet man im Effluat 3,4-DHPE. Es ist zu vermuten, dass die oxidative Spaltung des C-Ringes analog wie beim Abbau von Phenylalanin durch eine Dioxygenase katalysiert wird. Die Tatsache, dass die Leber das bevorzugte Organ für die Konjugation von Fremdstoffen ist, steht nicht im Gegensatz dazu, dass in der Leber nur freies Quercetin nachgewiesen wurde. Lebermikrosomen glukuronidieren *in vitro* auch Quercetin, die glukuronidierte Form wird aber, da sie die Transportform darstellt, *in vivo* sehr schnell aus der Leber an das Blut und die Galle abgegeben. Dagegen wird bei der Aufnahme des Flavonoids in die Gewebszelle jeweils das freie Aglykon gebildet.

Diese Befunde lassen folgende Schlussfolgerungen zu : Quercetinglykoside benötigen zur Deglykosylierung keine bakterielle β -Glykosidasen. In Übereinstimmung dazu wurden vor kurzem zwei β -Glykosidasen in Dünndarmepithelzellen nachgewiesen, eine Lactasephlorizinhydrolase an der apikalen Membran der Zellen und eine zytosolisch lokalisierte β -Glukosidase (4). Beide Enzyme hydrolysieren sehr gut Quercetin-3 und -4 Glukoside aber nicht Rutin. Die für diese Verbindung erforderliche Hydrolase wurde noch nicht identifiziert. Folgendes Resorptionsmodell lässt sich derzeit für Quercetinglukoside ableiten: die Lactasephlorizinhydrolase, deren katalytisches Zentrum an der Zelloberfläche in das Darmlumen hineinragt, hydrolysiert die Glukoside und transportiert sie als Aglykon in die Zelle. Außerdem werden Quercetinglukoside mit Hilfe des Glukosetransporters SGLT-1 in den Enterozyten aufgenommen und dort durch eine spezifische β -Glukosidase gespalten. Die freigesetzten Aglykone werden dann an den OH-Gruppen glukuronidiert und in die Blutbahn abgegeben. Tatsächlich findet man im Blutplasma 5 verschiedene Quercetinglukuronide, die Hauptfraktion bildet aber stets Quercetin, das an der 3-OH-Gruppe des C-Ringes glukuronidiert ist. Rutin wird ebenfalls als Glykosid in die Zelle aufgenommen. Unterschiede in der Aktivität der Enzyme, die am Resorptionsprozess beteiligt sind, erklären die relativ großen individuellen Unterschiede, die in der Bioverfügbarkeit der Flavonoide zu beobachten sind. Zusätzlich wird der Resorptionsvorgang durch die verschiedenen Matrices bei den natürlich vorkommenden Flavonoiden beeinflusst. In den Pflanzen sind Flavonoide bevorzugt mit Zellwandkomponenten assoziiert, deshalb ist ihre Bioverfügbarkeit auch von der Spaltung der Zellwandbestandteile abhängig. Aber auch dann können sich Flavonoide an Zellulosen und Stärken binden, die sich im Darmlumen befinden. Zur Optimierung des Flavonoidspiegels für systemische Effekte eignen sich deshalb besonders Quercetinglukoside und Glykoside, die z. B. aus Vorseifen schnell in die Epithelzelle aufgenommen, dort aber nur langsam gespalten und glukuronidiert werden. Bakteriell vermittelte Effekte werden dagegen am besten durch Flavonoide gefördert, die erst im Kolon aus komplexen Verbindungen der Pflanzen freigesetzt werden.

Eine Speicherung von Flavonoiden findet weder im Fett noch in der Muskulatur statt. Durch diesen Befund war die Voraussetzung gegeben, aus pharmakokinetischen Parametern der totalen Quercetin-Resorption und –Elimination aus dem Plasma nach Gabe einer Einzeldosis von Quercetin-4-Glukosid oder Rutin in reiner Form bzw. als Zwiebel oder Buchweizen die Halbwertszeit des Quercetins im Organismus zu berechnen. Sie lag für alle 4 Flavonoidquellen bei 11 Stunden (5).

Quercetin hemmt die Karzinomentwicklung im Darm

Die kolorektale Karzinogenese ist multifaktoriell bedingt. In der Ätiologie der Karzinome spielen Genmutationen, Polymorphismen und Umweltfaktoren eine wichtige Rolle. Die häufigste primäre Ursache kolorektaler Karzinome sind *apc*-Gen-Mutationen. Sie führen zur Ausbildung eines Stopcodons oder zur Verschiebung des Leserasters, wodurch bei der Translation eine verkürzte Polypeptidkette des APC-Proteins resultiert. Die Tumorsuppressorfunktion ist bei einem verkürzten APC-Protein aufgehoben. Dadurch wird eine Kaskade von nachfolgenden Mutationen in weiteren Tumorsuppressorgenen und Onkogenen eingeleitet, die den Ablauf des Zellzyklus verändern. Sie manifestieren sich in einer Hyperproliferation der Darmschleimhaut und der Ausbildung von Polypen, aus denen sich Adenome entwickeln, deren Wachstum zum Karzinom führt. Mutationen des *apc*-Gens können hereditär sein oder spontan auftreten. Der Erbgang der hereditären Form ist autosomal dominant und manifestiert sich bei heterozygoten Merkmalsträgern meistens ab dem 3. Lebensjahrzehnt als familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) im Dickdarm.

An einem *apc*-Gen defekten Min-Maus-Stamm, der das gleiche Krankheitsbild statt im Kolon im Dünndarm entwickelt, überprüfte ich mit meiner Arbeitsgruppe den antikarzinogenen Effekt von Quercetin. Das Studiendesign umfasste 5 Gruppen. Die erste Gruppe erhielt eine semisynthetische Standarddiät, die zweite zusätzlich Quercetin in einer Konzentration von 14µg/g Futter. Der dritten Gruppe wurde die Flavonoidmenge in Form von reinem Rutin verabreicht. Bei der vierten Gruppe wurde als Rutinquelle Pulver von Buchweizenblättern eingesetzt. Das Futter der fünften Gruppe entsprach dem der vierten, lediglich 10% der Kohlenhydrate waren durch resistente Stärke Typ3 (RS3) ersetzt, die im Dünndarm nicht hydrolysiert und deshalb auch nicht resorbiert werden konnte, jedoch im Dickdarm gut fermentiert wurde. Wie wirkte sich die unterschiedliche Zusammensetzung des Futters auf die Tumorbildung aus? (Tab.1)

Gruppe	1	2	3	4	5
Futter	Standard	+Quercetin	+Rutin	+Rutin u. BWP	+Rutin, BWP u. RS3
Polypen	72 +/- 40,3	8 +/- 4,2	8 +/- 5,1	28 +/- 8,1	58 +/- 29,3

BWP : Buchweizenblättermehl

RS3 : Resistente Stärke Typ 3

Fütterungsdauer: 60 Tage, Alter der Min-Mäuse 90 bis 110 Tage

Konzentration von Quercetin 14µg und von Rutin 47µg/g Futter

Tab.1: Antikarzinogene Wirkung von Quercetin bei *apc*-Gen defekten Min+/- Mäusen in Abhängigkeit von der Resorptionseffizienz des Flavonoids

Durchschnittlich entwickelten die Tiere unter der Standarddiät 72 Polypen. Nur 8 kleine Polypen traten dagegen bei den Tieren auf, deren Futter reines Quercetin oder Rutin enthielt. Damit wurde zum ersten Mal eine antikarzinogene Flavonoidwirkung experimentell unter *in vivo* Bedingungen belegt (6). Dieser Effekt hing von der Resorption des Quercetins ab. Deshalb war er wesentlich geringer, wenn statt des reinen Rutins Pulver von Buchweizenblättern als Flavonidquelle verwandt wurde;

denn aus dieser Matrix wurde nur eine geringe Menge von Rutin im Dünndarm freigesetzt. Nahezu aufgehoben war die antikarzinogene Wirkung bei den Tieren, die zusätzlich RS3 erhielten. Die Ursache dafür ist die Bindung von Rutin an RS3. Da diese Stärke erst im Dickdarm fermentiert wird, erfolgt auch die Freisetzung dieses Rutinanteils erst im Dickdarm, wodurch eine Resorption im Dünndarm verhindert wird. Die Tiere der 5. Gruppe waren dagegen durch eine besonders hohe Butyratbildung im Kolon charakterisiert, da das gleichzeitige Angebot von RS3 und Rutin optimale Bedingungen für das Wachstum des *E. ramulus* einstellte. Wie wir in einer späteren Studie am Dimethylhydrazin-Tumormodell der Ratte zeigten, lässt sich aber unter diesen Bedingungen eine Karzinomentwicklung im Dickdarm vollständig unterdrücken (7). Ergebnisse zusätzlicher Experimente bewiesen, dass der entscheidende Effekt für die antikarzinogene Wirkung hierbei präbiotisch durch die Einstellung eines hohen luminalen Butyratspiegels zustande kommt (7). Diese Beispiele veranschaulichen, dass gesundheitsfördernde Flavonoideffekte nur bei der richtigen Auswahl und Verabreichungsform von Quercetinglykosiden zu erreichen sind.

Wodurch wird der direkte antikarzinogene Quercetineffekt bewirkt? Das Aglykon hemmt das Wachstum intestinaler Tumore durch transkriptionale Veränderungen von Genen, die für den Ablauf des Zellzyklus verantwortlich sind. Eine wichtige Rolle spielt dabei der zyklinabhängige Kinase (CDK)-Inhibitor p21. Seine Expression ist in kolorektalen Tumoren gehemmt. Daraus resultiert eine gesteigerte Proliferation der malignen Zellen. Quercetin steigert die Expression von p21, wodurch ein Arrest der Zellen in der späten G1-Phase eintritt (8). Dieser Arrest wird unter Quercetin durch eine parallele Abnahme von Zyklin E und -B unterstützt. Dadurch wird die Hemmung von p21 auf den Zyklin-CDK 2-Komplex verstärkt. Zusätzlich blockiert p21 in der S-Phase den Zyklin A-CDK 2-Komplex. Durch die Abnahme von Zyklin B verringert sich auch der mit CDK 1 komplexierte Anteil in der G2-Phase, wodurch der Übergang von G2 in die M-Phase des Zellzyklus ebenfalls gehemmt wird. Außerdem wird durch Quercetin eine Protease, Caspase 3, aktiviert, die eine Kernfragmentierung der Tumorzellen ohne Zytotoxizität einleitet. Als proapoptotisch ist auch die Abnahme der COX-2-mRNA durch Quercetin einzuschätzen. COX-2 ist in nahezu allen Tumoren hochreguliert und für den Verlust der Wachstumskontrolle mitverantwortlich, der sich in einer Hemmung der Apoptose (dem programmierten Zelltod) widerspiegelt.

Protektive Wirkungen von Rutin bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Unter dem Begriff der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) werden Krankheitsbilder unterschiedlicher Genese zusammengefasst. Dazu zählen der Morbus Crohn (MC), die Colitis Ulcerosa (CU), die lymphozytäre Colitis, die Pouchitis u.a.. Die Häufigkeit dieser Erkrankungen hat seit dem Ende des 2. Weltkrieges besonders in den Industrieländern stark zugenommen. Die Prävalenzen reichen derzeit für CU von 80 bis 157 und für MC von 27 bis 106 pro 10000 Einwohner. Trotz nachgewiesener genetischer Dispositionen, handelt es sich bei den CED um multifaktorielle Erkrankungen, bei denen Veränderungen in der Zusammensetzung der intestinalen Mikroflora und im Immunsystem, sowie Störungen der Resorption und Mikrozirkulation in der Dickdarmmukosa und Belastungsfaktoren, zu denen Infektionen, Schadstoffe und die Ernährung zählen, eine entscheidende Rolle spielen. Auffällig ist ein drastischer Anstieg an CED-Erkrankungen mit der klinischen Einführung von Antibiotika und von nichtsteroidalen antiinflammatorischen Arzneimitteln. Ein ähnlicher Bezug lässt sich zu Veränderungen im Ernährungsverhalten feststellen. Daraus wurde die Arbeitshypothese abgeleitet, dass für die Manifestation von CED Störungen in der Wechselwirkung zwischen intestinaler Mikroflora und Dickdarmschleimhaut bestimmend sind. Folgende experimentelle Daten stützen diese Aussage: 1. Die Resorption der bakteriell gebildeten kurzkettigen Fettsäuren ist gehemmt und damit auch der Energiegewinn durch die Oxidation von Butyrat. 2. Die Zellzahl der Eu-

bakterien ist vermindert. Sie lässt sich durch Zufuhr von RS3 und Rutin weitgehend normalisieren. 3. Die Konzentration der Kernfraktion des Transkriptionsfaktors NF- κ B ist erhöht, wodurch Gene, die für die Immun- und Entzündungsantwort verantwortlich sind, einschließlich der COX-2, hochreguliert werden. Durch Rutin und RS3 können diese Veränderungen unterdrückt und dadurch die Erkrankung in einen Remissionszustand gebracht werden. Die Aktivitäten der Myeloperoxidase und alkalischen Phosphatase nehmen ab, der intestinale Glutathionspiegel steigt wieder an und damit auch die oxidative Belastungsfähigkeit. Ebenso nimmt auch die Wasserrückresorption aus dem Dickdarm zu. Die Zellproliferation wird aktiviert, wodurch Defekte der Schleimhaut schneller abheilen und neue Krypten gebildet werden (7).

Ausblick

Die aus epidemiologischen Untersuchungen abgeleiteten kardioprotektiven Flavonoideffekte, die auf eine Hemmung der Oxidation von low density lipoproteins (LDL) und auf eine Verringerung myokardialer postischämischer Schädigungen zurückgeführt werden, haben insbesondere industrielle Geschäftsinteressen an Flavonoiden geweckt. Die schon lange angepriesenen Buchweizen- und Kakaoprodukte sind nach der Beschreibung des französischen Paradoxons (weniger Herz-Kreislaufkrankungen bei Rotweingenuss) durch Rotweintabletten, Bonbons und Brotprodukte mit Zusätzen von Extrakten aus roten Weintrauben u.a. ergänzt worden. In diesem Zusammenhang ist von Interesse, dass der Anteil an Flavonoiden, der mit dem Trester bei der Apfelsaft und Weinproduktion verloren geht, durch eine Zellulasebehandlung der Maische um eine Größenordnung verringert werden kann (9). Wichtiger jedoch ist es, die wissenschaftlichen Erkenntnisse in einer normalen gesunden Ernährung umzusetzen.

Literatur

1. Y. Brückner, A. Szent-Györgi: Vitamin P: Flavonols as Vitamins. *Nature* 138: 1057, 1936
2. W. Heller, G. Forkmann: Biosynthesis of Flavonoids. In: *The Flavonoids; Advances in research since 1986*. Ed. by J. B. Harborne Chapman & Hall, London 1989
3. R. Simmering, H. Pforte, G. Jacobasch, M. Blaut: The growth of flavonoid-degrading intestinal bacterium, *Eubacterium ramulus*, is stimulated by *in vivo* dietary flavonoids. *FEMS Microbiology* 40: 243–248, 2002
4. A. J. Day, F. J. Canada, J. C. Diaz, P. A. Kroon, R. Mclauchlan, C. B. Faulds, G.W. Plumb, M. R. A. Morgan, G. Williamson: Dietary flavonoid and isoflavone glycosides are hydrolysed by the lactase site of lactase phlorizin hydrolase. *FEBS Letters* 468: 166–170, 2000
5. E. Graefe, J. Wittig, S. Mueller, A. Riethling, B. Uehlke, B. Drewelow, H. Pforte, G. Jacobasch, H. Derendorf, M. Veit: Pharmacokinetics and bioavailability of quercetin glycosides in humans. *J. Clin. Pharmacol.* 41: 492–499, 2001
6. G. Jacobasch, S. Florian, H. Pforte, J. Hempel, K. Schmehl, D. Schmiedl: Inhibition of hereditary intestinal carcinoma development by flavonoids. *Dietary and Anticarcinogens and Antimutagens. Chemical and Biological Aspects. The Royal Soc. Chem. Cambridge* 320–323, 2000
7. G. Jacobasch: Prävention und Therapie der kolorektalen Kanzerogenese und chronisch entzündlicher Darmerkrankungen durch resistente Stärke Typ 3 Getreidetechnologie 58: 163–169, 2004
8. C. B. Matranga, G. I. Shapiro: Selective sensitization of transformed cells to flavopiridol-induced apoptosis following recruitment to S-phase. *Cancer Res.* 62: 1707–1717, 2002
9. S. Sembries, G. Dongowski, G. Jacobasch, K. Mehrlander, F. Will, H. Dietrich: Effects of dietary fibre-rich juice colloids from apple pomace extraction juices on intestinal fermentation products and microbiota in rats. *Br. J. Nutrition* 90: 607–615, 2003

Anschrift d. Verf.: Prof. Gisela Jacobasch, Ahornstr.4 , 16348 Wandlitz