

H. Böhm
H. Boeing
J. Hempel
B. Raab
A. Kroke

Flavonole, Flavone und Anthocyane als natürliche Antioxidantien der Nahrung und ihre mögliche Rolle bei der Prävention chronischer Erkrankungen

Flavonols, flavones and anthocyanins as native antioxidants of food and their possible role in the prevention of chronic diseases

Zusammenfassung Flavonoide sind nichtnutritive Pflanzenstoffe, deren Eigenschaften in den letzten Jahren hinsichtlich möglicher protektiver Einflüsse auf chronische Erkrankungen intensiv untersucht wurden. So konnte für Flavonole, Flavone und neuerdings auch Anthocyane *in vitro* eine teilweise erhebliche antioxidative Aktivität, die vor allem im Abfangen freier Sauerstoffradikale besteht, nachgewiesen werden.

In europäischem Obst und Gemüse sind besonders Flavonole, aber auch Anthocyane weit verbreitet. Erhebliche Mengen beider Flavonoide können auch in schwarzem Tee und Rotwein enthalten sein. Diese Lebensmittel stellen mit un-

terschiedlichen Anteilen die wichtigsten Quellen für die Aufnahme von Flavonolen dar. Während die Absorption der Aglycone seit langerem nachgewiesen ist, konnten erst jüngste Untersuchungen die Absorption von Flavonolglykosiden aus dem Dünndarm belegen. Die durchschnittliche Aufnahme von Flavonolen in der bundesdeutschen Bevölkerung wurde anhand der Daten der Nationalen Verzehrsstudie ermittelt. Sie betrug etwa 11,5 mg pro Person und Tag und stammte überwiegend aus Obst und Gemüse, aber auch aus Tee und Rotwein.

In epidemiologischen Studien wurde untersucht, ob die Höhe der Flavonolaufnahme mit dem Auftreten bestimmter Erkrankungen assoziiert ist. Es konnte gezeigt werden, daß ein inverses Verhältnis zwischen tödlich verlaufenden Herzinfarkten und dem Umfang der Flavonolaufnahme besteht. Eine inverse Beziehung von Flavonoidaufnahme und dem Risiko von Krebserkrankungen ließ sich bisher in einer von drei Studien nachweisen.

Diese Übersicht stellt den aktuellen Wissensstand über Vorkommen, alimentäre Aufnahme, Bioverfügbarkeit und antioxidative Eigenschaften von Flavonolen, Flavonen und Anthocyanan sowie die mit der Flavonoidaufnahme verbundenen Krankheitsrisiken dar. Die möglichen gesundheitlichen Effekte, besonders von Flavonolen, werden

vor diesem Hintergrund kritisch beleuchtet und der daraus resultierende Forschungsbedarf genannt.

Summary Flavonoids are non-nutritive compounds of plants that have been intensively investigated during the past years due to their possible protective effects against chronic diseases. *In vitro* studies were able to demonstrate for flavonols, flavones, and most recently also for anthocyanins a considerable antioxidative activity, mainly based on scavenging of oxygen radicals.

Flavonols and anthocyanins are commonly found in European fruits and vegetables. In addition, black tea and red wine may have a high content of these compounds. Those food items are the main sources of flavonol consumption each contributing to a different degree to the overall intake.

The absorption of aglycones has been established before. However, only recently could the absorption of flavonolglycosides be demonstrated. The mean intake of flavonols of the German population was calculated using data from the National German Food Consumption Survey. According to this analysis, the daily per capita intake was about 11.5 mg flavonols, mainly derived from fruits and vegetables, but also from black tea and red wine.

Ein eingegangen: 21. August 1997
Akzeptiert: 17. Januar 1998

Dr. H. Böhm (✉) · H. Boeing · J. Hempel
B. Raab · A. Kroke
Deutsches Institut für Ernährungsforschung
Arthur-Scheunert-Allee 114–116
D-14558 Bergholz-Rehbrücke

Epidemiological studies have been directed to investigate the association between flavonol consumption and disease risk. An inverse association between flavonol intake and mortality from myocardial infarction was observed. According to one of three studies, the flavonoid intake can be inversely correlated with cancer risk.

This review summarizes the current knowledge on the occurrence, intake, bioavailability,

and antioxidative properties of flavonols, flavones, and anthocyanins as well as the associations between flavonol intake and disease risks. Possible health related effects especially of flavonols are critically reflected, and the necessity of further research is outlined.

Schlüsselwörter Flavonoide – Flavonole – Flavone – Anthocyane – Bioverfügbarkeit – antioxidative Wirkungen – Prävention

Key words Flavonoids – flavonols – flavones – anthocyanins – bioavailability – antioxidative effects – prevention

Abkürzungen

DNA	= Desoxyribonucleinsäure
LDL	= Low-density lipoprotein
HPLC	= Hochdruckflüssig-chromatografie
IC	= Inhibitory concentration
ROS	= Reaktive Sauerstoffspezies
SD	= Standardabweichung

Einleitung

Von den vielfältigen biologischen Wirkungen der Flavonoide (27) werden hier die antioxidativen Eigenschaften gegenüber reaktiven Sauerstoffspezies (ROS, von „reactive oxygen species“) behandelt. Deren Bildung in aerob lebenden Organismen (26) kann besonders unter dem Einfluß äußerer Bedingungen einen Umfang annehmen, der zu oxidativem Stress (114) führt. Als Folge davon ist eine oxidative Schädigung von DNA (100), Proteinen (22, 23) und Lipiden (112) möglich. Um diesen Prozessen entgegenzuwirken, haben aerobe Organismen ein antioxidatives Abwehrsystem etabliert, das im wesentlichen aus körpereigenen Enzymen und mit der Nahrung aufgenommenen Vitaminen besteht (115).

Zwischen der oxidativen Schädigung von Biopolymeren und dem Entstehen chronischer Erkrankungen des Menschen wie Arteriosklerose (137), Krebs (5, 15) und Katarakt (59, 118) sowie den allgemeinen Vorgängen des Alterns (86, 116, 119) werden seit mehreren Jahren (41) ursächliche Beziehungen gesehen. Deshalb besteht von Seiten der Präventivmedizin ein starkes Interesse an einer hohen Effektivität des aus endogenen und exogenen Faktoren zusammengesetzten antioxidativen Abwehrsystems im Körper (38). Die experimentelle Analyse dieser komplexen Situation ist nur bedingt möglich. In Tierversuchen konnte bei der Taufliege (*Drosophila melanogaster*) eine Verlängerung der Lebensdauer durch Vervielfachung des Gens für Superoxiddismutase erreicht werden, allerdings erwartungsgemäß erst, nachdem auch die genetische Information für Katalase amplifiziert wurde (85). An verschiedenen Säugermodellen, besonders Nagern, ließ sich wiederholt durch Verfütterung von Antioxidantien (Synthetika, Vitamine) ebenfalls eine verlängerte Lebenszeit erzielen (41) und induzierte Karzinogenese hemmen (41, 122). Außerdem haben epidemiologische Studien in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen Europas und Nordamerikas in ihrer Mehrzahl ein inverses Verhältnis zwischen dem Umfang des Obst- und Gemüseverzehrs

und der Häufigkeit chronischer Erkrankungen deutlich gemacht (10, 125).

Es ist bekannt, daß höhere Pflanzen außer den antioxidativen Vitaminen C und E sowie β -Carotin auch andere antioxidativ wirkende niedermolekulare Substanzen enthalten (72). Unter diesen Inhaltsstoffen finden die Flavonoide starke Beachtung. Sie sind Polyphenole, als Sekundärmetaboliten im Pflanzenreich weit verbreitet und daher regelmäßig in der Nahrung des Menschen enthalten (46, 69). Ihre strukturell verschiedenen Vertreter verteilen sich unterschiedlich auf einzelne Verwandtschaftskreise der höheren Pflanzen. So kommen in europäischen Nahrungspflanzen Flavonole, Flavone und Anthocyane als typische Flavonoide vor. Es ist das Ziel dieser Übersicht einzuschätzen, ob sie durch eine antioxidative Wirkung *in vivo* zur Prävention chronischer Erkrankungen des Menschen beitragen können. Für einzelne Aspekte einer solchen Problemstellung gibt es aus der letzten Zeit zusammenfassende Publikationen (18, 54, 75, 81, 99, 123), auf die in den folgenden Abschnitten eingegangen werden wird. Diese Forschungsaktivitäten sind umso bemerkenswerter, als noch vor etwa 10 Jahren eines der häufigsten Flavonoide, das Flavonol Quercetin, vor allem aufgrund von *in-vitro*-Versuchen für ein Exempel eines mutagenen und kanzerogenen Naturstoffs gehalten wurde (92, 120).

Vorkommen, Qualität und Quantität von Flavonolen, Flavonen und Anthocyanan in der Nahrung

Die große Naturstoffklasse der Flavonoide wird durch ihren biogenetischen Zusammenhang definiert (40), der in Abbildung 1 schematisch dargestellt ist. Aus einer aktivierten Hydroxyzimtsäure entsteht durch Verbindung mit drei C₂-Einheiten ein Chalkon, das bereits einen C₁₅-Körper darstellt und mehrere phenolische OH-Gruppen trägt. Seine Zyklisierung führt zu den eigentlichen Flavonoiden, die immer drei Ringe, zwei aromatische (A und

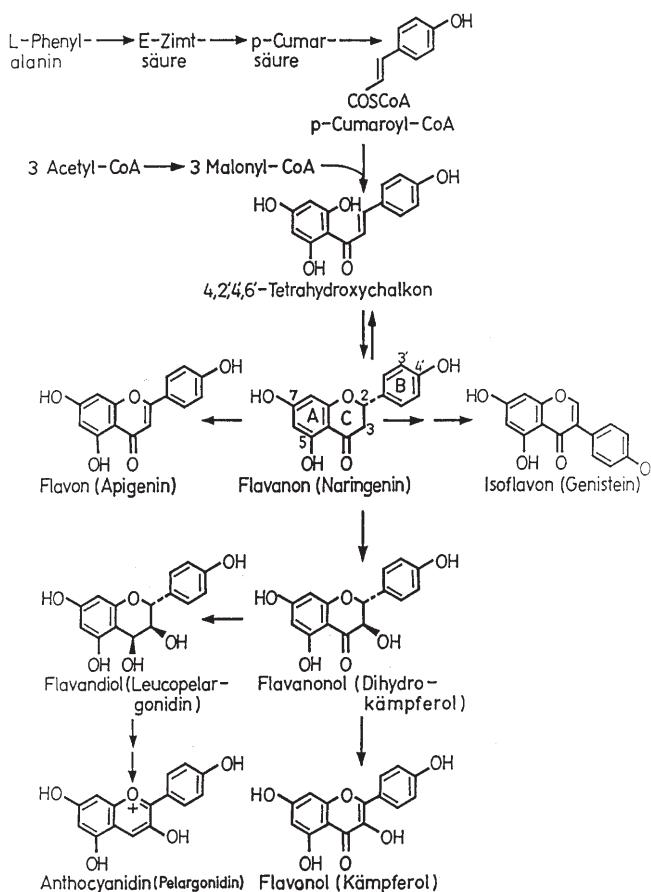


Abb. 1. Hauptgruppen der Flavonoide in ihrem biogenetischen Zusammenhang (nach 43)

B) und den O-heterozyklischen Ring C, besitzen. Durch dessen unterschiedliche Gestaltung entsteht die Grundstruktur der Flavane, wie im Naringenin und Catechin, der Flavone, wie im Apigenin und Kämpferol, und der Anthocyanidine.

Durch Modifizierungen an den Grundgerüsten (Abb. 1) kommt es zu den etwa 4 000 bisher bekannten Flavonoiden. Besonders häufig erfolgen Glykosylierungen an Hydroxylgruppen, deren Anzahl stark variieren kann. Auch Methylierungen und Sulfatierungen finden statt. Mit den vor allem in den Positionen 3, 5 und 7 über Sauerstoff gebundenen Zuckern, unter denen Glucose vorherrscht, können weitere Kohlenhydrate und aromatische oder aliphatische Säuren verknüpft sein. Entsprechende Derivatisierungen direkt an Kohlenstoff-Atomen der Grundgerüste sind seltener (40).

Flavonole haben dieselbe Grundstruktur wie Flavone, unterscheiden sich von diesen aber durch den Besitz einer Hydroxylgruppe am C-Atom 3. Untersuchungen über das Vorkommen beider Flavonoidgruppen in europäischen Nahrungspflanzen (46, 47, 49) bestätigten, daß Flavonole

sehr weit verbreitet sind und die Abkömmlinge von Quercetin (Tab. 6) dabei vorherrschen. Dagegen sind Flavone charakteristisch für Doldengewächse (Apiaceae), z.B. Sellerie und Pastinake. Ihr häufigster Vertreter ist Luteolin (Tab. 6) mit seinen Glykosiden.

Die meisten Anthocyanidine stimmen untereinander durch Hydroxylgruppen in den Positionen 5 und 7 des A-Ringes überein und unterscheiden sich voneinander durch das Substitutionsmuster im B-Ring. Gemeinsam ist ihnen in der Regel auch eine OH-Gruppe am C-Atom 3, deren Glykosilierung als Voraussetzung für die Stabilität des Moleküls betrachtet wird (43). Das durch rötliche Färbung erkennbare verbreitete Vorkommen von Anthocyaninen, den Glykosiden der Anthocyanidine, bestätigt sich bei der Untersuchung von Obst und Gemüse (48, 79, 127). Am häufigsten wurden Glykoside des Cyanidins (Tab. 7) gefunden, in denen neben Glucose Galactose, Arabinose und Rutinose als Zucker vorherrschen. In auffälliger Weise ist unter den pflanzlichen Lebensmitteln Beerenobst durch das Auftreten bestimmter Anthocyanine charakterisiert (Tab. 7).

Die Gehalte an Flavonolen und Flavonen in zahlreichen Obst- und Gemüsearten sowie Gewürzen haben Herrmann und Mitarbeiter (46, 49, 70) untersucht. Diese detaillierten Daten sind allerdings wegen der angewandten Analysenmethoden nur bedingt mit jüngeren Untersuchungsergebnissen zu vergleichen, die durch Hochdruckflüssigchromatografie hydrolytisch freigesetzter Flavonol- und Flavon-Aglykone gewonnen wurden (8, 9, 21, 55). Solche Angaben enthalten die Tabellen 1 und 2. Sie machen deutlich, daß es Gemüse und Obst mit erheblichem Flavonoidgehalt gibt, z.B. Grünkohl, Broccoli, Zwiebel, grüne Bohne, Sellerie, Erdbeere, Apfel und Aprikose. Trotz des allgemeinen Vorherrschens von Quercetin können in einzelnen Lebensmitteln Kämpferolglykoside überwiegen und, wie in Endivien und Porree, praktisch allein den Flavonolgehalt darstellen. Sellerie ist als Doldengewächs reich an Flavonen. In den Tabellen 1 und 2 fehlen die Gemüse- und Obstarten, die nach weitgehend übereinstimmenden Untersuchungsergebnissen (49, 55) Flavonol- und Flavonoglykoside höchstens in Spuren enthalten, z.B. Gurke, Chicoree, Erbse, Schwarzwurzel, Möhre, Kohlrübe, Kohlrabi, Weißkohl, Blumenkohl, Pfirsich.

Gehaltsangaben für Anthocyanine in pflanzlichen Lebensmitteln sind vergleichsweise selten. Tabelle 3 bietet orientierende Daten aus verschiedenen Quellen und nennt außerdem die vorwiegend gefundenen Anthocyanidine. Herausragend ist der Anthocyangehalt von *Aronia*, die mit Holunder, Schwarzer Johannisbeere, Blau- und Brombeere zu den anthocyanreichsten eßbaren Früchten in Europa gehört.

Die Gewinnung allgemeingültiger Daten über den Gehalt an Flavonoiden in Obst und Gemüse ist wegen verschiedener Einflußfaktoren schwierig. Zunächst unterscheiden sich Genotypen einer Art durch ihre Fähigkeit

Tab. 1 Flavonol- und Flavongehalte > 5 mg/kg frischer eßbarer Teile von Gemüse

Gemüse	Analysendaten nach Bilyk und Sapers 1985		Analysendaten nach Hertog et al. 1992 und Crozier et al. 1997*				
	Quercetin	Kämpferol	Quercetin	Kämpferol	Luteolin	Apigenin	
Grünkohl	7 ± 0,05 20 ± 0,44	30 ± 0,08 13 ± 0,16	(1 Sorte) (2 Sorten)	110	211	—	—
Broccoli				30	72	—	—
Rosenkohl				—	7,4	—	—
Rotkohl	2 ± 0,09	—		4,6 ± 1,1	—	—	—
Zwiebel				347 ± 63 185 – 332*	—	—	—
Porree	—	20 ± 0,01	(grüne Teile) (weiße Teile)	—	30 ± 23	—	—
Knoblauch	4 ± 0,02 —	6 ± 0,02 28 ± 0,21	(grüne Teile) (weiße Teile)	14 ± 14 11 ± 0,5*	—	—	—
Kopfsalat (grün)	18 ± 0,33	—		94 ± 4,6*			
Blattsalat (grün)	31 ± 0,35	—					
Endivien				—	46 ± 42	—	—
Grüne Bohne				39 ± 6	12	—	—
Tomate				8 ± 3,1 2 – 11*	—	—	—
Gewürzpaprika				—	—	11 ± 4	—
Sellerie (grüne Blätter)				—	—	22	108
Wasserrübe				7,3	48	—	—
Radies	—	4 ± 0,62		—	6,2 ± 1,5	—	—
Meerrettich	—	6 ± 0,01					

— = Nicht nachweisbar oder Nachweisgrenze;

Freie Felder = nicht untersucht;

Ohne SD = Einzelwert

zur Bildung bzw. Akkumulation von Flavonoiden, woraus erhebliche Gehaltsdifferenzen zwischen Sorten resultieren (Bohnen: 44, Zwiebeln: 45, 90). Weiterhin wird der Flavonoidgehalt außer durch genetische Faktoren von Umweltbedingungen beeinflußt, wobei mehr als der Bodentyp die Witterung wichtig zu sein scheint (89). Durch unterschiedlichen Witterungsverlauf wurde die aufgrund des Flavonolgehaltes in einem Jahr gefundene Rangfolge von Bohnensorten in einem späteren Jahr nahezu umgekehrt (44). Schließlich muß der Flavonoidgehalt in einem eßbaren Pflanzenteil nicht ausgeglichen sein, wie wesentlich erhöhte Konzentrationen in äußeren Schichten von Tomaten (49), Äpfeln (14, 46), und Zwiebeln (8, 88, 121) sowie in Außenblättern von Kopfsalat (9, 21, 138) zeigen.

Bei der Verarbeitung von pflanzlichen Lebensmitteln sind die verbleibenden Flavonoidmengen von Interesse. Während Flavone und Flavonole als stabile Moleküle gelten, sind Anthocyanidine eher labil, wofür das Verbllassen eingeweckter Erdbeeren ein bekanntes und besonders ausgeprägtes Beispiel bietet (48, 50). Die Gehalte an Flavonolen in Obst- und Gemüsekonserven betragen etwa die Hälfte derjenigen, die im allgemeinen für das jeweilige Rohmaterial gefunden wurden (55). Es ist wahrscheinlich, daß die Flavonoidabnahme in den Pflanzentei-

len weniger auf Abbau als auf Auswaschung der Substanzen beruht. Kochen und Braten von Zwiebeln führt zu etwa 20 % bzw. 25 % Konzentrationsverlust an Quercetinglykosiden, wobei ein Übergang der Substanzen in das Kochwasser nachgewiesen werden konnte (93). Daß die Verfahren zur Saftgewinnung Einfluß auf die Isolierung von Flavonoiden haben, ist gezeigt worden (117) und wird mit dem Ziel, möglichst hohe Flavonoidgehalte zu erreichen, weiter untersucht. Einige gegenwärtig gültige Werte enthält Tabelle 2. Weitere flavonoidreiche Getränke sind Rotwein mit durchschnittlich je etwa 8 mg/l Quercetin und Myricetin und ungefähr 30 mg/l Anthocyanin (57, 79) sowie schwarzer Tee. Je 4 g mehrerer Teesorten liefern 5 min nach Übergießen mit siedendem Wasser Getränke, die im Liter durchschnittlich 17 mg Quercetin, 13 mg Kämpferol und 3 mg Myricetin nach Hydrolyse als Aglycone enthalten (57).

Alimentäre Aufnahme von Flavonolen und Flavonen

Grundlegende Voraussetzung zur quantitativen Bestimmung der alimentären Flavonoidaufnahme sind Daten zum Flavonoidgehalt von Lebensmitteln. Aus Verzehrser-

Tab. 2 Flavonolgehalt in Früchten mit Schalen (mg/kg FG) und in Fruchtsäften (mg/l) nach Hertog et al. 1992, 1993

Frucht/Fruchtsaft	Kämpferol	Quercetin	Myricetin
Erdbeere	12	8,6	–
Apfel	–	36 ± 19	–
Birne	–	6,4 ± 3,4	–
Süßkirsche	–	15	–
Pflaume	–	9	–
Aprikose	–	25	–
Rote Johannisbeere	–	13	–
Weintraube (grün, blau)	–	12 – 15	4,5
Traubensaft	–	4,4	6,2
Apfelsaft	–	2,5	–
Pampelmusensaft	–	4,9	–
Zitronensaft	–	7,4	–
Orangensaft	–	3,4	–

FG = Frischgewicht

– = Nicht nachweisbar oder Nachweisgrenze

Ohne SD = Einzelwert

hebungen kann damit die individuelle Aufnahme durch die Multiplikation der verzehrten Lebensmittelmenge mit dem entsprechenden Flavonoidgehalt errechnet werden. Dieser Ansatz setzt voraus, daß die Flavonoidgehalte typisch für einzelne Lebensmittel sind und die Herkünfte derselben Art nicht zu stark variieren. Wie aus dem vorigen Abschnitt hervorgeht, ist die erste Bedingung erfüllt, da es Gemüse- und Obstarten gibt, in denen der Gehalt an Flavonolen, Flavonen und Anthocyhanen hoch und andere, in denen er niedrig ist. Obwohl zwischen Sorten einer Art erhebliche quantitative Unterschiede bestehen, sind die in verschiedenen Laboratorien gefunde-

nen Mittelwerte einander ähnlich (Tab. 1).

Zur Bestimmung der Flavonoidaufnahme in der Bevölkerung der Niederlande haben Hertog und seine Kollegen (56) anhand einer repräsentativen Ernährungserhebung erstmals systematische Analysen von Lebensmitteln durchgeführt, die aufgrund ihrer Verzehrshäufigkeit wesentliche Flavonoidquellen sein können. In 37 Obst- und Gemüsearten (55) sowie 9 verschiedenen Getränken (57) wurden die vorherrschenden Flavonole (Quercetin, Kämpferol, Myricetin) und Flavone (Luteolin, Apigenin) bestimmt. Diese Analysenwerte stellen die Basisdaten für viele in der Folgezeit durchgeführte deskriptive und analytische epidemiologische Studien dar (Abschnitt 6).

Durch die Auswertung der niederländischen Ernährungserhebung wurden die durchschnittliche Flavonoidaufnahme, deren wichtigste Lebensmittelquellen sowie die Verteilung der Aufnahme in der Bevölkerung ermittelt. Die Flavonol- und Flavonaufnahme, als Summe der fünf analysierten Einzelsubstanzen, betrug 23 mg/Tag, mit einem Minimum von 0 mg/Tag und einem Maximum von über 120 mg/Tag. Hauptquellen der Flavonoide waren Tee mit 48 % und Zwiebeln mit 28 % der Gesamtaufnahme, gefolgt von Äpfeln mit 7 %. Etwa 70 % des Flavonoidgehaltes machte Quercetin aus.

Internationale Vergleiche der Flavonoidaufnahme liegen aus der Sieben-Länder-Studie, einer Langzeitstudie zu Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen bei Männern mittleren Alters, vor. Anhand von Ernährungsprotokollen wurde die Flavonoidaufnahme der Studienteilnehmer für das Jahr 1960 berechnet (58). Tabelle 4 zeigt diese Abschätzung der Flavonol- und Flavonaufnahme für die beteiligten Bevölkerungen. Der Verzehr von Obst und Gemüse, das Trinken von Tee und der Konsum von Rotwein waren in den einzelnen Ländern sehr verschieden ausgeprägt, und damit unterschied sich die Aufnahme von Flavonoidquellen sowohl in qualitativer als auch in quan-

Tab. 3 Gehalt* an Anthocyhaninen in Obst und Gemüse

Lebensmittel	mg/100 g Frischgewicht	Hauptanthocyandin	Literatur
Himbeere	40	Cyanidin	Herrmann 1995
Brombeere	160	Cyanidin	Mazza/Minati 1993
Blaubeere	165	Delphinidin, Malvidin, Petunidin	Herrmann 1995
Erdbeere	30	Pelargonidin	Herrmann 1995
Schwarze Johannisbeere	270	Cyanidin, Delphinidin	Eder 1996
Blaue Weintraube	145	Malvidin, Delphinidin	Mazza 1995
Sauerkirsche (ohne Stein)	35	Cyanidin	Herrmann 1995
Süßkirsche (dunkel, ohne Stein)	180	Cyanidin	Mazza/Minati 1993
Aronia	800	Cyanidin	Gao/Mazza 1995
Rotkohl	12	Cyanidin	Mazza/Minati 1993
Zwiebel	15	Cyanidin	

* Mittelwerte, gerundet

titativer Hinsicht. Während in Finnland die Aufnahme an Flavonolen und Flavonen fast ganz auf dem Verzehr von Obst und Gemüse beruhte und niedrig war, gab es andere Länder, in denen sie aufgrund der Lebensmittelquellen Rotwein oder Tee wesentlich höher lag.

Für die alte Bundesrepublik wurde basierend auf Angaben aus der Nationalen Verzehrsstudie (3) anhand ausgewählter Lebensmittel eine Abschätzung der Flavonol- und Flavonolaufnahme vorgenommen. Das Ergebnis dieser Auswertung, zu der verschiedene Literaturquellen für Analysenwerte herangezogen wurden, ist in Tabelle 5 dargestellt. Danach nahmen sowohl Männer als auch Frauen ab 25 Jahren ca. 11,5 mg Flavonole täglich auf. Mit zunehmendem Alter scheint die Aufnahme leicht anzusteigen. Entsprechend dieser Abschätzung stammten in der alten Bundesrepublik 8 mg der täglichen Flavonolaufnahme aus Obst und Gemüse, insbesondere aus Zwiebeln, auf die etwa die Hälfte dieses Anteils entfiel. Die zweitwichtigste Quelle stellte Tee mit 2,5 mg Flavonolzufuhr täglich dar. Die Flavonolaufnahme durch Rotwein betrug etwa 0,8 mg je Tag. Im Vergleich zu anderen Ländern (Tab. 4) läßt sich feststellen, daß in der alten Bundesrepublik Obst und Gemüse die wichtigsten Flavonoidquellen waren. Ebenfalls aus Daten der Nationalen Verzehrsstudie und zahlreichen Literaturangaben zum Flavonoidgehalt pflanzlicher Lebensmittel wurde vor kurzem für eine bayerische Bevölkerung eine tägliche Aufnahme von 11,95 mg Flavonolen und 2,72 mg Anthocyane ermittelt (73 a). Der Flavonolwert steht in guter Übereinstimmung mit der Aussage von Tabelle 5.

Hinsichtlich der Bewertung solcher Daten ist einschränkend zu sagen, daß deren Umfang derzeit noch unzureichend ist und einer Erweiterung bedarf in bezug auf die Zahl der untersuchten Lebensmittel und Lebensmittelsorten sowie auf die Auswirkung von Verarbeitungs- und Zubereitungsmethoden. Weiterhin ist es zur Abschätzung der individuellen alimentären Flavonoidaufnahme wichtig, daß die beteiligten Lebensmittelkomponenten möglichst valide in der Ernährungserhebung erfaßt

Tab. 4 Geschätzte Aufnahme an Flavonolen und Flavonen von Männern verschiedener Bevölkerungen im Jahre 1960 und entsprechende Lebensmittelquellen (nach Hertog und Hollman 1996)

Land	Flavonol- und Flavonaufnahme (mg/Tag)	Quellen (Anteil in %)		
		Obst und Gemüse	Rotwein	Tee
Finnland	6	100	0	0
USA	13	80	0	20
Serbien	12	98	2	0
Griechenland	16	97	3	0
Italien	27	54	46	0
Niederlande	33	36	0	64
Kroatien	49	82	18	0
Japan	64	10	0	90

werden. Besonders kritisch ist aufgrund der quantitativen Bedeutung die Abschätzung des Zwiebelverzehrs zu sehen. Zwiebeln werden zum großen Teil als Gewürz bei der Zubereitung von Mahlzeiten verwendet und können sich daher einer exakten Erfassung, z.B. durch Ernährungsprotokolle, entziehen.

Für eine weitergehende Beurteilung der gesundheitlichen Wirkungen der Flavonoidaufnahme ist deren Korrelation mit dem Konsum anderer antioxidativer Substanzen wichtig, da nur so das Ergebnis epidemiologischer Studien richtig eingeordnet werden kann. Wie von Knekt (68) diskutiert, korreliert die Aufnahme an Flavonoiden mit der anderer Substanzen, die möglicherweise auch Einfluß auf das untersuchte Krankheitsgeschehen nehmen. Eine Analyse dieses Zusammenhangs für die alte Bundesrepublik zeigt, daß die vorgenommene Abschätzung der Flavonolaufnahme (Tab. 5) mit der Aufnahme von Vitamin C in einer Größenordnung von 0,32, mit β-Carotin von 0,25 und mit Ballaststoffen von 0,29 korreliert (Spearman Rang Korrelation).

Die Bioverfügbarkeit von Nahrungsflavonoiden im Menschen

Welche Wirksamkeit Flavonole, Flavone und Anthocyane nach ihrer Aufnahme in das Gastrointestinum haben, hängt vor allem davon ab, wo, wie und in welchem Umfang sie absorbiert oder metabolisiert werden.

Die Bioverfügbarkeit von Flavonoiden wurde besonders mit Nagern, auch keimfreien, aber kaum am Menschen untersucht. In diesen Versuchen verabreichte man meistens Quercetin und seine Derivate oder andere Flavonole, häufig in reiner Form und in relativ großer Menge. Die bis etwa 1990 erhaltenen Ergebnisse wurden in einigen detaillierten Übersichten zusammengefaßt (32, 34, 69, 111), aus denen folgendes hier wesentlich ist: Glykosidische Bindungen in Molekülen mit Flavongrundstruktur werden durch Enzyme des Gastrointestinaltrakts nicht hydrolysiert und Glykoside im Dünndarm praktisch nicht absorbiert. So gelangen sie in untere Darmabschnitte und damit zu Mikroorganismen, die zur Deglykosierung fähig sind. Oral verabreichte Flavonol- und Flavonaglykone werden nachweislich im Dünndarm absorbiert und anschließend vor allem in der Leber zu Glucuroniden und Sulfaten konjugiert. Auch eine Methylierung der Hydroxylgruppen absorbiert Aglykone ist möglich. Im Darm verbliebene Aglykone mit Flavongrundstruktur unterliegen einem umfangreichen Abbau durch die Mikroflora, wobei im wesentlichen eine Spaltung des C-Ringes erfolgt. Sie verläuft in unterschiedlicher Weise, je nachdem ob sich am C-Atom 3 eine Hydroxylgruppe befindet oder nicht, und ihre Produkte können weiteren Veränderungen unterliegen. Diese Biotransformation zeigt bei verschiedenen Säugerarten eine breite Variation

Tab. 5 Geschätzte tägliche Aufnahme von Flavonolen in der Bundesrepublik Deutschland, basierend auf Daten der Nationalen Verzehrsstudie, gegliedert nach Geschlecht und Altersgruppen

Lebensmittel (Flavonolkonzentra- tion im FG*)	Männer Alter				Frauen Alter			
	20-35	35-50	50-65	>65	20-35	35-50	50-65	>65
Äpfel (36 mg/kg)	1.02	1.25	1.55	1.73	1.23	1.40	1.70	1.81
Kirschen (15 mg/kg)	0.01	0.02	0.02	0.03	0.02	0.02	0.02	0.03
Erdbeeren (20 mg/kg)	0.04	0.06	0.05	0.09	0.06	0.07	0.09	0.08
Kohl, außer Blumenkohl (10 mg/kg) ¹⁾	0.12	0.15	0.19	0.17	0.11	0.14	0.16	0.15
Tomaten (10 mg/kg)	0.20	0.20	0.21	0.20	0.20	0.22	0.21	0.19
Zwiebeln (380 mg/kg)	5.85	6.00	6.68	6.16	4.93	5.40	5.76	5.55
Obst-/Gemüsesaft (5 mg/l) ²⁾	0.43	0.26	0.20	0.02	0.47	0.29	0.25	0.26
Weintrauben (18 mg/kg)	0.04	0.07	0.07	0.09	0.07	0.10	0.12	0.13
Tee (33 mg/l)	2.35	2.87	3.06	3.44	2.67	2.66	2.91	2.65
Wein (10 mg/l) ³⁾	0.81	1.06	1.00	1.03	0.86	1.06	0.82	0.58
Summen	10.87	11.94	13.04	13.14	10.63	11.36	12.05	11.44

* FG = Frischgewicht

¹⁾ geschätzt unter Verwendung folgender Daten: Grünkohl 180 mg/kg; Rotkohl 4 mg/kg; Broccoli 80 mg/kg²⁾ geschätzt unter Verwendung folgender Daten: Traubensaft 10 mg/l; Apfelsaft 2,5 mg/l, Pampelmusensaft 5 mg/l, Orangensaft 3,4 mg/l³⁾ geschätzt unter Verwendung folgender Daten: Rotwein 16 mg/l, Weißwein 0mg/l

der Endprodukte. Häufig wurden im Urin 3,4-Dihydroxyphenylessigsäure, 3-Methoxy-4-hydroxyphenylessigsäure, 3-Hydroxyphenylessigsäure, 3-(3-Hydroxyphenyl)propiansäure und 3,4-Dihydroxybenzoësäure gefunden. Der Nachweis von Flavonen, Flavonolen und/oder ihren Metaboliten im Blut gelang, betraf aber stets nur sehr geringe Konzentrationen, auch nach Verabreichung hoher Gaben der Flavonoide (32, 34, 69, 111).

Anthocyanidine und ihre Glykoside wurden wesentlich seltener als Flavonole untersucht. Sicher ist, daß ihr Abbau durch Darmbakterien erfolgen kann, wenn die einzelnen Grundgerüste sich auch unterschiedlich verhalten und Abbauprodukte nicht eindeutig identifiziert werden konnten. Für eine Absorption durch die Darmwand fehlten experimentelle Belege (69, 111).

In jüngeren Versuchen mit Probanden konnte nach einmaliger oraler Gabe von Kamillenextrakt (etwa 105 mg Flavone und Flavonglykoside pro Person) selbst das mengenmäßig vorherrschende Apigenin weder im Blutplasma noch im Urin nachgewiesen werden. Daraus schloß man, daß die lipophilen Verbindungen an Plasma-

proteine gebunden sind (130). Diese Annahme stützen experimentelle Daten, die im Anschluß an die Verfütterung von erheblichen Mengen Quercetin und Rutin an Ratten gewonnen wurden. Danach ist offensichtlich, daß der analytische Nachweis von Flavonol und Flavon durch deren Bindung an Plasmaalbumin erschwert wird (74, 76). Bei Gabe von Filmtabletten aus *Ginkgo*-Extrakt (bis 300 mg Flavonolglykoside pro Person) wurde nach zwei bis drei Stunden eine maximale Konzentration an Flavonoiden um 140 ng/ml Blutplasma gefunden. Obwohl vor der Analytik mit HPLC eine Hydrolyse erfolgte, wurde eine Absorption von Flavonolglykosiden angenommen (83). Nach Aufnahme des Flavonglykosids Diosmin (10 mg/kg Körpergewicht) konnte ohne Hydrolyse des Analysenmaterials ausschließlich dessen Aglykon im Plasma festgestellt werden, und zwar in maximaler Konzentration von etwa 400 ng/ml bereits nach einer Stunde, in geringer Menge noch nach 48 Stunden. Flavonoidabbauprodukte waren im Urin nachweisbar (20).

In ernährungsrelevanten Untersuchungen erhielten zwei Probanden während 12 Tagen 500 g Broccoli täglich und damit etwa 18 mg Kämpferol/Tag. In einer nach sieben Tagen entnommenen hydrolysierten und durch HPLC analysierten Urinprobe wurde eine kleine Menge Kämpferol nachgewiesen und damit dessen Absorption unter den gegebenen Bedingungen gezeigt (84). Neun gesunden Ileostomie-Patienten wurden zu einer quercetinfreien Ernährung während 12 Tagen dreimal gebratene Zwiebeln, die reich an Quercetin-glucosiden sind (Tab. 1), Quercetinrutinosid (Rutin) oder Quercetin verabreicht. Das entsprach Aglykongrenzen von 89 mg und jeweils 100 mg für die freien Flavonole. Unter Berücksichtigung eines Flavonolabbaus von 14 % ergab sich durch Analyse von hydrolysiertem Ileostomie-Effluat als Differenz zwischen aufgenommenem und wiedergefundenem Quercetin eine Absorption von $52 \pm 15\%$ nach Zwiebelverzehr, $17 \pm 15\%$ für Quercetinrutinosid- und $24 \pm 9\%$ für Quercetinaufnahme. Die Ausscheidung im Urin betrug 0,5 % der absorbierten Flavonolmenge (61). An zwei Probanden mit intaktem Verdauungssystem wurde nach Aufnahme von 150 g gebratenen Zwiebeln, entsprechend 64 mg Quercetin, gezeigt, daß bereits im Abstand von 2,9 Stunden eine maximale Konzentration von 196 ng des Aglykons in 1 ml Plasma vorlag. Noch nach 48 Stunden waren 10 ng/ml nachweisbar (60). Durch beide Untersuchungen wird die Absorption von Quercetin belegt, besonders aus der ersten die von Glykosiden abgeleitet. Position und Art der Zuckerreste könnten diesen Vorgang beeinflussen (54). Den bisher überzeugendsten Befund für die Absorption von Flavonoidglykosiden lieferte die Identifizierung von Rutin und Phloridzin, einem Chalkonglykosid, im Blutplasma nicht-supplementierter Probanden (87).

Bei dem Interesse an der Wirkung von Lebensmittel-Flavonolen und -Flavonen, deren Übergang aus dem Darm ins Blut zwar grundsätzlich erwiesen, aber in seinem Umfang noch schwer einschätzbar ist, sollte auch untersucht werden, welchen Beitrag zum antioxidativen Potential man von den Flavonoidabbauprodukten erwarten kann. Eine von ROS verursachte Chemolumineszenz wurde durch 3,4-Dihydroxyphenylsäure mehr vermindert als durch 3-Hydroxyphenylsäure, während sie beim Einsatz von 3-(4-Hydroxyphenyl)propionsäure sogar zunahm (80).

Antioxidative Wirkungen von Flavonolen, Flavonen und Anthocyane

Aus den Definitionen für natürliche Antioxidantien gilt hier, daß es sich um niedermolekulare Substanzen handelt, die auch bei geringer Konzentration im Verhältnis zu oxidierbaren Molekülen deren Oxidation durch ROS auf direktem oder indirektem Wege verhindern, zumin-

dest verzögern (6, 12, 36, 99, 115). Besonders im Hinblick auf eine Prävention chronischer Erkrankungen ist die Forderung berechtigt, daß bei den jeweiligen Reaktionen keine Strukturen entstehen, die oxidative Schädigungen verursachen können. Tatsächlich ist aber in vielen Fällen ein entsprechender Verlauf nicht sicher. Grundsätzlich gibt es kein Antioxidans, das unter allen Bedingungen als solches wirkt. Wesentlicher Grund dafür ist die Vielfalt der Reaktionspartner, der ROS, die als radikalische und nichtradikalische, sauerstoffhaltige Moleküle vorliegen (37, 115). Interaktionen können zu weiteren, teilweise reaktiveren Vertretern dieser Gruppe führen. Biologisch ist besonders von Bedeutung, daß bei der Reaktion von ROS mit Makromolekülen radikalische Oxidationsprodukte entstehen, wie es für die Peroxidation von Lipiden (112) allgemein bekannt, aber auch bei DNA (113) und Proteinen (23) beschrieben wurde.

Die Fähigkeit der Flavonoide, durch Abgabe von Wasserstoffatomen aus den phenolischen OH-Gruppen radikalische ROS abzufangen, stellt den Schwerpunkt ihrer antioxidativen Aktivitäten dar. Diese Eigenschaft ist Gegenstand einer Fülle von Untersuchungen (99), die fast ausschließlich *in vitro* durchgeführt wurden. Dabei wird im Prinzip eine einheitliche Versuchsanordnung angewandt, welche die Bereitstellung freier Sauerstoffradikale, eine Reaktion zum Nachweis ihrer Wirkung und den Zusatz eines Flavonoids als potentielles Antioxidans in einem bestimmten Medium umfaßt. Im einzelnen gibt es aber eine große Vielfalt dieser Komponenten, die man bei der Interpretation der teilweise verwirrenden, ja widersprüchlich erscheinenden Befunde berücksichtigen muß. Unter den verschiedenen Versuchsbedingungen hat sich bestätigt, daß Flavonole und Flavone wirkungsvolle Fänger von HO^\cdot (64), O_2^\cdot (102) und ROO^\cdot (128) sind. Auch für Anthocyane werden deutliche Aktivitäten gegenüber HO^\cdot , O_2^\cdot (131) und ROO^\cdot (132) gefunden, außerdem gegenüber NO^\cdot (2). Als wesentliche strukturelle Voraussetzungen dieser Eigenschaften sind am Flavonolgrundgerüst (Abb. 2) orthoständige Hydroxylgruppen des B-Ringes, die Doppelbindung zwischen den C-Atomen 2 und 3 des C-Ringes im Zusammenhang mit der Carbonylgruppe am C-Atom 4 und deren Wechselwirkung mit benachbarten Hydroxylgruppen erkannt worden.

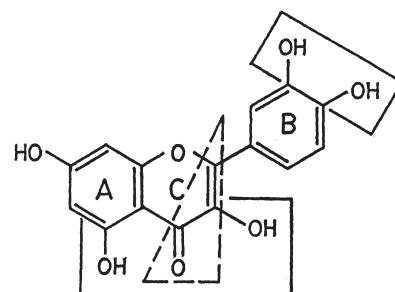
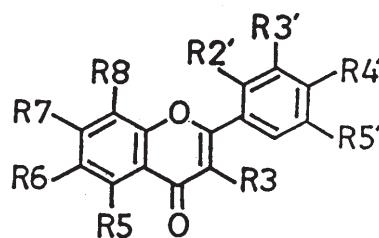


Abb. 2 Die umrandeten Teile des Flavonolgrundgerüstes sind für das Abfangen freier Radikale wesentlich (nach 11)

Tab. 6 Im Text behandelte Flavonol- und Flavon-Strukturen



Flavonol/Flavon	R3	R5	R6	R7	R8	R2'	R3'	R4'	R5'
Kämpferol	OH	OH	H	OH	H	H	H	OH	H
Quercetin	OH	OH	H	OH	H	H	OH	OH	H
Morin	OH	OH	H	OH	H	OH	H	OH	H
Myricetin	OH	OH	H	OH	H	H	OH	OH	OH
Gossypetin	OH	OH	H	OH	OH	H	OH	OH	H
Quercetagetin	OH	OH	OH	OH	H	H	OH	OH	H
Rutin	ORu	OH	H	OH	H	H	OH	OH	H
Chrysin	H	OH	H	OH	H	H	H	H	H
Apigenin	H	OH	H	OH	H	H	H	OH	H
Luteolin	H	OH	H	OH	H	H	OH	OH	H
Scutellarein	H	OH	OH	OH	H	H	H	OH	H
Hypolaetin	H	OH	H	OH	OH	H	OH	OH	H
Diosmin	H	OH	H	ORu	H	H	OH	OMe	H

Ru = Rutinosid (= Rhamnoglucosid)

Me = Methyl

(11, 12). Detaillierte Untersuchungen der Struktur-Wirkungsbeziehung von Flavonoiden haben noch kein klares Bild erbracht, machen aber Tendenzen deutlich. Bei deren Betrachtung sollte unterschieden werden, ob sie sich aus der Arbeit mit hydrophilen oder lipophilen Systemen ergeben (99).

In wässriger Phase ist die Anzahl der Hydroxylgruppen am Molekül insofern von Bedeutung, als drei und weniger eine geringe oder keine antioxidative Wirkung bedingen und mehr als sechs nur ausnahmsweise eine Steigerung bringen, das Optimum also bei vier bis sechs Hydroxylgruppen liegt (63, 98). Wichtig erscheint die Position dieser Substituenten. Ihre Anordnung in 3'- und 4'-Stellung des B-Ringes ist häufig mit einer relativ starken Fähigkeit zum Abfangen freier Radikale verbunden. Das gilt sowohl für Flavonol-Aglykone wie für Anthocyanidine, also vor allem für Quercetin und Cyanidin. Demnach hängt die Mitwirkung des C-Ringes nicht nur von der 2,3-Doppelbindung ab, sondern allgemein von einem ungesättigten Charakter, der eine Elektronenwanderung erlaubt. 2,3-Dihydroquercetin (Taxifolin) besitzt weniger als die Hälfte der antioxidativen Wirkung des Quercetins (110). Und Catechin, praktisch ein Cyanidin mit hydriertem C-Ring, ist nur etwa halb so wirksam wie dieses (98). Einen Hinweis auf die Bedeutung der 3-Hydroxylgruppe an 4-oxo-Flavonoiden liefert der Vergleich zwi-

schen Flavonen und Flavonolen. Bei sonst identischem Substitutionsmuster besitzt Luteolin weniger als die Hälfte der antiradikalischen Aktivität des Quercetins (99). In entsprechender Richtung kann sich die Blockierung von Hydroxylgruppen durch Methylierung, besonders aber durch Glykosilierung äußern. Es ist bemerkenswert, daß für Untersuchungen dazu in jüngster Zeit natürlich vorkommende Flavonolglykoside und Anthocyanine aus Bohnen (95, 131) und Zwiebeln (94, 135) eingesetzt wurden. Im allgemeinen führen O-Glykosilierungen in Position 3 zu einer deutlichen, in 3' und/oder 4'-Position des B-Ringes zu einer erheblichen Minderung der Fähigkeit von Aglykonen, freie Radikale abzufangen. Allerdings wurde auch ein gegenteiliger Einfluß von Glykosilierungen gefunden (63, 94, 131).

In lipphiler Phase wird vor allem der Einfluß von Flavonoiden auf die Lipidperoxidation und damit die Fähigkeit der pflanzlichen Sekundärmetaboliten zur Unterbrechung der radikalischen Kettenreaktion untersucht. Prinzipiell gelten für die Beziehung zwischen Struktur und Wirkung von Flavonolen, Flavonen, Anthocyaniden und deren Glykosiden die unter hydrophilen Bedingungen erhaltenen Befunde (16, 18, 99, 131). Interessant ist, daß die synthetisierten Antioxidantien 6,7- und 7,8-Dihydroxyflavon ähnlich wirksam wie Quercetin Linolsäure vor Peroxidation schützen (28). Damit wird die

Bedeutung orthoständiger Hydroxylgruppen am A-Ring gezeigt, wie sie natürlich in den Flavonen Hypolaetin und Scutellarein und den Flavonolen Gossypetin und Quercetagenin (Tab. 6) vorkommen. Die verminderte Aktivität, die C-Glykoside im Vergleich zu ihren Aglykonen bei der Hemmung von Lipidperoxidation zeigen, wird auf eine sterische Behinderung benachbarter Hydroxylgruppen zurückgeführt (17).

Eine Rangfolge von Flavonoiden gemäß ihrer antioxidativen Wirkung kann höchstens innerhalb einer bestimmten Versuchsanordnung (99), aber keineswegs allgemein gültig erstellt werden. Das liegt wesentlich daran, daß die einzelnen Flavonoide auf verschiedene ROS unterschiedlich reagieren. So wird HO[·] von Quercetin stärker abgefangen als von Morin (Tab. 6), gegenüber O₂^{·-} ist die Wirkung von Morin aber wesentlich größer als die von Quercetin (63, 64). Pelargonidin, Cyanidin und Delphinidin (Tab. 7) besitzen in dieser Reihenfolge abnehmende IC₅₀-Werte bei Reaktion mit O₂^{·-}, jedoch zunehmende gegenüber HO[·] (131). Auch die Eigenschaften der oxydierbaren Substanzen können die antioxidative Wirkung von Flavonoiden beeinflussen. Bei der Hemmung der Peroxidation von Linolsäure und Methyllinolenat wurden unterschiedliche Aktivitäten für einzelne Flavone und Flavonole gefunden (128). Canola-Öl wird in abnehmender Stärke durch Myricetin, Quercetin, Morin und Kämpferol (Tab. 6) vor oxidativem Abbau geschützt. Bringt man es in eine Emulsion, zeigt Quercetin die höchste antioxidative Aktivität, gefolgt von Kämpferol, Myricetin und Morin (16). Die Versuche wurden bei 105 °C bzw. 54 °C durchgeführt und dürften auch in

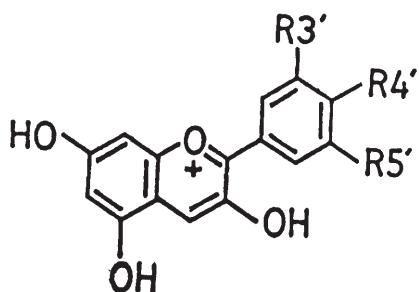
unterschiedlich lipophilem Medium verlaufen sein. Unterschiedliche Rangfolgen von Flavonoiden bei der Hemmung von Lipidperoxidation wurden auch mit der An- oder Abwesenheit von Biomembranen erklärt (109), nachdem in Modellversuchen die Interaktion der pflanzlichen Sekundärstoffe mit Phospholipid-Doppelschichten gezeigt werden konnte (108). Diese Befunde sind wichtig für das Verständnis einer Flavonoidwirkung *in vivo*, besonders auch in Zellmembranen (Wisemann 136).

Außer dem Abfangen von radikalischen ROS zeigen Flavonoide auch andere antioxidative Wirkungen. Singuletsauerstoff (¹O₂) wird durch Flavonol- und Flavonaglykone sowie einige O-Derivate gelöscht, wobei der physikalische gegenüber dem chemischen Prozeß vorherrscht (129). Chelatbildung von Flavonoiden mit Übergangsmetallen wirkt indirekt antioxidativ, wenn die Metallionen an der Induktion von Prozessen beteiligt sind, bei denen ROS entstehen. Es ließ sich zeigen, daß Quercetin und andere Flavonole sowie Flavone nichtenzymatische, von Fe(II)-Ionen abhängige Lipidperoxidation hemmen, allerdings mit sehr unterschiedlicher Intensität (1, 4). Unter den Enzymen, deren Aktivität auch zur Bildung von ROS führt, werden Xanthinoxidase (19, 66), NADPH-Oxidase (126) und Myeloperoxidase (42, 91) durch verschiedene Flavonole und Flavone gehemmt. Besonders intensiv wurden in diesem Zusammenhang Lipxygenasen (LOX) und Cyclooxygenase (COX) untersucht. Daraus ergibt sich summarisch, daß die Aktivitäten dieser Enzyme durch bestimmte Flavonoidstrukturen unterschiedlich beeinflußt werden. Flavonole mit drei und mehr Hydroxylgruppen, darunter orthoständigen im B-Ring, z.B. Quercetin, zählen zu den selektiven LOX-Hemmern. Dagegen hemmen Flavone mit wenigen Hydroxylgruppen, z.B. Chrysin, selektiv COX. Aglykone sind wirksamer als ihre Glykoside (33, 62, 82, 134, 139). Obwohl die unterschiedliche Hemmung von LOX- und COX-Aktivität mit der An- oder Abwesenheit freier Hydroxylgruppen am B-Ring der Flavonide in Beziehung zu stehen scheint, soll sie doch nicht durch die stärkere oder geringere Fähigkeit der Sekundärmetaboliten zum Abfangen radikalischer ROS verursacht sein (71, 73, 77, 82).

Schließlich bleibt die Frage, ob Flavonoide das etablierte antioxidative System im Körper des Menschen positiv beeinflussen können. Dazu ist auf das Verhältnis zur Ascorbinsäure (Vitamin C) zu verweisen, die durch Flavonoide vor Oxidation geschützt und nach Oxidation regeneriert werden kann (13, 98, 103). Die Aktivität von Superoxiddismutase in Erythrocyten von Ratten, die zehn Tage Flavonole im Futter erhielten, war signifikant höher als bei den Kontrolltieren. Unter denselben Bedingungen war die Katalaseaktivität dagegen teilweise signifikant erniedrigt (65).

Bei Untersuchungen zur antioxidativen Aktivität von Flavonoiden tritt wiederholt deren prooxidative Wirkung auf (39, 95). Es konnte *in vitro* gezeigt werden, daß bei

Tab. 7 Im Text behandelte Anthocyanidin-Strukturen



Anthocyanidin	R3'	R4'	R5'
Pelargonidin	H	OH	H
Cyanidin	OH	OH	H
Delphinidin	OH	OH	OH
Petunidin	OMe	OH	OH
Malvidin	OMe	OH	OMe

Me = Methyl

Tab. 8 Prospektive epidemiologische Studien zum Zusammenhang von Flavonoidaufnahme und Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Autoren (Studie)	Zahl der Fälle	Mittlere Beobachtungszeit	Untersuchte Erkrankung bzw. Todesursache	Relatives Risiko (95% Konfidenzintervall)
Hertog et al. 1993 (Zutphen Elderly Study)	43 Männer	5 Jahre	Todesursache koronare Herzerkrankung	0.32 (0.15 - 0.71)
	38 Männer	5 Jahre	Herzinfarkt	0.52 (0.22 - 1.23)
	185 Männer	5 Jahre	Alle Todesursachen	0.72 (0.50 - 1.05)
Rimm et al. 1996 (Health Professionals Follow-up-Study)	373 Männer	2 Jahre	Tödliche und nicht-tödliche Herzinfarkte, sowie koronare Revaskularisationen	0.94 (0.68 - 1.31)
	496 Männer	6 Jahre	Nicht-tödlicher Herzinfarkt	1.08 (0.81 - 1.43)
	105 Männer	2 Jahre	Tödlicher Herzinfarkt bei prävalenter Herzerkrankung	0.63 (0.33 - 1.20)
Knek et al. 1996 (Finnish Health Examination Survey)	886 Männer	26 Jahre	Alle Todesursachen	Männer: 0.79 (0.62 - 1.01) Frauen: 0.78 (0.41 - 1.32)
	474 Frauen			
	324 Männer 149 Frauen	26 Jahre	Todesursache koronare Herzerkrankung	Männer: 0.67 (0.44 - 1.00) Frauen: 0.73 (0.41 - 1.32)
Keli et al. 1996 (Zutphen Elderly Study)	42 Männer	15 Jahre	Schlaganfall	0.27 (0.11 - 0.70)
Hertog et al. 1997 (Zutphen Elderly Study)	90 Männer	10 Jahre	Mortalität an koronarer Herzerkrankung	0.47 (0.27 - 0.82)
	92 Männer	10 Jahre	Inzidenz und Mortalität nicht-tödlicher Herzinfarkte (Ersterkrankung)	0.62 (0.24 - 1.05)
Hertog et al. 1997 (Caerphilly Study)	186 Männer	10 Jahre	Inzidenz ischämische Herzkrankheit	Flavonol 1.1 (0.6 - 1.6) Quercetin 1.1 (0.7 - 1.7)
	131 Männer	10 Jahre	Mortalität ischämische Herzkrankheit	Flavonol 1.6 (0.9 - 1.9)

Gegenwart von Kupfer (II)- oder Eisen (III)-Ionen DNA Strangbrüche und Lipidperoxidation durch Quercetin (96, 106), Myricetin (104) und Kämpferol (105) verursacht werden. Die meisten einzeln eingesetzten niedermolekularen Antioxidantien und antioxidativen Enzyme konnten die ablaufenden Prozesse nicht hemmen, viele von ihnen förderten diese sogar (104, 105, 107). Deutlich gehemmt wurden DNA- und Lipidabbau durch Mannitol und Superoxiddismutase (96, 107). Katalase verhinderte DNA-Brüche vollständig (96). Die Befunde weisen eine Reduktion der Metallionen durch die Flavonoide und die Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies nach, unter denen

O_2^- eine zentrale Rolle zu spielen scheint (96). Weitere Einsichten in die prooxidative Wirkung von Flavonoiden ergeben sich aus Messungen zum Redoxpotential. Danach existiert bei 4-oxo-Strukturen eine Beziehung zur Bindungssituation zwischen den C-Atomen 2 und 3, und einzelne Moleküle besitzen die Voraussetzung dafür, andere Substanzen zu oxydieren (13, 97). Ob Flavonole und Flavone im Organismus antioxidativ oder prooxidativ wirken, dürfte demnach wesentlich von den verfügbaren Übergangsmetall-Ionen und dem Redoxpotential möglicher Reaktionspartner abhängen.

Flavonoidaufnahme und Erkrankungsrisiko

In der Pathogenese chronischer Krankheiten wie Krebs und Arteriosklerose wird oxidativen Schäden durch ROS zunehmend Bedeutung beigemessen (35). Die antioxidativen Eigenschaften der Flavonoide haben daher hinsichtlich möglicher protektiver Effekte, z.B. für Herz-Kreislauf-Krankheiten, starkes Interesse erfahren. So konnte wiederholt *in vitro* gezeigt werden, daß Flavonole die LDL-Oxidation zu hemmen vermögen (z.B. 133). Erste epidemiologische Hinweise auf einen risikosenkenden Effekt hoher Flavonoidaufnahmen stammen aus der Zutphen Elderly Study, in der die Inzidenz und Mortalität an koronarer Herzerkrankung in Abhängigkeit von Kategorien der Flavonol- und Flavonaufnahme verglichen wurden. Diese statistische Analyse zeigte eine signifikant geringere Mortalität an koronaren Herzerkrankungen bei Personen mit einer hohen Flavonoidaufnahme (51). Die Ergebnisse beruhten jedoch auf einer sehr geringen Fallzahl (43 Todesfälle), so daß der ermittelte protektive Effekt von Flavonoiden wenig überzeugte. Dieselben Analysen wurden an der untersuchten Population nach weiteren fünf Jahren Beobachtungszeit und bei auf 90 erhöhter Fallzahl wiederholt, wodurch die früheren Ergebnisse bekräftigt werden konnten (53). Das abgeschätzte relative Risiko (Tab. 8) für die Mortalität an koronaren Herzerkrankungen war bei Personen mit hoher Flavonoidaufnahme statistisch signifikant auf etwa die Hälfte im Vergleich zu Personen mit niedriger Aufnahme reduziert. Weder für die Inzidenz von Herzinfarkten noch für die Gesamtmortalität in der untersuchten Population zeigte sich ein signifikant protektiver Effekt durch hohe Flavonoidaufnahme.

Unter Nutzung der niederländischen Gehaltsangaben für Flavonole und Flavone in Lebensmitteln (55, 57) wurde auch in anderen Kohortenstudien untersucht, ob Assoziationen zwischen Flavonoidaufnahme und dem Erkrankungsrisiko an Herz-Kreislauf-Erkrankungen bestehen. In Untersuchungen aus Finnland (Finnish Mobile Clinic Health Examination Survey, 68), den USA (Health Professionals Follow-up Study, 101) und England (Caerphilly Study) ergaben sich jedoch keine statistisch signifikanten Beziehungen zwischen Flavonoidaufnahme und koronaren Krankheitsergebnissen (Tab. 8). Von den untersuchten kardiovaskulären Krankheitsbildern fanden sich die stärksten Beziehungen zur Mortalität an koronaren Herzkrankheiten, weshalb postuliert wurde, daß Flavonole und Flavone nicht vor der Entstehung koronarer Herzerkrankungen, sondern vor deren tödlichem Verlauf schützen (101).

Bezüglich des Erkrankungsrisikos für Schlaganfall liegen bisher lediglich Auswertungen des niederländischen Teils der Sieben-Länder-Studie vor, die auch in Tabelle 8 aufgeführt sind. Sie ergaben ein erniedrigtes Risiko bei hoher im Vergleich zu niedriger Flavonoidaufnahme (67).

Aus den bisher vorgelegten epidemiologischen Daten läßt sich aufgrund mangelnder Übereinstimmung der Ergebnisse der einzelnen Studien keine endgültige Aussage über den protektiven Effekt von Flavonoiden auf das Auftreten bzw. die Mortalität an Herz-Kreislauf-Erkrankungen machen. Die einzigen signifikanten Risikosenkungen wurden von einer Studie mit geringer Fallzahl berichtet (53). Dieses Ergebnis bedarf kritischer Betrachtung, da bereits eine geringe Änderung der Fallzahl die gemachten Aussagen verändern könnte. Weiterhin läßt sich nicht ausschließen, daß den beobachteten protektiven Effekten andere, im Rahmen der Studie nicht erfaßte Faktoren zugrunde liegen. So wäre es denkbar, daß der Verzehr bestimmter flavonoidreicher Lebensmittel, wie z.B. Tee, lediglich ein Indikator für eine gesündere Lebensweise ist. Ungelöst bleibt auch das Problem der Korrelation mit anderen bekannten und unbekannten antioxidativ wirksamen Substanzen aus der Nahrung, die protektive Effekte der untersuchten Flavonole und Flavone vortäuschen könnten (Abschnitt 3).

Das Risiko für viele zahlenmäßig bedeutsame Krebserkrankungen ist bei Personen mit hohem Konsum an Obst und Gemüse vergleichsweise gering, wie sich eindrucksvoll an zahlreichen epidemiologischen Studien zeigen ließ (10, 124, 125). Daher wurde die Hypothese aufgestellt, daß nichtnutritive Inhaltsstoffe der Lebensmittel für diesen protektiven Effekt verantwortlich sind. Für einen inversen Zusammenhang zwischen Flavonoidaufnahme und Krebserkrankungen gibt es bisher jedoch nur wenige Hinweise. Zwei dazu durchgeführte Studien (31, 52) lieferten keine Beziehung zwischen Aufnahme und Erkrankungsrisiko, während in einer finnischen Kohortenstudie ein verminderter Krebsrisiko bei hoher Flavonoidaufnahme gefunden wurde (68 a).

Diskussion und Schlußfolgerungen

Für Flavonole und Flavone konnte auch beim Menschen eindeutig nachgewiesen werden, daß sie aus dem Darm absorbiert werden und somit ihre antioxidative Wirkung im gesamten Körper entfalten können. Über deren Beitrag zum zellulären und extrazellulären antioxidativen Potential besteht jedoch noch weitgehende Unklarheit. Epidemiologische Studien über den Einfluß der Nahrungsflavonoide auf Häufigkeit und Verlauf chronischer Erkrankungen schließen alle biologischen Wirkungen der aufgenommenen Flavonoide ein, auch solche, die unabhängig von deren antioxidativen Eigenschaften sind. Insofern ist bemerkenswert, daß epidemiologische Studien bisher kaum eine Beziehung zwischen der Flavonolaufnahme und dem Risiko von Krebserkrankungen ergaben. Ein protektiver Einfluß von Flavonolen und Flavonen auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen konnte lediglich hinsichtlich einer Reduzierung der Todesfälle, jedoch nicht der Erkrankungsfälle gezeigt werden.

Obwohl Flavonole, Flavone und Anthocyane überwiegend als Glykoside in pflanzlichen Lebensmitteln vorliegen, ist diesem Sachverhalt bei der Betrachtung von Ernährung und Gesundheit kaum Rechnung getragen worden. In Modellversuchen zur antioxidativen Wirksamkeit der Flavonoide wurden überwiegend Aglycone, selten Glykoside und erst vereinzelt solche aus Lebensmitteln eingesetzt. Jüngste Befunde belegen jedoch die Absorption von Glykosiden und weisen auf eine Beeinflussung dieses Prozesses durch die Zuckerbestandteile hin. Danach könnten bestimmte glykosidische Eigenschaften zu einer bevorzugten Wirkung einzelner Flavonoide führen. In diesem Zusammenhang ist wichtig, daß die Untersuchung verschiedener Sorten von Gemüsearten (44, 45) und Beerenobst (24) eine weitgehende Übereinstimmung der Spektren von Flavonolglykosiden bzw. Anthocyani-nen ergab.

Die Konzentration dieser Übersicht auf Flavonole, Flavone und Anthocyane stellt eine wegen der Materialfülle notwendige, aber künstlich geschaffene Abgrenzung innerhalb der antioxidativ wirkenden Flavonoide dar. Zu denen gehören außerdem vor allem Flavanone und Catechine. Vertreter dieser Gruppen kommen häufig in Lebensmitteln nebeneinander vor. So enthält schwarzer Tee (Blätter) außer den epidemiologisch beachteten Flavonolen etwa das Zehnfache an Catechinen (7). Und wenn das Französische Paradoxon auf den Flavonoiden des Rotweins beruht, dann eher auf der Wirkung der stark vorherrschenden Catechine (29) als auf der von Anthocyani-nen und Flavonolen.

Künftige experimentelle Forschung über eine präventive Wirkung von Lebensmittel-Flavonolen, -Flavonen und -Anthocyanen sollte verstärkt Anthocyane berücksichtigen und muß insbesondere die *in-vitro*-Nachweise antioxidativer Aktivität *in vivo* verifizieren. Zur Verbesserung epidemiologischer Studien wird beitragen, wenn die quantitativen und qualitativen Angaben über Flavonoide in Lebensmitteln breiter und detaillierter werden. Mit Hilfe erweiterter Lebensmitteltabellen und von Biomarkern kann die epidemiologische Methodik zunehmend in die Lage versetzt werden, eine Unterscheidung zwischen der Wirkung von Flavonoiden und anderen bioaktiven Inhaltsstoffen auf die menschliche Gesundheit vorzunehmen.

Gegenwärtig ist die Annahme begründet, daß die Menge aufgenommener Flavonole, Flavone und Anthocyane im Körper biologisch wirksam wird und diese Wirkung in gesundheitlicher Hinsicht weitgehend positiv ist. Daher findet die allgemeine Empfehlung eines hohen Verzehrs an Obst und Gemüse Unterstützung. Eine künstliche Zufuhr von Flavonoiden unabhängig vom pflanzlichen Rohstoff, also durch Supplementierung, muß unter Verweis auf mögliche prooxidative Reaktionen beim jetzigen Kenntnisstand abgelehnt werden.

Danksagung Wir danken Tanja Hofmann für ihre engagierte Vorarbeit und Prof. Gisela Jacobasch für kritische Anmerkungen zum Manuscript.

Literatur

1. Acker S A B E van, Berg D-J van den, Tromp M N J L, Griffioen D H, Bennekom WP van, Vijgh W J F van der, Bast A (1996) Structural Aspects of Antioxidant Activity of Flavonoids. *Free Radical Biol Med* 20:331–342
2. Acker S A B E van, Tromp M N J L, Haenen G R M M, Vijgh W J F van der, Bast A (1995) Flavonoids as Scavengers of Nitric Oxide Radical. *Biochem Biophys Res Comm* 214: 755–759
3. Adolf T H (1991) Public Use File. Nationale Verzehrsstudie (NVS) und Verbundstudie Ernährungserhebung und Risikofaktorenanalytik (VERA)
4. Afanas'ev I B, Dorozhko A I, Brodskii A V, Kostyuk V A, Potapovitch A I (1989) Chelating and Free Radical Scavenging Mechanisms of Inhibitory Action of Rutin and Quercetin in Lipid Peroxidation. *Biochem Pharmacol* 38:1763–1769
5. Ames B N (1983) Dietary Carcinogens and Anticarcinogens. *Science* 221:1256–1264
6. Aruoma O I (1994) Nutrition and Health Aspects of Free Radicals and Antioxidants. *Fd Chem Toxic* 32: 671–683
7. Balentine D A (1992) Manufacturing and Chemistry of Tea. In: *Phenolic Compounds in Food and Their Effects on Health I*. Ho Ch-T, Lee Ch Y, Huang M-T (eds) Am Chem Soc, Washington, DC, pp 102–117
8. Bilyk A, Cooper P L, Sapers G M (1984) Varietal Differences in Distribution of Quercetin and Kaempferol in Onion (*Allium cepa* L.) Tissue. *J Agric Food Chem* 32:274– 276
9. Bilyk A, Sapers G M (1985) Distribution of Quercetin and Kaempferol in Lettuce, Kale, Chive, Garlic Chive, Leek, Horseradish, Red Radish, and Red Cabbage Tissues. *J Agric Food Chem* 33:226–228
10. Block G, Patterson B, Subar A (1992) Fruit Vegetables, and Cancer Prevention: A Review of the Epidemiological Evidence. *Nutrition and Cancer* 18:1–29
11. Bors W, Heller W, Michel C, Saran M (1990) Flavonoids as Antioxidants: Determination of Radical-Scavenging Efficiencies. *Methods in Enzymology* 186:343–355
12. Bors W, Heller W, Michel C, Saran M (1992) Structural Principles of Flavonoid Antioxidants. In: *Free Radicals and the Liver*. Csomas G, Feher J (eds) Springer Verlag, Berlin, pp 77–95
13. Bors W, Michel C, Schikora S (1995) Interaction of Flavonoids with Ascorbate and Determination of their Univalent Redox Potentials: A Pulse Radiolysis Study. *Free Radical Biology Med* 19:45–52
14. Burda S, Oleszczek W, Lee Ch Y (1990) Phenolic Compounds and Their Changes in Apples during Maturation and Cold Storage. *J Agric Food Chem* 38:945–948
15. Cerutti P A (1994) Oxy-radicals and cancer. *Lancet* 344:862–863
16. Chen Z Y, Chan P T, Ho K Y, Fung K P, Wang J (1996) Antioxidant activity of natural flavonoids is governed by number and location of their aromatic hydroxyl groups. *Chem Phys Lipids* 79:157–163

17. Cholbi M R, Paya M, Alcaraz M J (1991) Inhibitory effects of phenolic compounds on CCl₄-induced microsomal lipid peroxidation. *Experientia* 47:195–199
18. Cook N C, Samman S (1996) Flavonoids – Chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources. *Nutr Biochem* 7:66–76
19. Cottelle N, Bernier J-L, Catteau J-P, Pommery J, Wallet J-C, Gaydou E M (1996) Antioxidant properties of hydroxy-flavones. *Free Radical Biol Med* 20:35–43
20. Cova D, Angelis L De, Giavarini F, Paladini G, Perego R (1992) Pharmacokinetics and metabolism of oral diosmin in healthy volunteers. *Intern J Clin Pharm Therapy Toxicol* 30: 29–33
21. Crozier A, Lean M E J, McDonald M S, Black C (1997) Quantitative analysis of the flavonoid content of commercial tomatoes, onions, lettuce, and celery. *J Agric Food Chem* 45: 590–595
22. Davies K J A (1987) Protein damage and degradation by oxygen radicals. I. General aspects. *J Biol Chem* 262:9895–9901
23. Dean R T, Gieseg St, Davies M J (1993) Reactive species and their accumulation on radical – damaged proteins. *Trends Biochem Science* 18:437–441
24. Dietrich H, Krüger E, Ritter G, Rheinberger A, Langefeld B (in prep) Beitrag zur Charakterisierung von Sorten der Schwarzen Johannisbeere.
25. Eder R (1996) Pigments. In: *Food Analysis*. Nollet L (ed) Marcel Dekker, New York, pp 937–1014
26. Elstner E F (1990) *Der Sauerstoff. Biochemie, Biologie, Medizin*. Wissenschaftsverlag, Mannheim, pp 5–156
27. Formica J V, Regelson W (1995) Review of the Biology of Quercetin and Related Bioflavonoids. *Fd Chem Toxic* 33:1061–1080
28. Foti M, Piattelli M, Baratta M T, Ruberto G (1996) Flavonoids, Coumarins, and Cinnamic Acids as Antioxidants in a Micellar System. Structure-Activity Relationship. *J Agric Food Chem* 44:497–501
29. Frankel E N, Waterhouse A L, Tesssere P L (1995) Principal Phenolic Phytochemicals in Selected California Wines and Their Antioxidant Activity in Inhibiting Oxidation of Human Low-Density Lipoproteins. *J Agric Food Chem* 43:890–894
30. Gao L, Mazza G (1995) Characterization, Quantitation and Distribution of Anthocyanins and Colorless Phenolics in Sweet Cherries. *J Agric Food Chem* 43:343–346
31. Goldbohm R A, Brandt PA van den, Hertog M G L, Brants H A M, Poppel G van (1995) Flavonoid Intake and Risk of Cancer: A Prospective Cohort Study (Abstract). *Am J Epidemiol Suppl* 141:61S
32. Griffiths L A (1982) Mammalian Metabolism of Flavonoids. In: *The Flavonoids: Advances in Research*. Harborne J B, Mabry T J (eds) Chapman and Hall, London, pp 681–718
33. Gryglewski R J, Korbut R, Robak J, Swies J (1987) On the Mechanism of Antithrombotic Action of Flavonoids. *Biochem Pharmacol* 36:317–322
34. Hackett A M (1986) The Metabolism of Flavonoid Compounds in Mammals. In: *Plant Flavonoids in Biology and Medicine*. Cody V, Middleton E, Harborne J B (eds) Alan R Liss, Inc, New York, pp 177–194
35. Halliwell B (1994) Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet* 344:721–724
36. Halliwell B (1995) Antioxidant Characterization. *Biochem Pharmacol* 49: 1341–1348
37. Halliwell B (1996) Oxidative Stress, Nutrition and Health. Experimental Strategies for Nutritional Antioxidant Intake in Humans. *Free Rad Res* 25:57–74
38. Halliwell B (1996) Antioxidants in Human Health and Disease. *Annu Rev Nutr* 16:33–50
39. Hanasaki Y, Ogava S, Fukui S (1994) The Correlation Between Active Oxygens Scavenging and Antioxidative Effects of Flavonoids. *Free Radical Biol Med* 16:845–850
40. Harborne J B (ed) (1994) *The Flavonoids. Advances in Research Since 1986*. Chapman & Hall, London
41. Harman D (1981) The aging process. *Proc Natl Acad Sci USA* 78: 7124–7128
42. Hart B A' T, Ip Vai Ching T R A M, Dijk H van, Labadie R P (1990) How Flavonoids Inhibit the Generation of Luminol dependent Chemiluminescence by Activated Human Neutrophils. *Chem Biol Interact* 73:323–335
43. Heller W, Forkmann G (1994) Biosynthesis of flavonoids. In: *The Flavonoids. Advances in Research Since 1986*. Harborne J B (ed) Chapman & Hall, London, pp 499–535
44. Hempel J, Böhm H (1996) Quality and Quantity of Prevailing Flavonoid Glycosides of Yellow and Green French Beans (*Phaseolus vulgaris* L.). *J Agric Food Chem* 44:2114–2116
45. Hempel J, Raab B, Böhm H (1995) Flavonoid Status of Bean (*Phaseolus vulgaris* L.) and Onion (*Allium cepa* L.) Varieties and Antioxidative Properties of the Main Components. In: *Flavonoids and Bioflavonoids*. Antus S, Gabor M, Vetschera K (eds) Akademia Kiado, Budapest, pp 287–291
46. Herrmann K (1976) Flavonols and Flavones in Food plants: a review. *J Fd Technol* 11:433–448
47. Herrmann K (1988) On the occurrence of flavonol and flavone glycosides in vegetables. *Z. Lebensm Unters Forsch* 186:1–5
48. Herrmann K (1991) Vorkommen, Gehalte und Bedeutung von Inhaltsstoffen des Obstes und Gemüses II. Die industrielle Obst- und Gemüseverwertung: 170–175
49. Herrmann K (1991) Vorkommen, Gehalte und Bedeutung von Inhaltsstoffen des Obstes und Gemüses III. Die industrielle Obst- und Gemüseverwertung: 156–160
50. Herrmann K (1995) Hinweise auf eine antioxidative Wirkung von Anthocyaninen. *Gordian* 95:84–86
51. Hertog M G L, Feskens E J M, Hollman P C H, Katan M B, Kromhout D (1993) Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease. The Zutphen Elderly Study. *Lancet* 342:1007–1011
52. Hertog M G L, Feskens E J M, Hollman P C H, Katan M B, Kromhout D (1994) Dietary antioxidant flavonoids and cancer risk in The Zutphen Elderly Study. *Nutrition and Cancer* 22:175–184
53. Hertog M G L, Feskens E J M, Kromhout D (1997) Antioxidant flavonols and coronary heart disease risk. *Lancet* 349:699
54. Hertog M G L, Hollman P C H (1996) Potential health effects of the dietary flavonol quercetin. *Eur J Clin Nutr* 50:63–71
55. Hertog M G L, Hollman P C H, Katan M B (1992) Content of Potentially Anticarcinogenic Flavonoids of 28 Vegetables and 9 Fruits Commonly Consumed in the Netherlands. *J Agric Food Chem* 40:2379–2383
56. Hertog M G L, Hollman P C H, Katan M B, Kromhout D (1993) Intake of Potentially Anticarcinogenic Flavonoids and Their Determinants in Adults in the Netherlands. *Nutrition and Cancer* 20:21–29
57. Hertog M G L, Hollman P C H, Putte B van de (1993) Content of Potentially Anticarcinogenic Flavonoids of Tea Infusions, Wines, and Fruit Juices. *J Agric Food Chem* 41:1242–1246
58. Hertog M G L, Kromhout D, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Fidanza F, Giampaoli S, Jansen A, Menotti A, Nedeljkovic S, Pekkarinen M, Simic B S, Tshima H, Feskens E J M, Hollman P C H, Katan M B (1995) Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the Seven Countries Study. *Arch Intern Med* 155:381–386
- 58 a. Hertog M G L, Sweetnam P M, Feihily A M, Elwood P C, Kromhout D

- (1997) Antioxidant flavonols and ischemic heart disease in a Welsh population of men: the Caerphilly Study. *Am Clin Nutr* 65:1489–1494
59. Heseker H (1995) Antioxidative Vitamine und Katarakte im Alter. *Z Ernährungswiss* 34:167–176
60. Hollman P C H, Gaag M v. d., Mengelers M J B, Trijp J M P van, Vries J H M de, Katan M B (1996) Absorption and Disposition Kinetics of the Dietary Antioxidant Quercetin in Man. *Free Radical Biol Med* 21:703–707
61. Hollman P C H, Vries J H M de, Leeuwen S D van, Mengelers M J, Katan M B (1995) Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers. *Am J Clin Nutr* 62:1276–1282
62. Horie T, Tsukayama M, Kourai H, Yokoyama C, Furukawa M, Yoshimoto T, Yamamoto S, Watanabe-Kohno S, Ohata K (1986) Syntheses of 5,6,7- and 5,7,8-Trioxigenated 3',4'-Dihydroxyflavones Having Alkoxy Groups and Their Inhibitory Activities against Arachidonate 5-Lipoxygenase. *J Med Chem* 29: 2256–2262
63. Huguet A I, Manez S, Alcaraz M J (1990) Superoxide Scavenging Properties of Flavonoids in a Non-Enzymic System. *Z Naturforsch* 45:19–24
64. Husain S R, Cillard J, Cillard P (1987) Hydroxy radical scavenging activity of flavonoids. *Phytochemistry* 26: 2489–2492
65. Igarashi K, Ohmuma M (1995) Effects of Iisorhamnetin, Rhamnetin, and Quercetin on the Concentrations of Cholesterol and Lipoperoxide in the Serum and Liver and on the Blood and Liver Antioxidative Enzyme Activities of Rats. *Biosci Biotech Biochem* 59:595–601
66. Iio M, Ono Y, Kai S, Fukumoto M (1986) Effects of Flavonoids on Xanthine Oxidation as well as on Cytochrome c Reduction by Milk Xanthine Oxidase. *J Nutr Sci Vitaminol* 32:635–642
67. Keli M D, Sirving O, Hertog M G L, Feskens E J M, Kromhout D (1996) Dietary Flavonoids, Antioxidant Vitamins and Incidence of Stroke. *Arch Intern Med* 156:637–642
68. Knekötter P, Järvinen R, Reunanen A, Maatela J (1996) Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. *BMJ* 312:478–481
- 68 a. Knekötter P, Järvinen R, Seppänen R, Heliövaara M, Teppo L, Pukkala E, Aromaa A (1997) Dietary Flavonoids and the Risk for Lung Cancer and Other Malignant Neoplasms. *Am J Epidemiol* 146:223–230
69. Kühnau J (1976) The Flavonoids. A Class of Semi-Essential Food Components: Their Role in Human Nutrition. *Wld Rev Nutr Diet* 24:117–191
70. Kunzemann J, Herrmann K (1977) Isolierung und Identifizierung der Flavon(ol)-O-glycoside in Kümmel (Carum carvi L.), Fenchel (Foeniculum vulgare Mill.), Anis (Pimpinella anisum L.) und Koriander (Coriandrum sativum L.) und von Flavon-C-glycosiden im Anis. *Z Lebensm Unters Forsch* 164:194–200
71. Landolfi R, Mower R L, Steiner M (1984) Modification of Platelet Function and Arachidonic Acid Metabolism by Bioflavonoids. *Biochem Pharmacol* 33:1525–1530
72. Larson R A (1997) Naturally Occurring Antioxidants. Lewis Publishers, New York
73. Laughton M J, Evans P J, Moroney M A, Hoult J R S, Halliwell B (1991) Inhibition of Mammalian 5-Lipoxygenase and Cyclooxygenase by Flavonoids and Phenolic Dietary Additives. *Biochem Pharmacol* 42:1673–1681
- 73 a. Linseisen J, Radtke J, Wolfram G (1997) Flavonoidzufuhr Erwachsener in einem bayerischen Teilkollektiv der Nationalen Verzehrsstudie. *Z Ernährungswiss* 36:403–412
74. Manach C, Morand Ch, Texier O, Favier M-L, Agullo G, Demigné C, Régérat F, Rémésy C (1995) Quercetin Metabolites in Plasma of Rats Fed Diets Containing Rutin or Quercetin. *J Nutr* 125:1911–1922
75. Manach C, Régérat F, Texier O, Agullo G, Demigné C, Rémésy C (1996) Bioavailability, Metabolism and Physiological Impact of 4-oxo-Flavonoids. *Nutr Res* 16:517–544
76. Manach C, Texier O, Régérat F, Agullo G, Demigné C, Rémésy C (1996) Dietary quercetin is recovered in rat plasma as conjugated derivatives of isorhamnetin and quercetin. *Nutr Biochem* 7:375–380
77. Mascolo N, Pinto A, Capasso F (1988) Flavonoids, leucocyte migration and eicosanoids. *J Pharm Pharmacol* 40:293–295
78. Mazza G (1995) Anthocyanins in Grapes and Grape Products. *Food Science* 35:341–371
79. Mazza G, Miniat E (1993) Anthocyanins in Fruits, Vegetables, and Grains. CRC Press Boca Raton
80. Merfort I, Heilmann J, Weiss M, Pietta P, Gardana C (1996) Radical Scavenger Activity of Three Flavonoid Metabolites Studied by Inhibition of Chemiluminescence in Human PMNS. *Planta Medica* 62:289–292
81. Middleton E, Kandaswami C (1994) The impact of plant flavonoids on mammalian biology: implications for immunity, inflammation and cancer. In: The Flavonoids. Advances in Research Since 1986. Harborne JB (ed) Chapman and Hall, London, pp 619–652
82. Moroney M-A, Alcaraz M J, Forder R A, Carey F, Hoult J R S (1988) Selectivity of Neutrophil 5-Lipoxygenase and Cyclooxygenase Inhibition by an Anti-inflammatory Flavonoid Glycoside and Related Aglycone Flavonoids. *J Pharmacol* 40:787–792
83. Nieder M (1991) Pharmakokinetik der Ginkgo-Flavonole im Plasma. *Münch med Wschr* 133:61–62
84. Nielsen S E, Kall M, Justesen U, Schou A, Dragsted LO (1997) Human Absorption and Excretion of Flavonoids After Broccoli Consumption. *Cancer Lett* 114:173–174
85. Orr W C, Sohal R S (1994) Extension of Life-Span by Overexpression of Superoxide Dismutase and Catalase in *Drosophila melanogaster*. *Science* 263:1128–1130
86. Pacifici R E, Davies K J A (1991) Protein, Lipid and DNA Repair Systems in Oxidative Stress: The Free-Radical Theory of Aging Revisited. *Gerontology* 37:166–180
87. Paganga G, Rice-Evans CA (1997) The identification of flavonoids as glycosides in human plasma. *FEBS Lett* 401:78–82
88. Patil B S, Pike L M (1995) Distribution of Quercetin Content in Different Rings of Various Coloured Onion (*Allium cepa* L) Cultivars. *Horticult Science* 70:643–650
89. Patil B S, Pike L M, Hamilton B K (1995) Changes in Quercetin Concentration in Onion (*Allium cepa* L) Owing to Location, Growth Stage and Soil Type. *New Phytologist* 130: 349–355
90. Patil B S, Pike L M, Yoo K S (1995) Variation in the Quercetin Content in Different Colored Onions (*Allium cepa* L). *Horticult Science* 120: 909–913
91. Pincemail J, Deby C, Thirion A, Bruyn-Dister M de, Goutier R (1988) Human myeloperoxidase activity is inhibited *in vitro* by quercetin. Comparison with three related compounds. *Experientia* 44:450–452
92. Pool-Zobel B L (1990) Mutagene und Carcinogene in Lebensmitteln. *Lebensmittelchemie* 44:133–139
93. Price KR, Bacon JR, Rhodes MJC (1997) Effect of Storage and Domestic Processing on the Content and Composition of Flavonol Glucosides in Onion (*Allium cepa*). *J Agric Food Chem* 45:938–942
94. Raab B, Hempel J, Böhm H (1996) Antioxidative potencies of flavonoids from vegetables as compared with their efficacies against oxidative stress. 2nd Intern Conf Clin Chemilumin Berlin: Abstr. P-8B

95. Raab B, Hempel J, Böhm H (1997) Antioxidative and antigenotoxic properties of flavonoids from beans (*Phaseolus vulgaris* L.). In: *Food Factors for Cancer Prevention*. Ohigashi H, Osawa T, Terao J, Watanabe S, Yoshikawa T (eds) Springer Verlag, Tokyo Berlin Heidelberg, pp 309–312
96. Rahman A, Fazal F, Greensill J, Ainley K, Parish J H, Hadi S M (1992) Strand scission in DNA induced by dietary flavonoids: role of Cu(I) and oxygen free radicals and biological consequences of scission. *Mol Cell Biochem* 111:3–9
97. Rapta P, Misik V, Stasko A, Vrabel I (1995) Redox Intermediates of Flavonoids and Caffeic Acid Esters from Propolis: An EPR Spectroscopy and Cyclic Voltammetry Study. *Free Radical Biol Med* 18:901–908
98. Rice-Evans C A, Miller N J, Bolwell P G, Bramley P M, Pridham J B (1995) The Relative Antioxidant Activities of Plant-Derived Polyphenolic Flavonoids. *Free Rad Res* 22:375–383
99. Rice-Evans C A, Miller N J, Paganga G (1996) Structure-Antioxidant Activity Relationships of Flavonoids and Phenolic Acids. *Free Radical Biol Med* 20:933–956
100. Richter C, Park J W, Ames B N (1988) Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:6465–6467
101. Rimm E B, Katan M B, Ascherio A, Stampfer M J, Willett W C (1996) Relation between Intake of Flavonoids and Risk for Coronary Heart Disease in Male Health Professionals. *Ann Intern Med* 125:384–389
102. Robak J, Gryglewski R J (1988) Flavonoids are scavengers of superoxide anion. *Biochem Pharmacol* 37:83–88
103. Roger C R (1988) The nutritional incidence of flavonoids: some physiological and metabolic considerations. *Experientia* 44:725–733
104. Sahu S C, Gray G C (1993) Interactions of flavonoids, trace metals, and oxygen: nuclear DNA damage and lipid peroxidation induced by myricetin. *Cancer Lett* 70:73–79
105. Sahu S C, Gray G C (1994) Kaempferol-induced nuclear DNA damage and lipid peroxidation. *Cancer Lett* 85:159–164
106. Sahu S C, Washington M C (1991) Quercetin-induced lipid peroxidation and DNA damage in isolated rat-liver nuclei. *Cancer Lett* 58:75–79
107. Sahu S C, Washington M C (1991) Effects of antioxidants on quercetin-induced nuclear DNA damage and lipid peroxidation. *Cancer Lett* 60:259–264
108. Saija A, Bonina F, Trombetta D, Tomaino A, Montenegro L, Smeriglio P, Castelli F (1995) Flavonoid-biomem- brane interactions: A calorimetric study on dipalmitoylphosphatidylcholine vesicles. *Intern J Pharmaceutics* 124:1–8
109. Saija A, Scalese M, Lanza M, Marzullo D, Bonina F, Castelli F (1995) Flavonoids as Antioxidant Agents: Importance of their Interaction with Biomembranes. *Free Radical Biol Med* 19:481–486
110. Salah N, Miller N J, Paganga G, Tijburg L, Bolwell G P, Rice-Evans C (1995) Polyphenolic Flavonols as Scavengers of Aqueous Phase Radicals and as Chain-Breaking Antioxidants. *Arch Biochem Biophys* 322:339–346
111. Scheline R R (1991) *Handbook of Mammalian Metabolism of Plant Compounds*. CRC Press, Boca Raton, pp 267–305
112. Sevanian A, Hochstein P (1985) Mechanism and consequences of lipid peroxidation in biological systems. *Annu Rev Nutr* 5:365–390
113. Sevilla M D, Yan M, Becker D, Gillich S (1989) ESR investigations of radiation-produced thiyl and DNA peroxyl radicals: Formation of sulfoxyl radicals. *Free Radic Res Commun* 6:21–24
114. Sies H (ed) (1991) *Oxidative Stress: Oxidants and Antioxidants*. Academic Press, London
115. Sies H (1993) Strategies of antioxidant defense. *Eur J Biochem* 215:213–219
116. Sohal R S, Weindruch R (1996) Oxidative Stress, Caloric Restriction, and Aging. *Science* 273:59–63
117. Spanos G A, Wrolstad R E, Heatherbell D A (1990) Influence of Processing and Storage on the Phenolic Composition of Apple Juice. *J Agric Food Chem* 38:1572–1579
118. Spector A (1995) Oxidative stress-induced cataract: mechanism of action. *FASEB J* 9:1173–1182
119. Stadtman E R (1992) Protein Oxidation and Aging. *Science* 257:1220–1224
120. Stan H-J, Huni W (1984) Flavonole-Mutagene in unserer täglichen Nahrung. *Lebensmittel-Rundschau* 3:85–87
121. Starke H, Herrmann K (1976) Über das Verhalten der Flavonole in der Zwiebel. *Z Lebensm Unters Forsch* 161:137–142
122. Stavric B (1994) Role of Chemopreventers in Human Diet. *Clin Biochem* 27:319–332
123. Stavric B, Matula TI (1992) Flavonoids in foods: Their significance for nutrition and health. In: *Lipid-Soluble Antioxidants: Biochemistry and Clinical Applications*. Ong ASH, Packer L (eds) Birkhäuser Verlag, Basel, pp 274–294
124. Steinmetz K A, Potter J D (1991) Vegetables, Fruit, and Cancer. I. Epidemiology. *Cancer Causes Contr* 2:325–357
125. Steinmetz K A, Potter J D (1996) Vegetables, Fruit, and Cancer Prevention: A review. *J Amer Diet Ass* 10:1027–1039
126. Tauber A I, Fay J R, Marletta M A (1984) Flavonoid inhibition of the human neutrophil NADPH-oxidase. *Biochem Pharmacol* 33:1367–1369
127. Timberlake C F (1981) Anthocyanins in Fruits and Vegetables. In: *Recent Advances in the Biochemistry of Fruits and Vegetables*. Friend J, Rhodes M J C (eds) Academic Press, London, pp 221–247
128. Torell J, Cillard J, Cillard P (1986) Antioxidant Activity of Flavonoids and Reactivity with Peroxy Radical. *Phytochemistry* 25:383–385
129. Tournaire C, Croux S, Maurette M-T, Beck I, Hocquaux M, Braun A M, Oliveros E (1993) Antioxidant activity of flavonoids: efficiency of singlet oxygen quenching. *J Photochem Photobiol B: Biol* 19:205–215
130. Tschiersch K, Hözl J (1993) Resorption und Ausscheidung von Apigenin, Apigenin-7-glucosid und Herniarin nach peroraler Gabe eines Extraktes von *Matricaria recutita*(L) [syn. *Chamomilla recutita* (L) Rauschert]. *Pharmazie* 48:554–555
131. Tsuda T, Shiga K, Oshima K, Kawakishi S, Osawa T (1996) Inhibition of Lipid Peroxidation and the Active Oxygen Radical Scavenging Effect of Anthocyanin Pigments Isolated from *Phaseolus vulgaris* L. *Biochem Pharmacol* 52:1033–1039
132. Wang H, Cao G, Prior R L (1997) Oxygen Radical Absorbing Capacity of Anthocyanins. *J Agric Food Chem* 45:304–309
133. Whalley C V de, Rankin S M, Hoult J R S, Jessup W, Leake D E (1990) Flavonoids inhibit the oxidative modification of low density lipoproteins by macrophages. *Biochem Pharmacol* 39:1743–1750
134. Wheeler E L, Barry D L (1986) In vitro inhibition of mouse epidermal cell lipoxygenase by flavonoids: structure-activity relationship. *Carcinogenesis* 7:33–36
135. Williamson G, Plumb G W, Uda Y, Price K R, Rhodes M J C (1996) Dietary quercetin glycosides: antioxidant activity and induction of the anticarcinogenic phase II marker enzyme quinone reductase in Hepalclc 7 cells. *Carcinogenesis* 17:2385–2387
136. Wisemann H (1996) Dietary influences on membrane function: Importance in protection against oxidative damage and disease. *Nutr Biochem* 7:2–15

-
137. Witztum J L (1994) The Oxidation Hypothesis of Atherosclerosis. *Lancet* 344:793–795
138. Wöldecke M, Herrmann K (1974) Flavonole und Flavone des Kopfsalates und der Endivien. *Z Lebensm Unters Forsch* 156:153–157
139. Yamamoto S, Yoshimoto T, Furukawa M, Horie T, Watanabe-Kohno S (1984) Arachidonate 5-lipoxygenase and its new inhibitors. *J Allergy Clin Immunol* 74:349–352