Zeitschrift: Mitteilungen aus Lebensmitteluntersuchungen und Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène

Herausgeber: Bundesamt für Gesundheit

Band: 98 (2007)

Heft: 1

Artikel: Pflanzenphenole im tierischen Organismus

Autor: Andlauer, Wilfried

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-981696

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 03.10.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Vortrag

Pflanzenphenole im tierischen Organismus*

Wilfried Andlauer
HES-SO Valais Wallis, Route du Rawyl 47, CH-1950 Sion, Tel.: +41 (0) 27 606 86 37;
e-mail: wilfried.andlauer@hevs.ch

Einleitung

In unserer Nahrung gibt es über 8000 unterschiedliche Pflanzenphenole, die sich in ihrer biologischen Wirkung und in Aufnahmeprozessen gegenseitig beeinflussen können. Trotz intensiver Forschung bleibt das Thema der phenolischen Pflanzenstoffe eine große Herausforderung für Ernährungswissenschaft, Lebensmitteltechnologie und Ernährungsmedizin. Die zahlreichen Studien zu diesem Themenbereich werfen gegenwärtig noch mehr Fragen auf als sie Antworten geben können.

Die tägliche Aufnahme sekundärer Pflanzenstoffe ist selbstverständlich stark abhängig von den Ernährungsgewohnheiten. Zur Aufnahme sekundärer Pflanzenstoffe über die Nahrung gibt es lediglich einige Schätzungen. Eine aktuelle und den tatsächlichen Verhältnissen am nächsten kommende Schätzung stammt aus den Niederlanden und geht von 280-540 mg pro Tag aus.

In unserem Körper kommt jedoch noch lange nicht alles an, was verzehrt wird und falls ein Pflanzenphenol tatsächlich aufgenommen wird, erreicht es den Organismus häufig in einer anderen Form, als es in der Pflanze vorliegt. Phenole werden häufig bereits im Dünndarm mit Sulfat oder Glucuronsäure konjugiert. Diese Konjugate werden im Organismus ungleichmässig verteilt, was eine Konzentrationsabschätzung an einem bestimmten Ort erschwert.

Die Aufnahme der Phenole im Dünndarm wird durch andere anwesende Stoffe beeinflusst. So kann die Anwesenheit von Phloridzin, einem Glucose-Transport-Hemmer zu einer erheblich besseren Aufnahme von Genistin, einem Isoflavon führen. Die Aufnahme von Isoflavonen aus der natürlichen Lebensmittelmatrix Tofu ist schlechter als aus matrixfreier wässriger Pufferlösung. Und Milch kann die Aufnahme von Teephenolen deutlich vermindern.

---

* Vortrag gehalten an der 119. Jahresversammlung der SGLUC vom 27.-28. September 2007 in Genf

Bioaktive Pflanzenstoffe - Phytochemicals

Potentielle bioaktive Stoffe finden sich sowohl unter den nutritiven, als auch den nicht-nutritiven Nahrungsmittelinhaltsstoffen. Zu den wichtigsten nicht-nutritiven Pflanzenstoffen zählen die sogenannten "Phytochemicals" oder "Plant-Chemicals", zu deutsch "sekundäre Pflanzenstoffe". Die Bezeichnung "Phytochemical" umschreibt eigentlich jede natürlich vorkommende chemische Substanz. Im engeren Sinne werden jedoch nur Pflanzenstoffe als Phytochemical bezeichnet, wenn sie eine biologische Aktivität besitzen (1). Ein Großteil der sekundären Pflanzenstoffe sind phenolische Verbindungen, wie Flavonoide, phenolischen Säuren, Cumarine, Lignane oder Stilbene. Alleine von den Flavonoiden, wichtigen Phenyl-Propan-Derivaten mit einem C15-Grundgerüst, sind mehr als 5000 verschiedene Verbindungen bekannt (2). Zu den häufigsten Vertretern der Flavonoide zählen die Glykoside der Flavonole Quercetin, Kaempferol und Myricetin. Hauptflavonoidquellen der Nahrung sind Früchte und Gemüse, aber auch Getränke wie Tee und Rotwein.

Aufgaben sekundärer Pflanzenstoffe in der Pflanze

Noch vor 20 Jahren wurden sekundäre Pflanzenstoffe als physiologisch und ökologisch nutzlose Stoffwechselprodukte, als Abfallprodukte der Pflanze angesehen, da sie weder am Energiestoffwechsel, nach am Baustoffwechsel der Pflanze unmittelbar beteiligt sind. Die Entstehung der Sekundärstoffe in den Pflanzen muß im Zusammenhang mit chemischen Abwehrmechanismen gegenüber Tieren, Pilzen und Mikroorganismen gesehen werden. Zur Abwehr verschiedener Pilz- und Tiergruppen wurden Gerbstoffe (kondensierte und hydrolysierbare) gebildet. Später in der Entwicklung der Pflanzen wurden auch spezifische Gift- und Abwehrstoffe wie Polyacetylene, Steroidsaponine oder Sesquiterpenlactone synthetisiert. So entstand in den Pflanzen ein gewaltiges chemisches Potential zum Schutz vor Frassfeinden.

Die Farbe der Blütenblätter (u. a. Flavonoide, Carotinoide) und der Geruch einer Blüte (u. a. Terpene) ziehen Insekten an, wodurch die Befruchtung der Pflanze gewährleistet wird. Die Farben der Früchte haben eine Bedeutung für die Verbreitung der Samen durch Tiere, die von diesen Farben angesprochen werden. Duftende, farbige Blüten und Früchte sind daher für eine Pflanze von evolutionärem Vorteil.

Es ist anzunehmen, daß Phenolsäuren und deren Ester (wie z. B. Zimtsäureester, die auch in Sonnenschutzmitteln Verwendung finden), Flavonoide oder auch Carotinoide vor allem deshalb in den Randschichten der Pflanzen vorkommen, weil sie dort das darunter liegende Gewebe vor UV-Licht und als Antioxidantien auch vor freien Radikalen schützen. Bei intensiver Bestrahlung mit UV-Licht wird in der Pflanze die Bildung entsprechender

Schutzstoffe induziert, so ist die Flavonoidkonzentration in einem Blatt auf der Licht-zugewandten Seite immer höher als auf der Licht-abgewandten Seite.

Wirkungen sekundärer Pflanzenstoffe auf den Säugerorganismus

Die sekundären Pflanzenstoffe tragen über Geruch, Farbe und Geschmack wesentlich zur Akzeptanz eines Nahrungsmittels bei. Das wachsende Interesse an sekundären Pflanzenstoffe ist aber in ihren physiologischen und pharmakologischen Eigenschaften begründet. Mit einer gemischten Kost nehmen wir täglich einen Cocktail aus 5000-10000 Verbindungen auf, welche sich in ihrer Wirkung auch noch gegenseitig beeinflussen können (3). Tabelle 1 gibt einen Überblick zu möglichen Wirkungen sekundärer Pflanzenstoffe.

Tabelle 1: **Physiologische Wirkungen sekundärer Pflanzenstoffe (modifiziert nach (4))**

	Anticarcinogen	Antimikrobiell	Antioxidativ	Antithrombotisch	Entzündungshemmend	Blutdruckregulierend	Cholesterinsenkend	Blutglucoseregulierend
Carotinoide	X		X					
Phytosterine	X						X	
Saponine	X	X					X	
Polyphenole	X	X	X	X	X	X		X
Terpene	X							
Isoflavone, Lignane	X		X					
Sulfide	X	X	X	X	X	X	X	

Trotz zahlreicher Studien zur physiologischen Wirkung sekundärer Pflanzenstoffe sind viele Wirkmechanismen nur teilweise aufgeklärt oder noch gänzlich unbekannt. Die in der Tabelle 1 erwähnten Wirkungen sekundärer Pflanzenstoffe wurden zum großen Teil in tierexperimentellen Studien oder aus *In-vitro*-Versuchen gewonnen, weshalb diese Ergebnisse nur eingeschränkt auf den Menschen übertragbar sind. Wird einem sekundären Pflanzenstoff aufgrund von Untersuchungen eine protektive Wirkung zugeschrieben, heißt das nicht, daß eine hohe Zufuhr dieser Substanz (womöglich noch

in isolierter Form) vor einer Erkrankung schützt oder Krankheiten heilen kann. Die Untersuchungsergebnisse lassen lediglich den Schluß zu, daß ein regelmäßiger und häufiger Verzehr von Nahrungsmitteln, welche diesen Pflanzenstoff mit protektiver Wirkung enthalten, zu einer Risikominderung führen kann.

Zufuhr sekundärer Pflanzenstoffe über die Nahrung

Die tägliche Aufnahme sekundärer Pflanzenstoffe ist selbstverständlich stark abhängig von den Ernährungsgewohnheiten. Zur Aufnahme sekundärer Pflanzenstoffe über die Nahrung gibt es nur einige ungenaue Abschätzungen. Kühnau geht von einer täglichen Aufnahme von etwa 1 g aus (5), Ames *et al.* schätzen die Aufnahme sekundärer Pflanzenstoffe auf über 1,5 g (3). In den Niederlanden wurde die tägliche Aufnahme an Flavonolen vor allem aus Äpfeln, Zwiebeln und schwarzem Tee auf 23 mg (6), in Finnland sogar nur auf etwas über 3 mg geschätzt (7). Kühnau und Ames *et al.* gehen bei ihren Abschätzungen nicht nur vom eßbaren Anteil, sondern von der gesamten Pflanze aus, weshalb Zahlen von 1 g und mehr als obere und die Angaben zur Flavonol-Aufnahme als untere Abschätzung angesehen werden können. Tatsächlich belegt eine neuere Studie aus den Niederlanden einen Wert von 280 bis 540 mg pro Tag bei einer ausgeglichenen Ernährung (8). Ausnahmen bilden starke Teetrinker (z. B. Japaner), welche aufgrund der sehr hohen Phenol-Gehalte von grünem Tee täglich leicht über 5 g an sekundären Pflanzenstoffen (vor allem Catechine) aufnehmen können (9). In einem aktuellen Artikel wird die Aufnahme von Phenolen über den Wein für die französische Bevölkerung abgeschätzt (10). Ausgehend von einem durchschnittlichen Weinkonsum von 180 mL pro Person und Tag (11), werden täglich mit Weißwein etwa 44 mg, mit Rotwein sogar über 400 mg zugeführt (10).

Bioverfügbarkeit

Über den Begriff Bioverfügbarkeit sekundärer Pflanzenstoffe herrscht große Verwirrung. Eine oft verwendete Definition der Bioverfügbarkeit kommt aus der Pharmakologie: Bioverfügbar ist die Menge eines Stoffes, welche die systemische Zirkulation erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit wird experimentell bestimmt aus dem Verhältnis der Plasmaspiegel (Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve) eines Stoffes nach oraler und intravenöser Gabe.

Andere Definitionen gehen von der Menge aus, die im Zielgewebe tatsächlich in wirksamer Form verfügbar ist. Diese Menge ist aber oft nur schwer zu bestimmen und für ein und dieselbe Substanz würden unterschiedliche Bioverfügbarkeiten für verschiedene Zielgewebe bzw. Wirkungen erhalten werden.

Grundsätzlich lässt sich festhalten, dass nur der Anteil eines Stoffes, der unverändert oder in Form von aktiven oder reaktivierbaren Metaboliten in den Organismus gelangt, für eine weitergehende Aussage zur Bioverfügbarkeit dieses Stoffes relevant sein kann.

Aufnahme und Metabolismus von Flavonoiden

Bis vor einigen Jahren wurde die Aufnahme sekundärer Pflanzenstoffe über die Nahrung wissenschaftlich kaum beachtet. Erst seit für diese Pflanzeninhaltsstoffe zahlreiche erwünschte physiologische Wirkungen beschrieben wurden, beschäftigt man sich intensiver mit ihrem Schicksal im Säugerorganismus. Ein fundiertes Wissen über die Aufnahme und den Metabolismus sekundärer Pflanzenstoffe ist eine Grundvoraussetzung zur Beurteilung chemopräventiver Wirkungen dieser Verbindungen im Organismus. Unter den nicht-nutritiven Pflanzenstoffen ist bisher die Wirkung der Flavonoide am besten untersucht. Zur Aufnahme sowie Verteilung und Metabolismus von Flavonoiden im Organismus ist jedoch nur wenig bekannt. Basierend auf tierexperimentellen Studien schloß Kühnau (5), daß Flavonoide aus der Nahrung im Dünndarm nicht aufgenommen werden können, da sie, mit Ausnahme der Catechine, an Zucker gebunden vorliegen. Demnach sollten nur Aglykone in der Lage sein, die Darmwand zu passieren. Da keine β-Glykoside-spaltenden Enzyme in das Darmlumen sezerniert werden oder in der Darmwand vorhanden sind (5;12), wurde eine Aufnahme erst nach einer Hydrolyse durch Mikroorganismen im Colon für möglich gehalten (13-15). Flavonoid-Aglykone sollten nach Bildung von Mizellen mit Gallensäuren über das Darmepithel in das Blut aufgenommen werden (16).

Erst in den letzten Jahren konnte gezeigt werden, daß auch der Säugerorganismus in der Lage ist, β-Glykoside zu spalten (17;18). Dennoch ist eine Spaltung nicht Voraussetzung für die Aufnahme im Darm, was durch den Nachweis intakter Glykoside von Phloretin und Quercetin im Blut von Probanden belegt wurde (19).

Der Metabolismus einiger Flavonoid-Aglykone nach intestinaler Aufnahme wurde in Tierexperimenten weitergehend untersucht. In das Blut aufgenommene Flavonoide werden an Albumine gebunden über die Portalvene zur Leber transportiert (20;21). Dort werden die Hydroxyl-Gruppen der Flavonoid-Aglykone mit Glucuronsäure und Sulfat verestert und teilweise methyliert (17;22-26). Glucuronid- und Sulfat-Konjugate werden über die Galle sezerniert und können im Darm von Mikroorganismen wieder zu den Aglykonen gespalten werden. Flavonoide unterliegen somit einem enterohepatischen Kreislauf. Mikroorganismen sind jedoch auch in der Lage, Flavonoide weiter abzubauen. Bekannt ist die Spaltung des heterocyclischen Pyranrings, wodurch phenolische Säuren entstehen (27-29), die durch Demethylierung, Dehydroxylierung oder β-Oxidation weiter modifiziert werden können (12;15). Die Ringspaltung scheint ausschließlich durch

Mikroorganismen verursacht zu sein, da im Säugerorganismus bisher keine Enzyme gefunden wurden, die eine solche Spaltung katalysieren.

Zahlreiche tierexperimentelle Studien belegen eine Flavonoid-Aufnahme im Gastrointestinaltrakt. Nach oraler Gabe von [^{14}C]-Quercetin an Ratten, wurden etwa 20% absorbiert und 30% in den Faeces wiedergefunden; etwa die Hälfte des verabreichten Quercetins wurde metabolisiert, u. a. zu phenolischen Säuren und CO_2 (30). Auch für Catechin wurde die Aufnahme in Ratten mehrfach beobachtet und einige Metabolite, vor allem Konjugate mit Glucuronsäure und Sulfat sowie methylierte Derivate gefunden (26;31).

Nach oraler Gabe von Quercetin (4 g) an gesunde Menschen, konnte die verabreichte Substanz weder im Plasma noch im Urin gefunden werden (32). Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse aus Versuchen mit gesunden Probanden nach Ileostomie, die nach oraler Gabe 24% des angebotenen Quercetins und 17% des Glykosids Rutin aufnahmen (33). Überraschenderweise wurden in dieser Versuchsreihe Quercetin-Glucoside aus Zwiebeln (52%) am besten aufgenommen. Der Zuckerrest scheint großen Einfluß auf die Absorption der Flavonoide zu haben. Die Autoren erklären die bessere Aufnahme der Glucoside gegenüber dem Aglykon bzw. dem Rutinosid durch einen aktiven Transport von Quercetin-Glucosiden über den natriumabhängigen Glucose-Cotransporter (SGLT1) (34). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, daß das 3-Glucosid ebenso wie das 4'-Glucosid sehr gut und schnell aufgenommen wird (35).

Eine wichtige Untergruppe der Flavonoide sind die Isoflavone, die sich von den Flavonen lediglich durch die Stellung des Phenylrings am Benzopyranonring unterscheiden. Bisher wurde hauptsächlich die Aufnahme der Isoflavone aus Soja (v. a. Genistein- und Daidzein-Verbindungen) untersucht, das Isoflavon-Gehalte von bis zu einigen g pro kg hat (36). Sowohl Genistein als auch Daidzein wurden von der Ratte aus Soja aufgenommen (37;38). Im Urin der Ratten konnten die mikrobiellen Abbauprodukte Equol und 4-Ethylphenol gefunden werden (38). Dieselbe Arbeitsgruppe untersuchte auch in einer Human-Studie die Aufnahme von Isoflavonen nach Verzehr einer Soja-reichen Mahlzeit (39). Wie in der Studie mit Ratten wurde eine Aufnahme der Isoflavone beobachtet. Weder Glykoside noch Methylderivate der Isoflavone waren im Plasma zu finden. Aus dem langsamen Anstieg der Isoflavon-Plasmakonzentration schlossen die Autoren, daß der Aufnahme der Isoflavone eine mikrobielle Spaltung im Colon vorausgehen muß. Auch die Aufnahme der Isoflavone aus Sojamilch scheint durch die Darmflora mit beinflußt zu werden (40).

Studien am Menschen sind immer noch Ausnahmen und bei der Übertragung der Ergebnisse aus Tierexperimenten auf den Menschen ist zu berücksichtigen, dass Flavonoide in verschiedenen Säugerorganismen auf unterschiedliche Art metabolisiert

werden können (31;41). Die Ratte scheint aber ein brauchbares Modell zur Abschätzung der Aufnahme von Isoflavonen zu sein. Ergebnisse aus Untersuchungen zur Aufnahme und zum Metabolismus von Genistein und Daidzein in Ratten (37;38) wurde in Studien mit Menschen weitgehend bestätigt (39;42).

Durch Perfusionsstudien mit sekundären Pflanzenstoffen am isolierten perfundierten Rattendünndarm konnte eine Abhängigkeit der Aufnahmerate von der Polarität der Phenole gezeigt werden. In der Tabelle 2 werden Aufnahmeraten mit der Retentionszeit einer RP-HPLC-Trennung verglichen. Je höher die Retentionsteit in der RP-HPLC, umso unpolarer das Phenol, umso höher aber auch seine Aufnahmerate.

Derzeit wird auf dem Gebiet der Aufnahme, bzw. Bioverfügbarkeit sekundärer Pflanzenstoffe intensiv gearbeitet, denn nur durch weitere Studien können die im Organismus ablaufenden Transportprozesse und Verstoffwechslungen umfassend geklärt werden.

Tabelle 2: **Aufnahmeraten von Phenolen im isoliert perfundierten Rattendünndarm im Vergleich zu den Retentionszeiten in der RP-HPLC.**

Phenol	Aufnahmerate (%)	Retentionszeit (min) (43)	
Genistein	41	16,5	(44)
Resveratrol	21	10,8	(45)
Genistein-7-glucosid	17	8,5	(46)
Quercetin-3-rutinosid	10	8,1	(47)
Cyanidin-3-glucosid	4,3	4,2	(48)

Einfluss von Lebensmittelinhaltsstoffen auf die Phenolaufnahme

Es wurde mehrfach berichtet, daß andere Nahrungsmittelinhaltsstoffe die Aufnahme phenolischer sekundärer Pflanzenstoffe beeinflussen können (49;50).

Um den Einfluß der natürlichen Matrix auf die Aufnahme von Isoflavonen zu untersuchen, wurden Perfusionsstudien mit verdautem Tofu (eine Art Sojaquark) durchgeführt (51). Die Aufnahmerate für Genistein-Verbindungen aus Tofu lag bei 8,0%. Die Aufnahmerate bei Experimenten mit reinem Genistin in etwa derselben Konzentration und mit demselben Darmmodell war 17% (46). Die Tofumatrix scheint die Absorptionsrate zu senken. Auf der anderen Seite ist die Absorptionsrate von Genistin schwer zu berechnen, da Malonyl-Genistin teilweise zu Genistin und Genistein gespalten wird, die im Darm ebenfalls

aufgenommen werden. Bei der Tofu-Perfusion sind im Speisebrei durch eine zuvor simulierte Verdauung auch Gallensalze und Verdauungsenzyme vorhanden, welche die Aufnahmerate zusätzlich beeinflussen können.

Da die Isoflavonverhältnisse (nicht konjugiert, glucosyliert, malonyl-glucosyliert) in Lebensmitteln stark variieren, sind Unterschiede in der Isoflavon-Gesamtaufnahme nicht ungewöhnlich (36;52). Allgemein läßt sich sagen, daß Flavonoid- und Isoflavon-Glykoside im Dünndarm aufgrund höherer Hydrophilie und Molekulargewicht gegenüber ihren Aglykonen schlechter aufgenommen werden (40;53).

In Aufnahmestudien an Darmabschnitten (everted intestinal sac) wurde mehrfach bestätigt, daß glucosylierte Phenole über den Glucose-Transporter (SGLT1) aufgenommen werden (54-57). Studien mit gesunden ileostomierten Menschen ergaben eine verbesserte Aufnahme von Quercetin, wenn es als Glucosid angeboten wurde, was wiederum über eine aktive Aufnahme des Glucosids über das SGLT1-System erklärt wurde (58). Die Ergebnisse mit Genistein und Genistin (Tabelle 1) zeigten aber deutlich, daß durch eine Glucosylierung die Aufnahme um 60% verschlechtert wird, was eher auf eine Diffusion, als auf einen aktiven Transport über den SGLT1 hindeutet. Um ganz sicher zu gehen, daß Genistin nicht über den SGLT1-Transporter aufgenommen wird, wurde Genistin gleichzeitig mit Phloridzin verabreicht. Es ist bekannt, daß Phloridzin schon in Konzentrationen von 0,5 mmol/L den aktiven Transport von Glucose und Glucosiden vollständig hemmt (59). Falls Genistin tatsächlich über dieses Transportsystem aufgenommen würde, sollte bei simultaner Gabe von Genistin und Phloridzin eine geringere Genistin-Aufnahme beobachtet werden. Überraschenderweise jedoch stieg die Aufnahme von Genistin in Versuchen mit Phloridzin gegenüber den ohne Phloridzin (46) signifikant um etwa 250% an (Abbildung 1).

Es war nicht einfach, diese erhöhte Aufnahmerate zu erklären. In einem Zellkulturmodell wurde Genistin nicht von der apikalen zur basolateralen Seite, sondern sogar in die umgekehrte Richtung transportiert (60). Mit anderen Worten, Genistin wurde in diesem Zellkulturmodell aktiv sezerniert. Die Autoren schlagen als Transportsysteme das P-Glykoprotein und das *multidrug resistance protein* (MRP) vor.

Phloridzin oder ein intestinaler Metabolit von Phloridzin könnten diese Transportproteine in der Bürstensaummembran hemmen, eine Wechselwirkung, die wiederholt für andere phenolische Verbindungen beschrieben wurde (61-63).

Phloridzin oder ein intestinaler Metabolit von Phloridzin könnten diese Transportproteine in der Bürstensaummembran hemmen, eine Wechselwirkung, die wiederholt für andere phenolische Verbindungen beschrieben wurde (61-63).

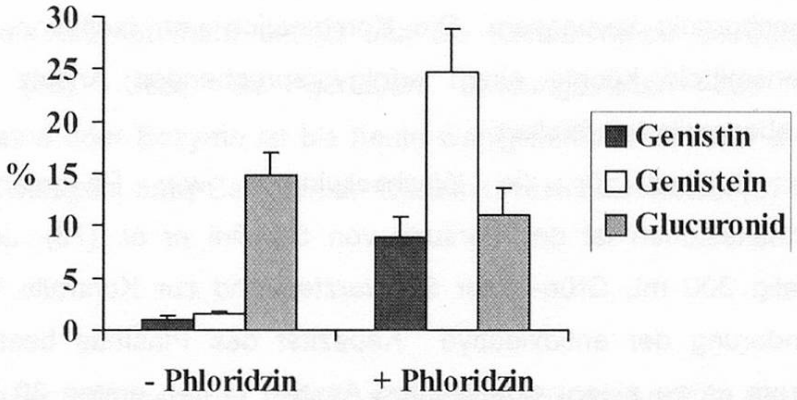

Abbildung 1: **Genistin-, Genistein- und Genistein-Glucuronid-Aufnahme nach Gabe von Genistin mit (753,9 ± 0,0 nmol) und ohne (713,1 ± 3,6 nmol) Phloridzin (30 µmol). Die Mengen wurden in 50 mL Perfusionsmedium verabreicht Angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung (n=3) (46).**

Die Glucuronidierungsrate in Versuchen mit Genistin/Phloridzin (13,5%) war signifikant geringer als in Perfusionen ohne Phloridzin (36,6%). In Darmabschnitten von Ratten (everted intestinal sac) wurden ähnliche Beobachtungen mit 4-Nitrophenol, Acetaminophen und 1-Naphthol gemacht (64). Als Erklärung wird eine kompetitive Hemmung der Glucuronidierung durch Phloridzin oder auch durch einen intestinalen Metaboliten von Phloridzin vorgeschlagen. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, daß Isoflavon-Glucuronide physiologisch weniger aktiv sind als die nicht glucuronidierten Aglykone (65). Der sezernierte Anteil der Glucuronide ist für den Organismus jedoch nicht verloren, wie aus einer kürzlich veröffentlichten Studie an Darmabschnitten hervorgeht; Glucuronide können im Colon resorbiert werden (66).

Perfusionen mit Genistein und Genistin/Phloridzin zeigen eine bevorzugte Aufnahme der Glucuronide auf die vaskuläre Seite, in den Versuchen mit Genistin ohne Phloridzin wurde das Glucuronid jedoch hauptsächlich sezerniert. Auch in der Literatur gibt es widersprüchliche Angaben zur bevorzugten Tansportrichtung von Glucuroniden (67-70). Einig ist man sich aber, daß die geladenen Glucuronide (pKa=2-3; (71)) nicht durch passive Diffusion, sondern nur über einen aktiven Transportmechanismus durch die Bürstensaum-, bzw. die Basolateralmembran gelangen können (68;70). Für den aktiven Transport anionischer Verbindungen wie den Phenol-Glucuroniden wurde der MRP-Transporter wiederholt bestätigt (68;70;72). Ein hoher Efflux von Genistein-Glucuronid, wie er in Genistin-Perfusionen ohne Phloridzin beobachtet wurde, vermindert die Aufnahmerate an Isoflavonen genauso wie der von Walle *et al.* beobachtete Efflux von

Genistin in Zellkultur-Experimenten (60). Daher könnten natürliche Lebensmittelinhaltsstoffe wie Phloridzin, welche in der Lage sind, die Glucuronidierungsrate von Genistein und die Sekretionsrate von Genistin zu vermindern, die Aufnahmerate von Isoflavonen hochgradig verbessern. Die Kombination von Isoflavon- und Phloridzinhaltigen Lebensmitteln könnte einen erfolgversprechenden Ansatz zur Herstellung funktioneller Lebensmittel darstellen.

Ein weiteres Beispiel für die Wechselwirkung von Phenolen mit anderen Lebensmittelinhaltsstoffen ist der Versuch von Serafini *et al.* (73). Je fünf Personen tranken einmalig 300 mL Grün- oder Schwarztee und zur Kontrolle Wasser. Danach wurde die Änderung der antioxidative Kapazität des Plasmas bestimmt. In beiden Teegruppen kam es zu einem signifikanten Anstieg in den ersten 30 Minuten. Wie zu erwarten, zeigte Wasser keinen Einfluss auf die antioxidative Kapazität. In einer zweiten Versuchsserie wurde gleichzeitig mit dem Tee 100 mL Milch verabreicht. Die antioxidative Kapazität des Plasmas war danach unverändert. Serafini *et al.* erklärt den Einfluss der Milch über Wechselwirkungen der Phenole mit Milchproteinen, was zu einer schlechteren Verdaubarkeit der Proteine führt, ohne genauer auf die Art der Wechselwirkung einzugehen.

Den Wechselwirkungen von Phenolen und Proteinen wurde bisher nur wenig Beachtung geschenkt. Wissenschaftliche Arbeiten beziehen sich vor allem auf adsorptive Wechselwirkungen zwischen Phenolen und Proteinen, wie wir sie z. B. von der adstringierenden Wirkung von Schwarztee oder Rotwein kennen (74;75). Nur wenige Artikel zur kovalenten Bindung zwischen Phenolen und Proteinen, vor allem aus einer Arbeitsgruppe (Kroll, Potsdam), sind bekannt (76-81).

Aus Modellversuchen ist bekannt, dass es zu Veränderungen an den Proteinen kommt. Im Falle von Enzymen handelt es sich im allgemeinen um eine Aktivitätsminderung bis hin zur Inhibition (81-83). Durch Phenol-Protein-Bindung wird die Verdaubarkeit von Proteinen verschlechtert (84). Ausserdem wird die biologische Wertigkeit des Proteins vermindert, da vermutlich vor allem die (nukleophilen und in pflanzlichen Lebensmitteln limitierenden) Aminosäuren Lysin und Cystein, mit den Phenolen reagieren. Dennoch bleiben mehr Fragen als Antworten: Phenole sind potente natürliche Antioxidantien. Sind die Phenol-Protein-Addukte immer noch antioxidativ wirksam? Bieten die Phenole den Proteinen vielleicht sogar antioxidativen Schutz? In einer Studie mit gesunden Probanden konnte belegt werden, dass nach Gabe von Soja-Isoflavonen aus Blut isolierte LDLs (Low Density Lipoproteins) schwerer zu oxidieren sind, obwohl analytisch keine freien Isoflavone in den LDLs nachweisbar waren (85). Sollten gebundene Antioxidantien für diesen erwünschten Effekt verantwortlich sein? Phenole finden als physiologisch aktive Pflanzenstoffe auch Einsatz in Nahrungsergänzungsmitteln und freiverkäuflichen

Arzneimitteln. Ein kommerzielles Präparat zur Regeneration nach Sportverletzungen enthält viel Quercetin (Phenol) und Bromelain (Enzym), das die Bioverfügbarkeit des Quercetins erhöhen soll. Untersuchungen an diesem Präparat zeigten, dass das Produkt keinerlei Bromelain-Aktivität mehr besitzt und die Konzentration an freiem Quercetin vermindert ist (86). Über die genauen Bindungsstellen der Phenole an Lebensmittelproteine oder Enzyme ist bis heute wenig bekannt. Kramer *et al.* konnte in Modellreaktionen belegen, dass Catechin an Cystein und Histidin bindet (87-89).

Ausblick

In unserer Nahrung gibt es über 10000 sekundäre Pflanzenstoffe, die sich in ihrer biologischen Wirkung und in Absorptionsprozessen gegenseitig beeinflussen können. Trotz intensiver Forschung bleibt das Thema der Phytochemicals daher unzweifelhaft eine große Herausforderung für Ernährungswissenschaft, Lebensmitteltechnologie und Ernährungsmedizin. Die zahlreichen Studien zu diesem Themenbereich werfen jedoch gegenwärtig noch mehr Fragen auf als sie Antworten geben können.

Von größter Bedeutung wird in Zukunft das Zusammenfügen des Wissens über die Aufnahme und den Metabolismus von bekannten und unbekannten isolierten Phytochemicals mit den Kenntnissen zur Verwertung von Phytochemicals aus komplexer Lebensmittelmatrix sein. Fernziel ist sicherlich Kombinationen von Phytochemicals bis hin zu Lebensmitteln zu entwickeln, die bestimmte physiologische Wirkungen entfalten können. Eine erste vielversprechende Möglichkeit zur Herstellung funktioneller Lebensmittel zeigen die Ergebnisse aus den Experimenten mit Genistin/Phloridzin auf. Durch eine Kombination von Genistin wie es in Sojaprodukten und anderen Leguminosen vorkommt und Phloridzin enthalten in Äpfeln, kann die Aufnahme an Genistin, möglicherweise auch anderer Isoflavone, stark erhöht werden. Die erwünschten Wirkungen der Isoflavone könnten dadurch schon bei geringem Sojaverzehr erzielt werden. Ob auch andere Kombinationen von Lebensmitteln oder eine gezielte Veränderung von Lebensmitteln (technologisch, züchterisch, gentechnisch) zur Verbesserung der Aufnahme chemopräventiver Substanzen führt, sind zu klärende Fragen, um der berechtigten Forderung des Hippokrates gerecht zu werden "Unsere Nahrungsmittel sollen unsere Heilmittel sein".

Zusammenfassung

In unserer Nahrung gibt es über 8000 unterschiedliche Pflanzenphenole, die sich in ihrer biologischen Wirkung und in Aufnahmeprozessen gegenseitig beeinflussen können. Trotz

intensiver Forschung bleibt das Thema der phenolischen Pflanzenstoffe eine große Herausforderung für Ernährungswissenschaft, Lebensmitteltechnologie und Ernährungsmedizin. Die zahlreichen Studien zu diesem Themenbereich werfen gegenwärtig noch mehr Fragen auf als sie Antworten geben können. Die tägliche Aufnahme sekundärer Pflanzenstoffe ist selbstverständlich stark abhängig von den Ernährungsgewohnheiten. Zur Aufnahme sekundärer Pflanzenstoffe über die Nahrung gibt es lediglich einige Abschätzungen. Eine aktuelle und den tatsächlichen Verhältnissen am nächsten kommende Abschätzung stammt aus den Niederlanden und geht von 280-540 mg pro Tag aus (Hollman, P. C. H. Polyphenol occurence in food and dietary intake. 2003. 1st International Conference on Polyphenols and Health, Vichy, France. Conference Proceeding). In unserem Körper kommt jedoch noch lange nicht alles an, was verzehrt wird und falls ein Pflanzenphenol tatsächlich aufgenommen wird, erreicht es den Organismus häufig in einer anderen Form, als es in der Pflanze vorliegt. Phenole werden häufig bereits im Dünndarm mit Sulfat oder Glucuronsäure konjugiert. Diese Konjugate werden im Organismus ungleichmässig verteilt, was eine Konzentrationsabschätzung an einem bestimmten Ort erschwert.

Die Aufnahme der Phenole im Dünndarm wird durch andere anwesende Stoffe beeinflusst. So kann die Anwesenheit von Phloridzin, einem Glucose-Transport-Hemmer zu einer erheblich besseren Aufnahme von Genistin, einem Isoflavon führen. Die gleichzeitige Anwesenheit von Alkohol hat jedoch keinen Einfluss auf die Aufnahme von Cyanidin-3-glucosid, einem häufig vorkommenden Anthocyan.

Résumé "Substances phénoliques végétales dans l'organisme animal"

Notre alimentation contient plus de 8000 différentes substances phénoliques qui peuvent interagir réciproquement par leurs activités biologiques et par leur degré d'absorption intestinale. De nombreuses études ont été entreprises afin d'essayer d'élucider les processus d'interaction phénoliques ainsi que leur cinétique d'absorption mais malgré cela, le nombre de question est encore très supérieur aux réponses. L'absorption journalière de métabolites secondaire de plantes dépend fortement des habitudes nutritionnelles. Dans la littérature, n'y a que quelques estimations concernant l'absorption de métabolites secondaires de plantes. Par exemple, pour les Hollandais, la quantité de composés phénoliques absorbés a été estimée de manière sérieuse à 280-540 mg par jour (Hollman, P. C. H. Polyphenol occurence in food and dietary intake. 2003. 1st International Conference on Polyphenols and Health, Vichy, France. Conference Proceeding). Tout ce que l'on mange n'est pas nécessairement absorbé par notre organisme. Et lorsqu'une substance phénolique est vraiment absorbée, elle arrive souvent

dans l'organisme sous une forme métabolisé. Par exemple, dans l'intestin et le foie, les substances phénoliques arrivent sous une forme conjuguées avec du sulfate ou avec l'acide glucuronique. Ces conjugués sont répartis dans les différents tissus et organes de façon très inégale rendant l'estimation de la concentration d'une substance bioactive dans un certain tissu extrêmement difficile.

L'absorption intestinale des substances phénoliques peut être fortement influencée par la présence d'autres substances. La présence de phloridzine, un inhibiteur bien connu du transporteur de glucose augmente considérablement l'absorption intestinale du phytoestrogène genistine. Au contraire, la présence d'éthanol n'a pratiquement aucun effet sur l'absorption du cyanidine-3-glucoside, un anthocyane fréquemment présent.

Summary "Plant phenols in animal organism"

Our normal nutrition contains over 8000 phenolic substances, which might influence each other in their biological function as well as in intestinal absorption process. A lot of studies have been done to elucidate phenolic interactions and absorption kinetics Nevertheless, there are still more questions than answers.

Daily absorption of secondary plant products is highly dependant on nutritional habits. There are only some estimations concerning absorption of secondary plant products by nutrition. For Dutch people, ingested quantity of phenolic compounds was estimated by Hollman, who assumed daily ingestion to be 280-540 mg (Hollman, P. C. H. Polyphenol occurence in food and dietary intake. 2003. 1st International Conference on Polyphenols and Health, Vichy, France. Conference Proceeding). What we eat does not inevitably reach our body. And if phenolic compounds are really absorbed, they often reach the organism in a metabolised form. Phenols are frequently conjugated with sulfate or glucuronic acid in the small intestine and the liver. These conjugates are distributed unevenly in the different tissues and organs. Therefore, correct estimation of active concentration of a certain compound in a target tissue is a demanding venture.

Absorption of phenolic compounds in the small intestine may be influenced by the presence of other compounds. For example phloridzin, a well known glucose transport inhibitor, improves absorption of phytoestrogenic isoflavone genistine. In contrast to this observation, alcool has no influence on small intestinal absorption of cyanidine-3-glucoside, an often occurring anthocyanine.

***Key words**: plant phenols, absorption, nutrition, metabolism*

Literatur

1 *Caragay, A. B.:* Cancer-Preventive Foods and Ingredients. Food Technology 46(4), 65-68 (1992)

2 *Römpp* Lexikon Naturstoffe.Thieme, Stuttgart, New York (1997)

3 *Ames, B. N., Profet, M., Gold, L. S.:* Dietary pesticides (99.99 % all natural). Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 87, 7777-7781 (1990)

4 *Watzl, B., Leitzmann, C.* Bioaktive Substanzen in Lebensmitteln.Hippokrates, Stuttgart (1995).

5 *Kühnau, J.:* The flavonoids. A class of semi-essential food components: their role in human nutrition. World Review of Nutrition and Dietetics 24, 117-191 (1976)

6 *Hertog, M. G. L., Hollman, P. C. H., Katan, M. B., Kromhout, D.:* Intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in the Netherlands. Nutrition and Cancer 20, 21-29 (1993)

7 *Knekt, P., Järvinen, R., Reunanen, A., Maatela, J.:* Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: A cohort study. British Medical Journal 312, 478-481 (1996)

8 *Hollman, P. C. H.* Polyphenol occurence in food and dietary intake.. 1st International Conference on Polyphenols and Health, Vichy, France (2003)

9 *Huang, M. T., Ferraro, T.* Tea Polyphenols. In Phenolic compounds in food and their effects on health II (Huang, M.-T., Ho, C.-T., and Lee, C. Y., eds) pp. 21-25 (1997)

10 *Teissedre, P. L., Landrault, N.:* Wine phenolics: contribution to dietary intake and bioavailability. Food Research International 33, 461-467 (2000)

11 *Boulet, D., Laporte, J. P., Aigrin, P., Lalanne, J. B.:* The development of behaviour of wine consumption in France. Onivins Infos 26, 72-112 (1995)

12 *Griffiths, L. A.* Mammalian metabolism of flavonoids. In The Flavonoids: Advances in Research (Harborne, J. B. and Mabry, T. J., eds) pp. 681-718, Chapman and Hall, London, New York (1982).

13 *Griffiths, L. A., Barrow, A.:* The fate of orally and parenterally administered flavonoids in the mammal. Angiology 9, 162 (30)-174 (42) (1972)

14 *Griffiths, L. A., Barrow, A.:* Metabolism of flavonoid compounds in germ-free rats. Biochemical Journal 130, 1161-1162 (1972)

15 *Hackett, A. M.* The metabolism of flavonoid compounds in mammals. In Plant flavonoids in biology and medicine (Cody, V., Middleton, E., and Harborne, J. B., eds) pp. 177-194, Alan R. Liss, Inc., New York (1986).

16 *Havsteen, B.:* Flavonoids, a Class of Natural Products of High Pharmacological Potency. Biochemical Pharmacology 32, 1141-1148 (1983)

17 *Day, A. J., DuPont, M. S., Ridley, S., Rhodes, M., Rhodes, M. J., Morgan, M. R., Williamson, G.:* Deglycosylation of flavonoid and isoflavonoid glycosides by human small intestine and liver beta-glucosidase activity. FEBS Letters 436, 71-75 (1998)

18 *Day, A. J., Canada, F. J., Diaz, J. C., Kroon, P. A., Mclauchlan, R., Faulds, C. B., Plumb, G. W., Morgan, M. R., Williamson, G.:* Dietary flavonoid and isoflavone glycosides are hydrolysed by the lactase site of lactase phlorizin hydrolase. FEBS Letters 468, 166-170 (2000)

19 *Paganga, G., Rice-Evans, C. A.:* The identification of flavonoids as glycosides in human plasma. FEBS Letters 401, 78-82 (1997)

20 *Manach, C., Regerat, F., Texier, O., Agullo, G., Demigne, C., Remesy, C.:* Bioavailability, metabolism and physiological impact of 4-oxo-flavonoids. Nutrition Research 16, 517-544 (1996)

21 *Manach, C., Morand, C., Texier, O., Favier, M. L., Agullo, G., Demigne, C., Regerat, F., Remesy, C.:* Quercetin metabolites in plasma of rats fed diets containing rutin or quercetin. Journal of Nutrition 125, 1911-1922 (1995)

22 *Adlercreutz, H., Van der Wildt, J., Kinzel, J., Attalla, H., Waehaelae, K., Maekelae, T., Hase, T., Fotsis, T.:* Lignan and isoflavonoid conjugates in human urine. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 52, 97-103 (1995)

23 *Crespy, V., Morand, C., Manach, C., Besson, C., Demigne, C., Remesy, C.:* Part of quercetin absorbed in the small intestine is conjugated and further secreted in the intestinal lumen. American Journal of Physiology 277, G120-G126 (1999)

24 *Lundh, T.:* Conjugation of the plant estrogens formononetin and daidzein and their metabolite equol by gastrointestinal epithelium from cattle and sheep. Journal of Agricultural and Food Chemistry 38, 1012-1016 (1990)

25 *Donovan, J. L., Bell, J. R., Kasim-Karakas, S., German, J. B., Walzem, R. L., Hansen, R. J., Waterhouse, A. L.:* Catechin is present as metabolites in human plasma after consumption of red wine. Journal of Nutrition 129, 1662-1668 (1999)

26 *Manach, C., Texier, O., Morand, C., Crespy, V., Regerat, F., Demigne, C., Remesy, C.:* Comparison of the bioavailability of quercetin and catechin in rats. Free Radical and Biology and Medicine 27, 1259-1266 (1999)

27 *Kim, D. H., Jung, E. A., Sohng, I. S., Han, J. A., Kim, T. H., Han, M. Y.:* Intestinal bacterial metabolism of flavonoids and its relation to some biological activities. Archives of Pharmacl Research 21, 17-23 (1998)

28 *Booth, A. N., Jones, F. T., DeEds, F.:* Metabolic fate of hesperidin, eriodictyol, homoeriodictyol, and diosmin. Journal of Biological Chemistry 16, 661-668 (1957)

29 *Winter, J., Moore, L., Dowell, V. R., Bokkenheuser, V.:* C-Ring cleavage of flavonoids by human intestinal bacteria. Applied Environmental Microbiology 55, 1203-1208 (1989)

30 *Ueno, I., Nakano, N., Hirono, I.:* Metabolic fate of [14C] quercetin in the ACI rat. Jpn. Journal of Experimental Medicine 53, 41-50 (1983)

31 *Das, N. P., Griffiths, L. A.:* Studies on flavonoid metabolism; Metabolism of (+)-[14C]catechin in the rat and guinea pig. Biochemicla Journal 115, 831-836 (1969)

32 *Gugler, R., Leschik, M., Dengler, H. J.:* Disposition of quercetin in man after single oral and intravenous doses. European Journal of Clinical Pharmacoloogy 9, 229-234 (1975)

33 *Hollman, P. C. H., deVries, J. H. M., vanLeeuwen, S. D., Mengelers, M. J. B., Katan, M. B.:* Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers. American Journal of Clinical Nutrition 62, 1276-1282 (1995)

34 *Hollman, P. C. H.:* Bioavailibility of flavonoids. European Journal of Clinical Nutrition 51, 66-69 (1997)

35 *Olthof, M. R., Hollman, P. C., Vree, T. B., Katan, M. B.:* Bioavailabilities of quercetin-3-glucoside and quercetin-4'-glucoside do not differ in humans. Journal of Nutrition 130, 1200-1203 (2000)

36 *Wang, H.-J., Murphy, P. A.:* Isoflavone content in commercial soybean foods. Journal of Agricultural and Food Chemistry 42, 1666-1673 (1994)

37 *King, R. A., Broadbent, J. L., Head, R. J.:* Absorption and excretion of the soy isoflavone genistein in rats. Journal of Nutrition. 126, 176-182 (1996)

38 *King, R. A.:* Daidzein conjugates are more bioavailable than genistein conjugates in rats. Am. Journal of Clinical Nutrition 68, 1496S-1499S (1998)

39 *King, R. A., Bursill, D. B.:* Plasma and urinary kinetics of the isoflavones daidzein and genistein after a single soy meal in humans. American Journal of Clinical Nutrition 67, 867-872 (1998)

40 *Xu, X., Harris, K. S., Wang, H. J., Murphy, P. A., Hendrich, S.:* Bioavailability of soybean isoflavones depends upon gut microflora in women. Journal of. Nutrition 125, 2307-2315 (1995)

41 *Das, N. P.:* Studies on flavonoid metabolism; Absorption and metabolism of (+)-catechin in man. Biochemical Pharmacology 20, 3435-3445 (1971)

42 *Xu, X., Wang, H. J., Murphy, P. A., Cook, L., Hendrich, S.:* Daidzein is a more bioavailable soymilk isoflavone than is genistein in adult women. Journal of Nutrition 124, 825-832 (1994)

43 *Andlauer, W., Martena, M. J., Fürst, P.:* Determination of selected phytochemicals by reversed-phase high- performance liquid chromatography combined with ultraviolet and mass spectrometric detection. Journal of Chromatography A 849, 341-348 (1999)

44 *Andlauer, W., Kolb, J., Stehle, P., Fürst, P.:* Absorption and metabolism of genistein in the isolated rat small intestine. Journal of Nutrition 130, 843-846 (2000)

45 *Andlauer, W., Kolb, J., Siebert, K., Fürst, P.:* Assessment of resveratrol bioavailability in the perfused small intestine of the rat. Drugs under Experimental and Clinical Research 26, 47-55 (2000)

46 *Andlauer, W., Kolb, J., Fürst, P.:* Absorption and metabolism of genistin in the isolated rat small intestine. FEBS Letters 465, 127-130 (2000)

47 *Andlauer, W., Stumpf, C., Furst, P.:* Intestinal absorption of rutin in free and conjugated forms. Biochemical Pharmacology 62, 369-374 (2001)

48 *Andlauer, W., Stumpf, C., Frank, K., Fürst, P.:* Absorption and Metabolism of Anthocyanin Cyanidin-3-glucoside in the Isolated Rat Small Intestine is Not Influenced by Ethanol. European Journal of Nutrition 217-223 (2003)

49 *Hollman, P. C., Tijburg, L. B., Yang, C. S.:* Bioavailability of flavonoids from tea. Critical Reviews in Food Science and Nutrition 37, 719-738 (1997)

50 *van het Hof KH, Kivits, G. A., Weststrate, J. A., Tijburg, L. B.:* Bioavailability of catechins from tea: the effect of milk. European Journal of Clinical Nutrition 52, 356-359 (1998)

51 *Andlauer, W., Kolb, J., Furst, P.:* Isoflavones from Tofu Are Absorbed and Metabolized in the Isolated Rat Small Intestine. Journal of Nutrition 130, 3021-3027 (2000)

52 *Coward, L., Barnes, N. C., Setchell, K. D. R., Barnes, S.:* Genistein, daidzein, and their β-glycoside conjugates: Antitumor isoflavones in soybean foods from American and Asien diets. Journal of Agricultural and Food Chemistry 41, 1961-1967 (1993)

53 *Hutchins, A. M., Slavin, J. L., Lampe, J. W.:* Urinary isoflavonoid phytoestrogen and lignan excretion after consumption of fermented and unfermented soy products. Journal of the American Dietetic Association 95, 545-551 (1995)

54 *Mizuma, T., Ohta, K., Awazu, S.:* The beta-anomeric and glucose preferences of glucose transport carrier for intestinal active absorption of monosaccaride conjugates. 1200, 117-122 (1994)

55 *Mizuma, T., Awazu, S.:* Intestinal Na+/glucose cotransporter-mediated transport of glucose conjugate formed from disaccharide conjugate. Biochimica et Biophysica Acta 1379, 1-6 (1998)

56 *Lostao, M. P., Hirayama, B. A., Loo, D. D., Wright, E. M.:* Phenylglucosides and the Na+/glucose cotransporter (SGLT1): analysis of interactions. Journal of Membrane Biology 142, 161-170 (1994)

57 *Mizuma, T., Hagi, K., Awazu, S.:* Intestinal transport of beta-thioglycosides by Na+/glucose cotransporter. Journal of Pharmacy and Pharmacology 52, 303-310 (2000)

58 *Hollman, P. C., Bijsman, M. N., vanGameren, Y., Cnossen, E. P., deVries, J. H., Katan, M. B.:* The sugar moiety is a major determinant of the absorption of dietary flavonoid glycosides in man. Free Radical Research 31, 569-573 (1999)

59 *Uhing, M. R., Kimura, R. E.:* Active transport of 3-O-methyl-glucose by the small intestine in chronically catheterized rats. Journal of Clinical Investigation 95, 2799-2805 (1995)

60 *Walle, U. K., French, K. L., Walgren, R. A., Walle, T.:* Transport of genistein-7-glucoside by human intestinal CACO-2 cells: potential role for MRP2. Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology. 103, 45-56 (1999)

61 *Scambia, G., Ranelletti, F. O., Panici, P. B., De, V. R., Bonanno, G., Ferrandina, G., Piantelli, M., Bussa, S., Rumi, C., Cianfriglia, M.:* Quercetin potentiates the effect of adriamycin in a multidrug-resistant MCF-7 human breast-cancer cell line: P-glycoprotein as a possible target. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 34, 459-464 (1994)

62 *Takanaga, H., Ohnishi, A., Matsuo, H., Sawada, Y.:* Inhibition of vinblastine efflux mediated by P-glycoprotein by grapefruit juice components in caco-2 cells. Biological and Pharmaceutical Bulletin 21, 1062-1066 (1998)

63 *Hooijberg, J. H., Broxterman, H. J., Heijn, M., Fles, D. L., Lankelma, J., Pinedo, H. M.:* Modulation by (iso)flavonoids of the ATPase activity of the multidrug resistance protein. FEBS Letters. 413, 344-348 (1997)

64 *Mizuma, T., Awazu, S.:* Inhibitory effect of phloridzin and phloretin on glucuronidation of p-nitrophenol, acetaminophen and 1-naphthol: kinetic demonstration of the influence of glucuronidation metabolism on intestinal absorption in rats. Biochimica et Biophysica Acta 1425, 398-404 (1998)

65 *Zhang, Y., Song, T. T., Cunnick, J. E., Murphy, P. A., Hendrich, S.:* Daidzein and genistein glucuronides in vitro are weakly estrogenic and activate human natural killer cells at nutritionally relevant concentrations. Journal of Nutrition 129, 399-405 (1999)

66 *Inoue, H., Yokota, H., Taniyama, H., Kuwahara, A., Ogawa, H., Kato, S., Yuasa, A.:* 1-Naphthol beta-D-glucuronide formed intraluminally in rat small intestine mucosa and absorbed into the colon. Life Sciences 65, 1579-1588 (1999)

67 *Pekas, J. C.:* Naphthol metabolism: glucuronide conjugation and transport by the rat intestine in vitro. Toxicology and Applied Pharmacology 29, 404-419 (1974)

68 *Koster, A. S. J., Noordhoek, J.:* Glucuronidation in Isolated Perfused Rat Intestinal Segments after Mucosal and Serosal Administration of 1-Naphthol. Journal of Pharmacology and Experimantal Therapeutics 226, 533-538 (1983)

69 *Wollenberg, P., Ullrich, V., Rummel, W.:* Conjugation of 1-naphthol and transport of 1-naphthol-conjugates in the vascularly perfused small intestine of the mouse. Biochemical Pharmacology 32, 2103-2107 (1983)

70 *DeVries, M. H., Hofman, A., Koster, A. S. J., Noordhoek, J.:* Systematic intestinal metabolism of 1-Naphthol. A study in the isolated vascularly perfused rat small intestine. Drug Metabolism and Disposition 17, 573-578 (1989)

71 *Dutton, G. J.* Glucuronidation of drugs and other compounds.CRC Press Inc., Boca Raton, Florida (1980)

72 *Walle, U. K., Galijatovic, A., Walle, T.:* Transport of the flavonoid chrysin and its conjugated metabolites by the human intestinal cell line Caco-2. Biochemical Pharmacology 58, 431-438 (1999)

73 *Serafini, M., Ghiselli, A., Ferro-Luzzi, A.:* In vivo antioxidant effect of green and black tea in man. European Journal of Clinical Nutrition 50, 28-32 (1996)

74 *Baxter, N. J., Lilley, T. H., Haslam, E., Williamson, M. P.:* Multiple interactions between polyphenols and a salivary proline-rich protein repeat result in complexation and precipitation. Biochemistry 36, 5566-5577 (1997)

75 *Haslam, E.* Polyphenol complexation. In Plant polyphenols pp. 154-219, Cambridge University Press (1987)

76 *Knauer, S., Petzke, K. J., Rawel, H. M., Rohn, S., Kroll, J.*:Chlorogenic acid derivatization decreases quality of whey proteins in rats. Proceedings 40. DGE-Kongress, Potsdam (2003).

77 *Kroll, J., Rawel, H. M.:* Reacions of plant phenols with myoglobin: Influence of chemical structure of the phenolic compounds. Journal of Food Science 66, 48-58 (2001)

78 *Rawel, H. M., Rohn, S., Kroll, J.:* Characterization of whey protein derivatives with quercetin and rutin. Proceedings 40. DGE-Kongress, Potsdam (2003).

79 *Rohn, S., Rawel, H. M., Wollenberger, U., Kroll, J.:* Enzyme activity of alpha-chymotrypsin after derivatization with phenolic compounds. Nahrung 47, 325-329 (2003)

80 *Rohn, S., Rawel, H. M., Pietruschinsky, N., Kroll, J.:* In vitro inhibition of a-chymotryptic activity by phenolic compounds. Journal of the Science of Food and Agriculture 81, 1512-1521 (2001)

81 *Rohn, S., Rawel, H. M., Kroll, J.:* Inhibitory effects of plant phenols on the activity of selected enzymes. Journal of Agricultural and Food Chemistry 50, 3566-3571 (2002)

82 *Rawel, H. M., Rohn, S., Kroll, J.:* Reactions of selected secondary plant metabolites (glucosinolates and phenols) with food proteins and enzymes - Influence on physico-chemical protein properties, enzyme activity and proteolytic degradation. Recent Research Developments in Phytochemistry 4, 115-142 (2000)

83 *Renard, C. M., Baron, A., Guyot, S., Drilleau, J. F.:* Interactions between apple cell walls and native apple polyphenols: quantification and some consequences. Internation Journal of Biological Macromolecules 29, 115-125 (2001)

84 *Kroll, J., Rawel, H. M., Rohn, S., Czajka, D.:* Interactions of glycinin with plant phenols--influence on chemical properties and proteolytic degradation of the proteins. Nahrung 388-389 (2001)

85 *Tikkanen, M. J., Wahala, K., Ojala, S., Vihma, V., Adlercreutz, H.:* Effect of soybean phytoestrogen intake on low density lipoprotein oxidation resistance. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 95, 3106-3110 (1998)

86 *Rohn, S., Rawel, H. M., Röber, M., Kroll, J.:* Reactions with phenolic substances can induce changes in some physico-chemical properties and activities of bromelain - the consequences for supplementary food products. International Journal of Food Science and Technology 40, 771-782 (2005)

87 *Hopkins, T. L., Starkey, S. R., Xu, R., Merritt, M. E., Schaefer, J., Kramer, K. J.:* Catechols involved in sclerotinazation of cuticle and egg pods of the grasshopper, Melanoplus sanguinipes, and their interactions with cuticular proteins. Archives of Insect Biochemistry and Physiology 40, 119-128 (1999)

88 *Kerwin, J. L., Turecek, F., Xu, R., Kramer, K. J., Hopkins, T. L., Gatlin, C. L., Yates, J. R., III:* Mass spectrometric analysis of catechol-histidine adducts from insect cuticle. Analytical Biochemistry 268, 229-237 (1999)

89 *Kramer, K. J., Kanost, M. R., Hopkins, T. L., Jiang, H. B., Zhu, Y. C., Xu, R. D., Kerwin, JL, Turecek, F.:* Oxidative conjugation of catechols with proteins in insect skeletal systems. Tetrahedron 57, 385-392 (2001)