

## » Flavonoide und andere pflanzliche Wirkstoffe

Was hat praktische Relevanz? Sollen wir unser Essverhalten ändern?

**Zusammenfassung:** Flavonoide sind polyphenolische Pflanzenstoffe, die im Obst und Gemüse weit verbreitet sind. Epidemiologische Studien belegen, dass ein erhöhter Konsum an Obst und Gemüse ein reduziertes Krebsrisiko bewirkt. Daher wird in den letzten Jahren vermehrt erforscht, inwieweit Flavonoide zu diesem Schutzeffekt beitragen könnten. Besonders weit verbreitet sind die Flavonole (Quercetin, Zwiebel, Tee) und die Anthozyanidine (in roten Früchten). Unsere tägliche Nahrung enthält durchschnittlich 1 g an Polyphenolen (Flavonoide und Phenolsäuren). Eine Absorption aus dem Darm ist möglich, messbare Plasmaspiegel sind jedoch generell niedrig. Daher muss geklärt werden, welche der biologischen Aktivitäten Relevanz für den Menschen hat. Flavonoide besitzen vielfältige Wirkmechanismen, die einen Einfluss auf die Krebsentstehung auch beim Menschen denkbar erscheinen lassen. Sie besitzen gute antioxidative Wirkung und beeinflussen den Fremdstoffstoffwechsel, Entzündungsprozesse, den Hormonhaushalt (v. a. phytoöstrogene Isoflavone aus Soja) und das Zellwachstum. Weitere protektive Eigenschaften bestehen in der Fähigkeit, geschädigte Zellen durch Einleiten des programmierten Zelltods (Apoptose) zu eliminieren oder Zelldifferenzierungsprozesse zu aktivieren. Epidemiologische Studien belegen ein inverses Verhältnis zwischen tödlich verlaufenden Herzinfarkten und der Flavonolaufnahme; ein inverser Zusammenhang zwischen der Flavonolaufnahme und Krebserkrankungen ließ sich bisher nicht eindeutig nachweisen. Weitere wichtige pflanzliche Wirkstoffe sind schwefelhaltige Verbindungen wie die Isothiozyanate, die als Glukosinolatvorstufen, vor allem in kohlrartigen Gemüsen wie Brokkoli, vorkommen. Isothiozyanate bewirken nach Aufnahme einer kohlrreichen Diät eine Modulation des Fremdstoffmetabolismus auch beim Menschen. Nach heutigem Kenntnisstand ist die Annahme begründet, dass die Gesamtmenge an aufgenommenen Flavonoiden und anderen pflanzlichen Wirkstoffen biologisch wirksam wird. Dies unterstützt die generelle Empfehlung zu obst- und gemüsericher Ernährung („Fünf-am-Tag“-Kampagne). Eine künstliche Zufuhr durch Supplementierung sollte jedoch zur Vermeidung negativer Wirkungen abgelehnt werden.

C. Gerhäuser

Deutsches Krebsforschungszentrum, Abt. C0200 Toxikologie und Krebsrisikofaktoren (AG Chemoprävention), Heidelberg

### **Flavonoids and Other Dietary Plant Constituents. What is of Practical Relevance? Should we Modify our Eating Habits?**

Flavonoids are polyphenolic plant constituents which are widely distributed in the plant kingdom. Epidemiological studies have established an inverse relationship between high intake of fruit and vegetables and a reduced cancer risk. Therefore, it is of great interest to investigate whether flavonoids contribute to this protective effect. Flavonols (like quercetin, in onions and tea) and anthocyanidins (in red fruit) belong to the most common subclasses. Our daily diet contains up to 1 g of polyphenols incl. flavonoids and phenolic acids. Although absorption of flavonoid aglycons and glucosides in the small intestine could be demonstrated, plasma levels are generally low. Therefore, further research is required to clarify which biological activities might be relevant for the human situation. Flavonoids possess various biological activities which might contribute to cancer protective effects in animal models, but also in humans. They have good anti-oxidative potential, modulate xenobiotic metabolism, inhibit inflammatory processes, influence hormone status (e. g. phytoestrogenic isoflavonoids from soy products) and cell proliferation. Further, they contribute to selective elimination of cancerous cells by induction of programmed cell death (apoptosis) and cell differentiation. Epidemiological studies indicate an inverse association between flavonol intake and mortality from myocardial infarction; however, the correlation between flavonol intake and cancer preventive potential is less clear. Sulfur-containing compounds like isothiocyanates, which are found as glucosinolate precursors in high quantities especially in cruciferous vegetables, represent another important class of plant constituents. Isothiocyanates modulate xenobiotic metabolism, enhance excretion of carcinogenic substances and therefore contribute to a reduced cancer risk. In conclusion, these findings indicate that the sum of flavonoids and other secondary plant metabolites has biological efficacy in humans and support recommendations for a diet rich in fruit and vegetables (Five a day for better health). However, to avoid unwanted side effects, supplementation with isolated plant constituents is not indicated.

### **Einführung**

Fortschritte in der Ursachenaufklärung der Tumorentstehung führten in den letzten Jahren zur Entwicklung der Krebschemoprävention als ein viel versprechender neuer Ansatz in der Prävention von Krebs. Unter Chemoprävention versteht man

den Einsatz von Naturstoffen, Nahrungsbestandteilen und/oder pharmazeutischen Verbindungen mit dem Ziel, die Krebsentstehung in normalem Gewebe oder gutartigen Krebsvorstufen zu hemmen, zu verzögern oder sogar umzukehren, bevor ein Tumor diagnostiziert wird [1].

Eine „ideale“ chemopräventive Verbindung sollte folgende Bedingungen erfüllen: sie sollte von einem Großteil der Bevölkerung angenommen werden, ihre Kosten sollten gering sein, eine orale Einnahme sollte möglich sein, ihre Wirksamkeit sollte hoch und der Wirkungsmechanismus bekannt sein und sie sollte keine oder nur geringe Nebenwirkungen haben [2]. Basierend auf diesen Eigenschaften bietet unsere tägliche Nahrung eine ideale Quelle für krebspräventive Agenzien. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass eine hohe Aufnahme an Obst und Gemüse zu einem reduzierten Krebsrisiko führt. Laut einer Übersicht von Potter u. Steinmetz berichteten 55 von 68 Studien (85%), die die Wirkungen von Gemüse auf die Entstehung von Krebs untersuchten, von einem inversen Zusammenhang zwischen Gemüseverzehr und dem Auftreten von Krebserkrankungen [3]. Ähnliche Ergebnisse wurden für rohes Gemüse, grüne Gemüsearten, verschiedene Kohlgemüse und für Lauch, Karotten und Tomaten erzielt. Kein Zusammenhang konnte zwischen dem Verzehr von Hülsenfrüchten oder Kartoffeln und dem Krebsrisiko festgestellt werden. Bei der Obstaufnahme wurde in 29 von 46 Studien (63%) von einer Schutzwirkung berichtet.

Nahrungsbestandteile mit potenzieller krebschemopräventiver Wirkung lassen sich in sechs Kategorien einteilen: neben Vitaminen, Ballaststoffen und Mineralien beinhaltet unsere tägliche Nahrung bis zu 10 000 sekundäre Pflanzenmetabolite ohne Nährwert, die zu der großen Gruppe der Polyphenole, Organoschwefelverbindungen und Terpene gehören [4].

### Flavonoide – chemische Strukturen und Verteilung

Flavonoide sind polyphenolische Pflanzenstoffe, die im Obst und Gemüse weit verbreitet sind. Eine Vielzahl von Studien beschäftigte sich mit der Frage, ob Flavonoide zu den krebsvorbeugenden Wirkungen beitragen, die Obst und Gemüse nachgesagt werden. Zur Familie der Flavonoide gehören ungefähr 5000 verschiedene Verbindungen. Flavonoide bestehen aus zwei aromatischen Ringen und einem O-Heterozyklus und können anhand der strukturellen Unterschiede in ihrem C-Ring in sechs Untergruppen eingeteilt werden: Flavanone, Flavone, Flavonole, Katechine, Anthozyanidine und Isoflavonoide (Abb. 1) [5]. Die allgemeine Flavonoidstruktur kann durch phenolische Hydroxylgruppen, Konjugationen mit Zuckern, Methoxygruppen, Sulfatierung und Glukuronidierung modifiziert werden. Diese Veränderungen tragen zur strukturellen Vielfalt bei und beeinflussen Bioverfügbarkeit und biologische Wirkungen.

Einzelne Untergruppen der Flavonoide werden gehäuft in bestimmten Pflanzenfamilien gefunden (s. Tab. 1). Zum Beispiel kommen Flavanone wie Naringenin sehr oft in Zitrusfrüchten vor, während Flavone charakteristisch für Kräuter der *Apiaceae*-Familie sind. Gemüse ist eine gute Nahrungsquelle für Flavonole: Zwiebeln enthalten 185–332 mg Quercetin/kg Frischgewicht, Grünkohl 110 mg/kg, grüner Salat 94 mg/kg und Brokkoli 30 mg/kg. Der Quercetiningehalt im All-

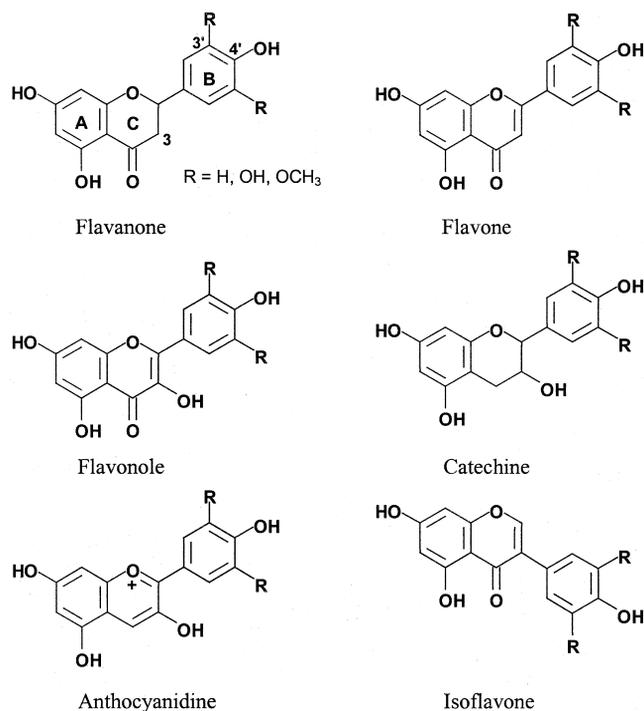


Abb. 1 Chemische Strukturen der Flavonoide.

Tab. 1 Verteilung von Flavonoiden in der Nahrung.

Flavonoidunterklassen	Beispiel	Nahrungsquelle
Flavanone	Naringenin	Zitrusfrüchte
Flavone	Apigenin	Sellerie, Petersilie, Thymian
Flavonole	Quercetin	Zwiebeln, Grünkohl, Äpfel, Kirschen, Tee, Rotwein
Katechine	Epigallokatechingallat (EGCG)	Äpfel, Tee
Anthozyanidine	Zyanidin	Kirschen, Trauben, Aronia
Isoflavone	Genistein	Sojaprodukte

gemeinen geringer, z. B. enthalten Äpfel  $36 \pm 19$  mg/kg Quercetin, Weintrauben 12–15 mg/kg und Erdbeeren 8,6 mg/kg. In Apfelsaft wurden nur 2,5 mg/l nachgewiesen [6].

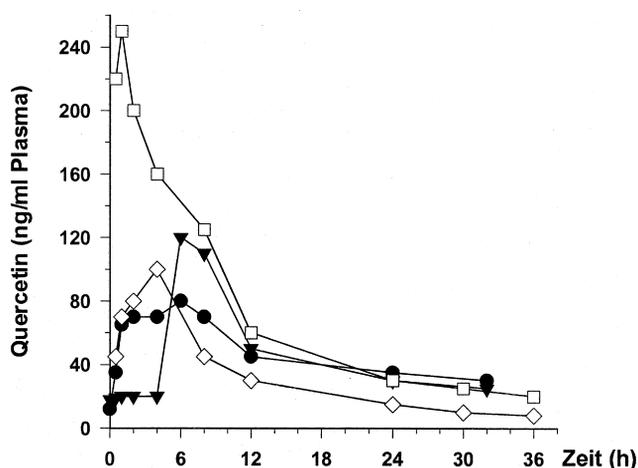
Obwohl noch wenig untersucht, könnten Anthozyane (rote oder blaue Farbpigmente in Früchten, die als Glykoside der entsprechenden Anthozyanidine auftreten) noch wichtiger sein als Flavonole. Ihr Gehalt in dunklen Früchten ist ungefähr 10-mal höher, die Verbindungen sind jedoch weniger stabil als Flavonoide. Erdbeeren enthalten 30 mg/100 g, Himbeeren 40 mg/100 g, Heidelbeeren 165 mg/100 g, blaue Trauben 165 mg/100 g und Süßkirschen 180 mg/100 g. Der höchste Gehalt wurde in Aroniafrüchten gefunden, die bis zu 800 mg/100 g enthalten [6]. *Aronia melanocarpa* ist eine in Amerika vorkommende Beere, die in Deutschland wenig bekannt ist. In Nord-Ost-Amerika hat sie den Namen „Black Chokeberry“ und wächst auf bis zu 2,5 m hohen Büschen. Mitte des 20. Jahrhun-

derts wurde sie zunächst in Osteuropa kultiviert und wird nun in Dänemark und der früheren Sowjetunion angebaut.

### Biologische Wirksamkeit der Flavonoide

Mit unserer täglichen Nahrung nehmen wir bis zu 1 g Polyphenole auf (einschließlich Flavonoide und Phenolsäuren). Ungefähr 40% stammen aus Getränken (Cola, Kaffee, Tee, Bier, Wein), 30% aus Früchten und Fruchtsäften, 15% aus Gemüse und 15% aus Nüssen, Kartoffeln und Getreide [7]. Vor einer Diskussion über biologische Wirkungen der Flavonoide muss die Frage geklärt werden, wo und in welchem Umfang Flavonoide vom menschlichen Körper aufgenommen werden. Im Allgemeinen werden Flavonol- und Flavonaglykone im Dünndarm absorbiert, in der Leber an Glukuron- oder Schwefelsäure konjugiert oder an den Hydroxylgruppen methyliert und über die Galle ausgeschieden. Im Gegensatz dazu werden Glykoside weder im Magen hydrolysiert noch durch Enzyme im Magen-Darm-Trakt gespalten. Sie werden daher im Dünndarm nicht absorbiert und erreichen so den Dickdarm, wo sie durch Mikroorganismen deglykosyliert und durch Aufspaltung des C-Ringes weiter abgebaut werden. Die entstandenen Metabolite (Phenolsäuren) werden dann durch den Urin ausgeschieden.

Interessanterweise konnte kürzlich gezeigt werden, dass die Absorption von Flavonolglykosiden durch die Art ihrer Zucker beeinflusst wird. Abb. 2 fasst zwei humane Pilotstudien zusammen, die in den Niederlanden [8] und in Finnland [9] durchgeführt wurden. In beiden Studien wurden gesunden jungen Probanden verschiedene Formen von Quercetin verabreicht und ihre Plasmawerte bis zu 36 h nach der Aufnahme gemessen. Nach Verzehr von gebratenen Zwiebeln als Quelle für Quercetinglukoside stiegen die Plasmawerte sehr rasch an und erreichten ihre höchsten Werte ( $t_{\max}$ ) nach 0,7 h, gefolgt



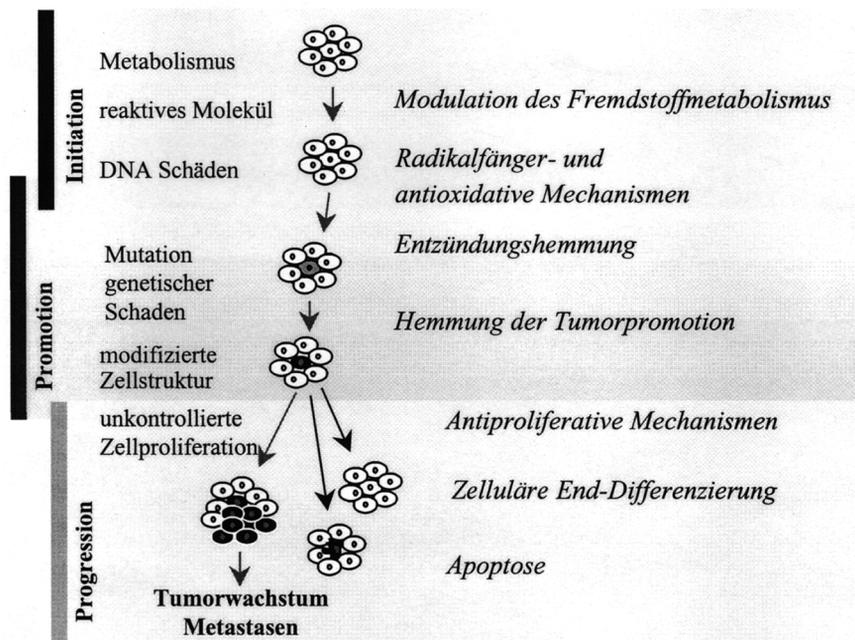
**Abb. 2** Relative Bioverfügbarkeit von Quercetin aus verschiedenen Nahrungsquellen (Details aus Ref. [8] und [9]). Darstellung der Quercetinspiegel im Plasma von 9 bzw. 16 humanen Probanden in Abhängigkeit von der Zeit nach Aufnahme von gebratenen Zwiebeln ( $225 \pm 43 \mu\text{mol} \approx 68 \pm 13 \text{ mg}$  Quercetin), Apfelbrei (mit Schalen), entsprechend  $325 \pm 7 \mu\text{mol} \approx 100 \pm 2 \text{ mg}$  Quercetin (aus Ref. [8]), 100 mg Quercetin-3-Rutinosid (Rutin) oder 50 mg Quercetinaglykon (aus Ref. [9]). Auf die Abbildung von Standardabweichungen wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet. (□) Zwiebeln; (◇) Apfelbrei; (●) Quercetinaglykon; (▼) Quercetin-3-Rutinosid (Rutin).

von Apfelsaft als Herkunftsquelle für Quercetingalaktoside ( $t_{\max} = 2,5 \text{ h}$ ). Freies Quercetin wurde maximal nach 4,9 h absorbiert, während die längste Absorptionszeit für Rutin (Quercetinrutinosid) mit einem  $t_{\max}$ -Wert von 7,5 h benötigt wurde. Diese Daten lassen vermuten, dass Glukoside über Glukose-transport aktiv durch die Darmwand aufgenommen werden, da eine schnellere Absorption nach dem Verzehr von Zwiebeln zu beobachten war als nach der Einnahme von reinem Aglykon [10].

### Krebspräventive Mechanismen der Flavonoide

Flavonoide besitzen eine Vielzahl an biologischen Eigenschaften, die zur krebspräventiven Wirkung in Tiermodellen beitragen, aber auch für die Humansituation relevant sein könnten. Krebs entwickelt sich in verschiedenen Stufen, die im Allgemeinen in die Initiations- (Auslösung), Promotions- (Entwicklung) und Progressionsphase (Fortschreiten) der Krankheit eingeteilt werden (Abb. 3). Die Karzinogenese kann als eine kontinuierliche Anhäufung genetischer oder biochemischer Zellschäden betrachtet werden und bietet eine Anzahl von Angriffspunkten für chemopräventive Agenzien, die das langsame Fortschreiten anfänglicher genetischer Schädigungen bis zur Tumorentstehung verhindern sollen. Flavonoide können diese Anhäufung von Zellschäden an verschiedenen Stufen unterbrechen [11]:

- Es wurde gezeigt, dass Flavonoide den Karzinogenmetabolismus verändern, d.h. sie hemmen die metabolische Aktivierung von Karzinogenen durch Phase-1-Zytochrom-P450-Enzyme und stimulieren Entgiftungsprozesse durch Neubildung von Phase-2-Enzymen, z. B. Gluthation-S-Transferasen (GST).
- Flavonoide sind gute Antioxidanzien. Störungen des intrazellulären Redoxgleichgewichts und Überproduktion reaktiver Oxygenspezies (ROS) wurden mit der Entstehung von chronischen Krankheiten wie Arteriosklerose und Krebs in Verbindung gebracht [12]. Antioxidative Effekte und Radikalfängereigenschaften der Flavonoide sind strukturabhängig, da ROS durch die Entstehung von Flavonoidradikalen inaktiviert werden: eine hohe Stabilität der sich bildenden Radikale und eine gute Wirkung als Antioxidanz hängen (I) von einer Substitution mit 4–6 Hydroxylgruppen ab, (II) o-Dihydroxylgruppen im Ring B, (III) eine 2,3-Doppelbindung konjugiert mit einer 4-Oxo-Gruppe im C-Ring und (IV) das gleichzeitige Vorhandensein von Hydroxylgruppen in der 3- und 5-Position, wie sie in Flavonolen, Katechinen und Anthozyanidinen vorkommen [13]. Auch wenn sie nicht absorbiert werden, könnten Flavonoide nach Halliwell et al. eine wichtige Rolle beim Schutz des Magen-Darm-Traktes vor oxidativer Schädigung spielen [14].
- Flavonoide haben eine entzündungshemmende Wirkung. Es wird angenommen, dass bis zu 10% aller vorkommenden Krebsfälle auf chronische Entzündungsprozesse wie chronische Gastritis, Ösophagitis, Pankreatitis oder ulzerative Kolitis zurückzuführen sind. Flavonoide verringern die Bildung von hormonähnlichen endogenen Entzündungsmediatoren durch Hemmung der Enzyme der Arachidonsäurekaskade (Zyklooxygenasen 1 und 2, Phospholipasen und Lipoxygenasen).
- Flavonoide beeinflussen verschiedene Mechanismen, die für die Tumorpromotion und das Tumorstadium relevant sind. Eine Anhäufung genetischer Schäden und Mutationen während der Karzinogenese kann zu einer anhaltenden Ak-



**Abb. 3** Zelluläre Karzinogenese (links) und Wirkmechanismen von Flavonoiden in der Chemoprävention (rechts).

tivierung von wachstumsfördernden Onkoproteinen führen, die schließlich in unkontrolliertem Zellwachstum und einer Störung der Zellzyklusregulierung resultiert. Flavonoide hemmen diese Prozesse durch Wechselwirkungen mit Hormon- und Wachstumsrezeptoren, durch Deaktivierung von Proteinen, die für die Signaltransduktion wichtig sind (z. B. Proteinkinasen) und durch Hemmung der Bildung von Onkoproteinen.

- Schließlich tragen Flavonoide zur Eliminierung präkanzeröser Zellen durch Induktion von programmiertem Zelltod (Apoptose) [15] oder Stimulierung der Zelldifferenzierung bei.

## Flavonoide in der Krebsprävention

### Katechine – grüner Tee

Grüner Tee ist sehr reich an monomeren katechinähnlichen Flavonoiden wie Epikatechin, Epigallokatechin, Epikatechingallat und Epigallokatechingallat (EGCG). In schwarzem Tee werden die Monomere teilweise fermentiert und zu dunkelfarbigem Polymeren wie Thearubigin und Theaflavin oxidiert. Fujiki et al. zeigten anhand einer Kohortenstudie mit 8000 Teilnehmern, dass die tägliche Aufnahme von mindestens zehn Tassen an grünem Tee (japanische Tassengröße) die Krebsanfälligkeit bei Frauen verzögerte. Weiterhin hatten japanische Brustkrebspatientinnen, die mehr als fünf Tassen an grünem Tee pro Tag tranken, eine geringere Rückfallrate und eine längere krankheitsfreie Zeitspanne als diejenigen, die weniger als vier Tassen tranken [16]. Diese viel versprechenden Ergebnisse müssen in Studien in der westlichen Bevölkerung bestätigt werden, da Brustkrebs in Japan im Allgemeinen eher selten vorkommt und ernährungsbedingte Risikofaktoren (z. B. Verzehr von Fett und rotem Fleisch) zwischen westlichen Ländern und Japan unterschiedlich sind.

In einer kürzlichen Neubewertung der „Zutphen Elderly Study“, einer 1985 durchgeführten prospektiven Kohortenstudie über

Risikofaktoren für chronische Krankheiten, wurde der Zusammenhang zwischen der Einnahme von Katechinen und dem Risiko von epithelialen Tumoren bzw. Lungenkrebs ausgewertet [17]. Hierbei war die aufgenommene Gesamtmenge an Katechinen nicht mit dem Epithelial- oder Lungenkrebsrisiko assoziiert, sondern nur die nicht aus Tee stammenden Katechine, insbesondere die aus Äpfeln. Die Ergebnisse waren jedoch statistisch nicht signifikant. Die Autoren schließen daraus, dass andere Komponenten als Katechine für die krebspräventiven Wirkungen verantwortlich sein könnten, da die Einnahme von Tee als Hauptquelle für Katechine nicht mit einem geringeren Krebsrisiko assoziiert war; Unterschiede in der Bioverfügbarkeit von Katechinen aus unterschiedlichen Nahrungsquellen können jedoch nicht ausgeschlossen werden.

### Quercetin – Zwiebeln

In verschiedenen Pilotstudien wurden mögliche antioxidative Effekte von Flavonoiden am Menschen untersucht. Wie oben beschrieben, haben Zwiebeln einen hohen Gehalt an Quercetinglukosiden und dienen oft als Quelle für Flavonoide. In einer Studie, die an sechs gesunden Frauen durchgeführt wurde, zeigten Boyle et al. einen vorübergehenden Abfall von Biomarkern für oxidativen Stress, d. h. DNA-Strangbrüche in weißen Blutkörperchen und Ausscheidung oxidierteter DNA-Basen im Urin [18]. McAnlis et al. berichteten über einen Anstieg der antioxidativen Kapazität im Plasma von fünf Probanden 2 und 4 h nach Verzehr von 225 g gebratenen Zwiebeln (~114 mg Quercetin) [19]. In dieser Studie wurde kein Einfluss auf die LDL-Oxidation beobachtet, die einen Risikofaktor für Arteriosklerose und Herzerkrankungen darstellt. In einer vor kurzem veröffentlichten Studie über eine in Hawaii durchgeführte Fall-Kontroll-Studie mit 582 Lungenkrebspatienten und 582 Kontrollpersonen aus der Bevölkerung wurde ein umgekehrter Zusammenhang zwischen dem Lungenkrebsrisiko und der Aufnahme von Quercetin (besonders aus Zwiebeln und Äpfel) und Naringin (aus Grapefruit) beschrieben. Die Teilnehmer wurden gemäß ihrer Essgewohnheiten in vier Gruppen einge-

teilt. Der Vergleich zwischen geringem und hohem Verzehr an Zwiebeln (~ 20 g/Tag) und Äpfeln (~ 50 g/Tag) zeigte eine Reduzierung des Lungenkrebsrisikos um 50 bzw. 40% [20]. Genetische Veränderungen von Phase-1-Zytochrom-P450-Enzymen wurden ebenfalls untersucht und legten die Vermutung nahe, dass eine Hemmung von Cyp1A1 zu den zugrunde liegenden Wirkmechanismen von Quercetin beitragen könnte.

**Phytoöstrogene Isoflavonoide – Soja**

Sojaprodukte sind eine gute Nahrungsquelle für Isoflavone wie Genistein, das zu den Phytoöstrogenen (pflanzlichen Östrogenen) gehört. Epidemiologische Studien zeigen einen inversen Zusammenhang zwischen Brust-, Prostata- und Kolonkrebs und einer traditionellen asiatischen, fettarmen, sojareichen Ernährung [21,22]. Außerdem werden antiartherogene Effekte von Sojaphytoöstrogenen und ein möglicher Einsatz als postmenopausaler Hormonersatz diskutiert [23].

Im Allgemeinen binden Phytoöstrogene an Östrogenrezeptoren und bewirken je nach Konzentration und Zielorgan östrogene, aber auch antiöstrogene Reaktionen. Kürzlich wurde in einer Cross-over-Pilotstudie mit prämenopausalen Frauen, die vier Wochen lang (ein Menstruationszyklus) 400 ml Sojamilch (~ 113 – 202 mg Isoflavone pro Tag) zu sich nahmen, eine Modulation des endogenen Östrogenmetabolismus durch Isoflavone (Genistein und Daidzein) untersucht. Der Zusatz von Sojamilch veränderte den Östrogenmetabolismus erkennbar zu einer antikarzinogenen 2-hydroxylierten Form, erhöhte das Verhältnis von 2-Hydroxyöstron zum östrogenen 16 $\alpha$ -hydroxylierten Metaboliten und verringerte die Spiegel von Ovarialhormonen [24,25]. In Zellkulturrexperimenten förderte Genistein die Synthese von sexualhormonbindenden Globulinen und könnte daher die Wirkung von Sexualhormonen weiter reduzieren. Außerdem hemmen Isoflavone Signaltübertragungsschritte und verlangsamen das Zellwachstum. Dies beruht zum einen auf einer Hemmung von Rezeptortyrosinkinasen und von der Bildung neuer Blutgefäße (Angiogenese), die für

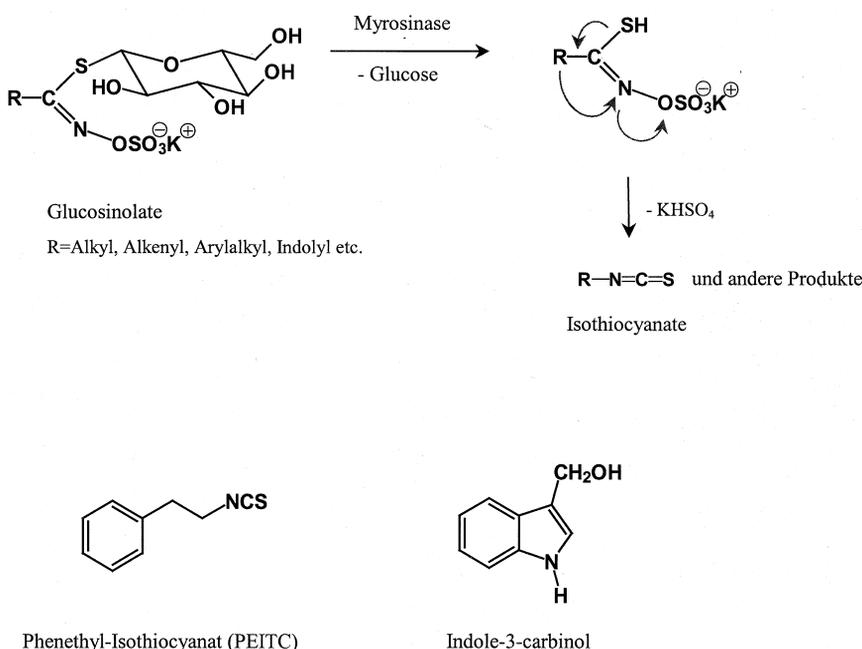
das Wachstum eines Tumors notwendig sind, zum anderen auf der Induktion von Zelldifferenzierungsprozessen. Erste klinische Studien sind geplant, um die Wirkung von Genistein auf die Entwicklung hormonabhängiger Tumorarten beim Menschen zu untersuchen.

**Weitere pflanzliche Nahrungsbestandteile**

**Glukosinolate – Isothiozyanate**

Gemüsearten aus der Familie der Kreuzblütler, z.B. Brunnenkresse und *Brassica*-Arten wie Brokkoli, Kohl, Rosenkohl und Blumenkohl, sind eine reichhaltige Quelle an Thioglukosidverbindungen, so genannte Glukosinolate. Glukosinolate sind verantwortlich für den scharfen Geschmack dieser Gemüsesorten. Bis jetzt wurden über 100 Glukosinolate identifiziert. Beim Zerkleinern und Kauen kommen Glukosinolate in Kontakt mit dem Enzym Myrosinase, das normalerweise in getrennten Zellabschnitten gespeichert wird. Durch die Myrosinase werden Glukosinolate zu Isothiozyanaten und anderen Produkten hydrolysiert (Abb. 4). In Abhängigkeit von der Art der Seitenkette kann eine große Anzahl an Hydrolyseprodukten gebildet werden. Glukosinolatseitenketten können aliphatischer (Alkyl, Alkenyl, Alkylthioalkyl,  $\beta$ -Hydroxyalkyl), aromatischer (Arylalkyl) oder heteroaromatischer (Indolylmethyl) Natur sein [26].

Die Auswertungen von epidemiologischen Studien (sechs Kohortenstudien und 74 Fall-Kontroll-Studien) lassen einen umgekehrten Zusammenhang zwischen dem Verzehr von *Brassica*-Gemüsen und dem Risiko für Lungen- und Magenkrebs sowie allen übrigen Krebsarten vermuten [27]. Ein vor kurzem erschienener Bericht über die niederländische „Cohort Study on Diet and Cancer“ zeigte eine inverse Beziehung zwischen dem Verzehr von *Brassica*-Gemüsen und dem Kolonkrebsrisiko sowohl für Männer als auch für Frauen sowie Rektalkrebs für Frauen, obwohl das Risiko von Kolonrektalkrebs in dieser Studie nicht mit dem Obst- oder Gemüseverzehr in Zusam-



**Abb. 4** Enzymatische Hydrolyse von Glukosinolaten sowie ausgewählte Strukturen von Hydrolyseprodukten wie Phenethylisothiozyanat (PEITC) und Indole-3-Carbinol (I3C).

menhang gebracht werden konnte [28]. Interessanterweise war in einer prospektiven Studie, die die Einnahme von Isothiozyanaten und das Lungenkrebsrisiko an Männern in Shanghai untersuchte, der schützende Effekt bei denjenigen am größten, die genetisch einen Mangel an den Enzymen Glutathione-S-Transferase GST M1 und T1 hatten, die normalerweise zur Eliminierung von Isothiozyanaten durch Konjugationsreaktionen beitragen [29]. Im Allgemeinen beeinflussen Isothiozyanate den Karzinogenmetabolismus durch Hemmung von Phase-1-Enzymen und Stimulation von Phase-2-Enzymen [30].

Da z. B. tabakspezifische Lungenkarzinogene erst durch Phase-1-Metabolismus aktiviert werden, wurde der Zusammenhang zwischen dem Verzehr von Gemüse aus der Familie der Kreuzblütler und dem Lungenkrebsrisiko weiter untersucht. In einer von Hecht et al. durchgeführten Pilotstudie aßen elf Raucher zu jeder Mahlzeit drei Tage lang 56,8 g Brunnenkresse als Quelle für Phenethylisothiozyanat (PEITC, Abb. 4). Der Verzehr von Brunnenkresse steigerte die Ausscheidung von Metaboliten eines tabakspezifischen Lungenkarzinogens um >30%. Basierend auf diesen Ergebnissen wird PEITC in ersten klinischen Studien als ein chemopräventives Agens gegen Lungenkrebs untersucht [31].

### Indole

Glukosinolate, die einen Indolring enthalten, wie z. B. Glukobrassicin, werden durch Myrosinase zu Verbindungen wie Indole-3-Carbinol (I3C, Abb. 4) hydrolysiert. Anders als Isothiozyanate gehört I3C zu der Gruppe der bifunktionellen Enzyminduktoren, die gleichzeitig die Neubildung sowohl von Phase-1- als auch von Phase-2-Enzymen fördern. Die I3C-vermittelnde Induktion fremdstoffmetabolisierender Enzyme wird durch Kondensationsprodukte verursacht, die unter sauren Bedingungen im Magen gebildet werden. Um den Einfluss von I3C auf den Fremdstoffmetabolismus beim Menschen zu untersuchen, verzehrten zehn Nichtraucher eine Woche lang jeweils 300 g gekochten Rosenkohl pro Tag als Quelle für Glukosinolate (~540 mg) und insbesondere Glukobrassicin (~190 mg). Die GST $\alpha$ -Aktivität im Plasma erhöhte sich bei den Männern, nicht aber bei den Frauen [32]. In einer ähnlichen Studie konnte eine Hemmung der humanen flavinhaltigen Monooxygenase Form 3, die auch zum Fremdstoffmetabolismus beiträgt, gezeigt werden [33].

Wie oben beschrieben, induziert I3C in der Leber auch Phase-1-Enzyme wie Cyp1A. Obwohl dieses zu einer Aktivierung von Karzinogenen beitragen könnte, kann dieser Effekt bezüglich des Östrogenmetabolismus ähnlich wie bei Genistein auch nützliche Wirkungen haben. 17 $\beta$ -Östrogen wird normalerweise zu einem 16 $\alpha$ -hydroxylierten Derivat metabolisiert, das genotoxisch ist und einen Risikofaktor für Brustkrebs darstellt. Alternativ wird Östrogen durch Cyp1A zu dem weniger östrogenen 2-Hydroxyöstron hydroxyliert und reduziert so den Pool an freien Östrogenen für die 16 $\alpha$ -Hydroxylierung. In einer klinischen Phase-1-Studie mit 60 Frauen, die für vier Wochen bis zu 400 mg I3C einnahmen, verschob I3C den Östrogenmetabolismus zu dem günstigeren 2-Hydroxyöstron [34].

### Schlussfolgerung

Das Ziel dieses Berichtes war es, gesundheitliche Wirkungen von Flavonoiden und weiteren pflanzlichen Wirkstoffen zusammenzufassen, die mit der täglichen Nahrung aufgenommen werden.

Sollten wir unsere Essgewohnheiten ändern?

- Insgesamt weisen epidemiologische Studien auf die schützende Wirkung eines hohen Obst- und Gemüseverzehrs bez. des Auftretens von Krebs hin. Diese Ergebnisse unterstützen überzeugend die allgemeine Empfehlung für eine reichhaltige Ernährung an Obst und Gemüse („Fünf-am-Tag“-Kampagne).
- Untersuchungen über die Bioverfügbarkeit zeigen deutliche Unterschiede zwischen verschiedenen Flavonoidderivaten. Deshalb sollte der Verzehr einer Mischung von roten, gelben und grünen Früchten und Gemüse, in mehreren Portionen über den Tag verteilt, eine gute Verteilung und Aufrechterhaltung der effektiven Plasmawerte begünstigen.
- Im Hinblick auf Krebsprävention scheinen Katechine aus grünem Tee die Entwicklung von Brustkrebs zu verhindern, Flavonole (und Katechine) aus Äpfeln und Zwiebeln könnten günstige Wirkungen auf die Lungenkrebsprävention haben, Sojaisoflavone könnten hormonabhängige Tumorarten beeinflussen und Isothiozyanate könnten das Krebsrisiko reduzieren, das mit tabakspezifischen Lungenkarzinogenen in Zusammenhang gebracht wird. Weitere klinische Studien sind notwendig, um diese viel versprechenden Ergebnisse zu überprüfen.
- Die zitierten Studien zeigen, dass die Gesamtmenge an aufgenommenen sekundären Pflanzeninhaltsstoffen biologisch aktiv ist. Weitere Untersuchungen sind jedoch notwendig, um individuelle Komponenten zu identifizieren, die für diese Wirkungen verantwortlich sein könnten und nicht nur ein Kennzeichen für den Obst- oder Gemüseverzehr darstellen. Deshalb ist es nach heutigem Kenntnisstand nicht empfehlenswert, eine obst- und gemüsereiche Ernährung durch Supplementierung mit isolierten Einzelstoffen zu ersetzen, vor allem, da oft wenig über mögliche, schädliche Nebeneffekte bekannt ist [35].

### Danksagung

Mein Dank gilt S. Fuladdjusch für die Hilfe bei der Erstellung des Manuskriptes.

### Literatur

- <sup>1</sup> Sporn MB, Newton DL. Chemoprevention of cancer with retinoids. *Fed Proc* 1979; 38: 2528–2534
- <sup>2</sup> Ahmad N, Mukhtar H. Green tea polyphenols and cancer: Biologic mechanisms and practical implications. *Nutr Rev* 1999; 57: 78–83
- <sup>3</sup> Potter JD, Steinmetz K. Vegetables, fruit and phytoestrogens as preventive agents. In: Stewart BW, McGregor D, Kleihues P (eds): *Principles of Chemoprevention*. IARC Scientific Publications No. 139. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1996: 61–90
- <sup>4</sup> Watzl B, Leitzmann C (eds). *Bioaktive Substanzen in Lebensmitteln*. Stuttgart: Hippokrates Verlag GmbH, 1995
- <sup>5</sup> Hollman PCH, Katan MB. Dietary flavonoids: Intake, health effects and bioavailability. *Food Chem Toxicol* 1999; 37: 937–942

- <sup>6</sup> Böhm H, Boeing H, Hempel J, Raab B, Kroke A. Flavonole, Flavone und Anthocyane als natürliche Antioxidantien der Nahrung und ihre mögliche Rolle bei der Prävention chronischer Erkrankungen. *Z Ernährungswiss* 1998; 37: 147 – 163
- <sup>7</sup> Pierpoint WS. Flavonoids in the human diet. *Prog Clin Biol Res* 1986; 213: 125 – 140
- <sup>8</sup> Hollman PC, van Trijp JM, Buysman MN, van der Gaag MS, Mengelers MJ, de Vries JH, Katan MB. Relative bioavailability of the antioxidant flavonoid quercetin from various foods in man. *FEBS Lett* 1997; 418: 152 – 156
- <sup>9</sup> Erlund I, Kosonen T, Alftan G, Maenpaa J, Perttunen K, Kenraali J, Parantainen J, Aro A. Pharmacokinetics of quercetin from quercetin aglycone and rutin in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 545 – 553
- <sup>10</sup> Hollman PC, Bijsman MN, van Gameren Y, Cnossen EP, de Vries JH, Katan MB. The sugar moiety is a major determinant of the absorption of dietary flavonoid glycosides in man. *Free Radic Res* 1999; 31: 569 – 573
- <sup>11</sup> Middleton E Jr, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 673 – 751
- <sup>12</sup> Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet* 1994; 344: 721 – 724
- <sup>13</sup> Bors W, Heller W, Michel C, Saran M. Radical chemistry of flavonoid antioxidants. *Adv Exp Med Biol* 1990; 264: 165 – 170
- <sup>14</sup> Halliwell B, Zhao K, Whiteman M. The gastrointestinal tract: a major site of antioxidant action? *Free Radic Res* 2000; 33: 819 – 830
- <sup>15</sup> Galati G, Teng S, Moridani MY, Chan TS, O'Brien PJ. Cancer chemoprevention and apoptosis mechanisms induced by dietary polyphenolics. *Drug Metabol Drug Interact* 2000; 17: 311 – 349
- <sup>16</sup> Fujiki H. Two stages of cancer prevention with green tea. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999; 125: 589 – 597
- <sup>17</sup> Arts IC, Hollman PC, Bueno De Mesquita HB, Feskens EJ, Kromhout D. Dietary catechins and epithelial cancer incidence: The Zutphen elderly study. *Int J Cancer* 2001; 92: 298 – 302
- <sup>18</sup> Boyle SP, Dobson VL, Duthie SJ, Kyle JA, Collins AR. Absorption and DNA protective effects of flavonoid glycosides from an onion meal. *Eur J Nutr* 2000; 39: 213 – 223
- <sup>19</sup> McAnlis GT, McEneny J, Pearce J, Young IS. Absorption and antioxidant effects of quercetin from onions, in man. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 92 – 96
- <sup>20</sup> Le Marchand L, Murphy SP, Hankin JH, Wilkens LR, Kolonel LN. Intake of flavonoids and lung cancer. *J Nat Cancer Inst* 2000; 92: 154 – 160
- <sup>21</sup> Adlercreutz H, Mazur W. Phyto-oestrogens and Western diseases. *Ann Med* 1997; 29: 95 – 120
- <sup>22</sup> Messina MJ. Legumes and soybeans: overview of their nutritional profiles and health effects. *Am J Clin Nutr* 1999; 70, Suppl: 439S – 450S
- <sup>23</sup> Tikkanen MJ, Adlercreutz H. Dietary soy-derived isoflavone phytoestrogens. Could they have a role in coronary heart disease prevention? *Biochem Pharmacol* 2000; 60: 1 – 5
- <sup>24</sup> Lu LJ, Cree M, Josyula S, Nagamani M, Grady JJ, Anderson KE. Increased urinary excretion of 2-hydroxyestrone but not 16 $\alpha$ -hydroxyestrone in premenopausal women during a soya diet containing isoflavones. *Cancer Res* 2000; 60: 1299 – 1305
- <sup>25</sup> Lu LJ, Anderson KE, Grady JJ, Kohen F, Nagamani M. Decreased ovarian hormones during a soya diet: implications for breast cancer prevention. *Cancer Res* 2000; 60: 4112 – 4121
- <sup>26</sup> Verhoeven DT, Verhagen H, Goldbohm RA, van den Brandt PA, van Poppel G. A review of mechanisms underlying anticarcinogenicity by brassica vegetables. *Chem Biol Interact* 1997; 103: 79 – 129
- <sup>27</sup> van Poppel G, Verhoeven DT, Verhagen H, Goldbohm RA. Brassica vegetables and cancer prevention. *Epidemiology and mechanisms. Adv Exp Med Biol* 1999; 472: 159 – 168
- <sup>28</sup> Voorrips LE, Goldbohm RA, van Poppel G, Sturmans F, Hermus RJ, van den Brandt PA. Vegetable and fruit consumption and risks of colon and rectal cancer in a prospective cohort study: The Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 1081 – 1092
- <sup>29</sup> London SJ, Yuan JM, Chung FL, Gao YT, Coetzee GA, Ross RK, Yu MC. Isothiocyanates, glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms, and lung-cancer risk: a prospective study of men in Shanghai, China. *Lancet* 2000; 356: 724 – 729
- <sup>30</sup> Hecht SS. Chemoprevention of cancer by isothiocyanates, modifiers of carcinogen metabolism. *J Nutr* 1999; 129: 768S – 774S
- <sup>31</sup> Hecht SS, Chung FL, Richie JP Jr, Akerkar SA, Borukhova A, Skowronski L, Carmella SG. Effects of watercress consumption on metabolism of a tobacco-specific lung carcinogen in smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 877 – 884
- <sup>32</sup> Nijhoff WA, Mulder TP, Verhagen H, van Poppel G, Peters WH. Effects of consumption of brussels sprouts on plasma and urinary glutathione S-transferase class- $\alpha$  and - $\pi$  in humans. *Carcinogenesis* 1995; 16: 955 – 957
- <sup>33</sup> Cashman JR, Xiong Y, Lin J, Verhagen H, van Poppel G, van Bladeren PJ, Larsen-Su S, Williams DE. In vitro and in vivo inhibition of human flavin-containing monooxygenase form 3 (FMO3) in the presence of dietary indoles. *Biochem Pharmacol* 1999; 58: 1047 – 1055
- <sup>34</sup> Bradlow HL, Michnovicz JJ, Halper M, Miller DG, Wong GY, Osborne MP. Long-term responses of women to indole-3-carbinol or a high fiber diet. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 591 – 595
- <sup>35</sup> Ferguson LR. Role of plant polyphenols in genomic stability. *Mutat Res* 2001; 475: 89 – 111

Clarissa Gerhäuser

Deutsches Krebsforschungszentrum  
Abt. C0200 Toxikologie und Krebsrisikofaktoren  
Im Neuenheimer Feld 280  
69120 Heidelberg

E-mail: c.gerhaeuser@dkfz.de