

Human-Studien zur Bio-Verfügbarkeit von Catechinen

Dr. Petra Bareis, Prof. Dr. Peter Stehle, Universität Bonn

Flavonoide sind eine weit verbreitete Gruppe sekundärer Pflanzenstoffe. Insgesamt wurden mehr als 4.000 unterschiedliche Flavonoide beschrieben und kategorisiert in: Flavanele oder Catechine, Flavone, Flavonole, Anthocyane und Flavanone. Flavonoide sind für die Farbgebung in Obst und Gemüse verantwortlich und haben eine Vielzahl an biologischen Effekten in unterschiedlichen Zellsystemen. Diese wurden sowohl im Tierversuch als auch in Humanstudien - in vivo - bestätigt. Die Ergebnisse werden bereits zum Teil pharmazeutisch genutzt. Tee stellt neben Rotwein und Sojabohnen die reichste Quelle für Flavonoide dar (vgl. Tab. 1).

	mg Flavonoide/verzehr- übliche Portion ¹
Schwarzer Tee	120-300
Grüner Tee	100-200
Rotwein	40-140
Sojabohnen (trocken)	76-207
Tofu	35-63
Zwiebel	28

Tabelle 1 ¹ USDA Serving Sizes (Handbook 8)[mod. nach (36)]

Antioxidative Wirkung

Die biochemisch am stärksten hervortretende Eigenschaft der Flavonoide ist ihre Wirkung als Antioxidanz. Da bei nahezu allen degenerativen Erkrankungen oxidativer Stress eine entscheidende Rolle spielt, wird Substanzen mit antioxidativen Eigenschaften seit geraumer Zeit vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt. Catechine mit ihrer Polyphenolstruktur sind sehr wirksame Antioxidantien (siehe Fig. 1). Sie kommen ubiquitär in Pflanzen unterschiedlichster Gattungen und Spezies vor und werden über die Nahrung aufgenommen. Catechine sind Hauptinhaltsstoff des grünen Tees. Er enthält 70 % der Flavonoide als Catechine. Sie liegen als (+)-Catechin, (+)-Gallocatechin (GC),

(-)-Epicatechin (EC), -Epicatechingallat (ECG), -Epigallocatechin (EGC) und (-)-Epigallocatechingallat (EGCG) vor.

Untersuchungen von grünem und schwarzem Tee lieferten dabei folgende Werte: Grüner Tee enthielt zwischen 51,5 und 84,3 mg je Gramm Trockensubstanz (mg/g TS) an Gesamtcatechinen. Für (+)-Catechin wurden Werte zwischen 0,7 mg und 1,3 mg/g TS und für (-)-Epicatechin Werte zwischen 4,7 mg und 9,5 mg/g TS gemessen.

Bei schwarzem Tee lag die Menge der Gesamtcatechine mit 5,6 mg bis 36,9 mg/g TS etwas niedriger. Davon waren zwischen 0,5 mg und 1,7 mg/g TS (+)-Catechine und 1,1 mg bis 5,6 mg/g TS (-)-Epicatechine (37).

Neben den Catechinen beinhalten die Flavonoide des grünen Tees noch rund 20 % Theaflavin, ein Catechin-Kondensationsprodukt. Im Gegensatz zu grünem Tee enthält schwarzer Tee hauptsächlich Kondensationsprodukte der Catechine, etwa 12 % Theaflavin und 70 % Thearubigine, die bei der Fermentation entstehen. Die ortho-trihydroxy-Gruppe der Catechine scheint die stärkste antioxidative Wirkung zu besitzen und damit am effektivsten biologische Verbindungen vor oxidativer Zerstörung zu schützen. EGCG ist der stärkste Radikalfänger dieser Gruppen. Während der Fermentation wird die o-trihydroxy-Gruppe zerstört. Dies erklärt möglicherweise, warum grüner Teeextrakt eine viel höhere antioxidative Kapazität besitzt, als fermentierte Tees wie Oolong oder schwarzer Tee (1).

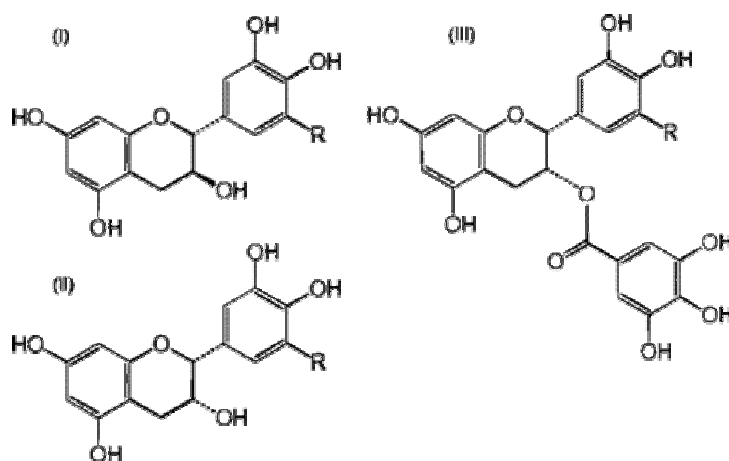


Fig. 1: chemische Struktur von Catechinen: I R = H (+)-Catechin, R = OH (+)-Gallocatechin ; II R = H (-)-Epicatechin, R = OH (-)-Epigallocatechin (EGC); III R = H (-)-Epicatechingallat (ECG), R = OH (-)-Epigallocatechingallat (EGCG) (37)

In der Ätiologie von degenerativen Erkrankungen - wie Krebs, kardiovaskulären Erkrankungen und diversen neurologischen Störungen - ist oxidativer Stress einer der Hauptfaktoren (2-4). Daher wirken sich erhöhte Plasmaspiegel von Antioxidantien, wie Ascorbinsäure und α -Tocopherol, positiv auf eine verminderte Inzidenz an coronaren Herzerkrankungen aus (5). Ebenso lässt sich an zahlreichen Daten epidemiologischer Studien eine negative Korrelation zwischen der Aufnahme von pflanzlichen Polyphenolen und der Inzidenz von coronaren Herzerkrankungen ableiten (6-9). In den vergangenen Jahren konnten viele klinische Studien belegen, dass eine Einzeldosis eines Teeaufgusses die antioxidative Kapazität des Plasmas erhöht. Bei gesunden Erwachsenen war dieser Effekt schon 30 bis 60 Minuten nach Aufnahme nachweisbar. Ein signifikanter Anstieg der antioxidativen Kapazität des Plasmas ($P < 0,001$) wurde mit dem FRAP assay (ferric reducing ability of plasma), nach einer einmaligen Gabe von 300 ml grünem Tee (hergestellt aus 20 g Blättern/500 ml Wasser) (10) bzw. 2 g Grün- oder Schwarzteeextrakt (entspricht drei Tassen Tee) (11, 12) nachgewiesen. Ähnliche Ergebnisse wurden mit der TEAC-Methode (trolox equivalent antioxidant capacity) erzielt. Ein signifikanter Anstieg ($P < 0,001$) der antioxidativen Kapazität im Plasma konnte nach Konsum von 300 ml eines Grünteeaufgusses aus 5 g Blättern in 300 ml Wasser gezeigt werden (13). Durch die Aufnahme von 400 mg eines Grünteeextraktes, der Epigallocatechin-3-gallat enthielt, konnte der TRAP-Wert im Plasma erhöht werden (14, 15). Der TRAP-Wert (total radical antioxidant parameter oder total reactive antioxidant potential) spiegelt die Fähigkeit wieder, Radikale im Plasma abzufangen. Im Allgemeinen sieht man einen Maximalwert der antioxidativen Kapazität im Plasma ein bis zwei Stunden nach Aufnahme von Tee, der dann langsam abfällt.

In Studien mit mehrmaligen Gaben von Tee über einen längeren Zeitraum (ein bis zwei Wochen) konnte ebenfalls gezeigt werden, dass Biomarker, die für den oxidativen Status charakteristisch sind, gesenkt werden können. Bei zehn gesunden Erwachsenen (Frauen und Männer zwischen 23 und 25 Jahren) stieg mit zunehmender Dosierung der Teegaben auch die antioxidative Kapazität im Plasma signifikant ($P < 0,0001$) an (13).

In einer Studie, an der 40 männliche Raucher aus China und 27 Männer und Frauen (Raucher und Nichtraucher) aus den USA teilnahmen, wurde durch die Aufnahme von rund sechs Tassen grünem Tee pro Tag, über einen Zeitraum von einer Woche, die DNA-Schädigung, die Lipidperoxidation und die Entstehung von freien Radikalen gesenkt (16) (leider werden die Signifikanzen nicht angegeben). Bei einer ähnlichen Arbeit, an der zehn Typ 2-Diabetiker teilnahmen, die über einen Zeitraum von zwei Wochen eine flavonoidreiche Diät mit sechs Tassen schwarzem Tee zu sich nahmen, konnte ein

signifikanter Abfall der Lymphozyten-DNA Schädigung ($p = 0,037$) nachgewiesen werden (17).

Wirkung auf die LDL-Oxidation

Hertog et al. (5, 18, 19) konnten einen negativen Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Catechinen und coronaren Herzerkrankungen feststellen. Die Hauptnahrungsquellen für Catechine sind in Europa schwarzer Tee, Äpfel und Zwiebeln. Neben diesem Ergebnis fand man bei der Auswertung der Zutphen Studie in den Niederlanden eine negative Korrelation zwischen der Sterberate auf Grund coronarer Herzerkrankungen (5, 18) und der Schlaganfallinzidenz (19) mit der Catechinaufnahme. Ähnliche Ergebnisse zeigt die Boston Area Health Study. Männer und Frauen, die ein Jahr lang ein oder mehr Tassen Tee tranken, hatten ein 44 % geringeres Risiko, einen myokardialen Infarkt zu erleiden, als die, die keinen Tee tranken (20). Die Hauptursache von kardiovaskulären Erkrankungen ist die LDL-Oxidation, die einen wichtigen Schritt bei der Bildung von atherosklerotischen Plaques darstellt (21-23). Unter anderem wird oxidiertes LDL von Makrophagen durch Endozytose aufgenommen. Es aktiviert proinflammatorische Gene und induziert die Apoptose. Es gibt eine Vielzahl von Studien, die den positiven Effekt von Flavonoiden auf die LDL-Oxidation belegen. Einige dieser sekundären Pflanzeninhaltsstoffe wirken schon in geringen Konzentrationen (24, 25) ($< 1\mu\text{M}$). Sie stammen aus den unterschiedlichsten Nahrungsquellen wie Rotwein (26), Fruchtsäften (27), Schokolade (28) und schwarzem sowie grünem Tee (25) (vgl. Tab. 1). Sie wirken möglicherweise als Antioxidantien und verhindern die Umwandlung von Lipidperoxyl oder -alkoxyl-Radikalen in Lipidhydroxyde oder -hydroperoxyde.

Die widersprüchlichen Ergebnisse von in vitro und ex vivo zu in vivo Studien sind eventuell auf die geringen Konzentrationen von Flavonoiden in LDL zurückzuführen, die man bei in vivo Studien erreichen kann. Allerdings zeigen einige Studien, dass durch Akkumulation der Teecatechine ähnlich hohe Werte gefunden werden können, wie dies bei ex vivo und in vitro Studien der Fall ist. Van het Hof et al. (29) zeigen einen Anstieg der Plasma-Catechinlevel bis zu $1\mu\text{mol/l}$ und in der LDL-Fraktion bis zu $0,077\mu\text{M}$, bei einer kontinuierlichen Aufnahme von Tee über den Tag verteilt (eine Tasse alle zwei Stunden, acht Tassen/d).

$0,08-1,25\mu\text{mol/l}$ an (-)-Epicatechin-Konzentrationen reichen aus, um die Bildung von konjugierten Dienen zu unterbinden (30) und erhöhen die LDL - lag - Zeit (31).

Zusammenfassend sei erwähnt, dass mit Einzeldosen (10-100 mg) eines Flavonoids Maximalkonzentrationen von 1 µmol/l im Plasma erreicht werden können (32). Um die Plasmakonzentration noch weiter zu erhöhen, ist es notwendig, flavonoidhaltige Nahrungsmittel kontinuierlich über einen längeren Zeitraum aufzunehmen (29, 33).

Lebensmittel	Catechingehalt [mg/kg] Frischgewicht		
	(+)-Catechin	(-)-Epicatechin	Gesamtcatechine
Äpfel mit Schale	4,0-15,6	67,1-103,2	115,4
Äpfel ohne Schale	2,8-16,5	50,7-86,1	51,2-95,6
Aprikosen	49,5	60,6	110,1
Rote Trauben	89,4	86,4	203,9
Pflaumen	33,5	28,4	61,9
Dunkle Schokolade	107,5-132,4	327,4-502,5	610
Rotwein*	1,5-53,4	0,5-42,1	2,0-95,5
Schwarzer Tee*	3,5-120	9-79	57-418,4

Angaben in [mg/l]
Tabelle 1 (34,35)

Schlussbetrachtung

Es gibt viele epidemiologische Hinweise auf die protektive Wirkung von Catechinen. Leider gibt es bisher nur eine geringe Anzahl an Studien, die das auch in vivo belegen. Gewiss ist jedoch, dass eine „bunte“ Mahlzeit, die vor allem aus rot und gelb gefärbten pflanzlichen Lebensmitteln besteht, reich an Flavonoiden ist und der Prävention einer Vielzahl von Krankheiten dienen kann. Ebenso stellen bestimmte Frucht- und Gemüsesäfte und vor allem grüner sowie schwarzer Tee eine gute Quelle für Catechine dar.

Literaturhinweise

1. Yokozawa, T., Dong, E., Nakagawa, T., Kashiwagi, H., Nakagawa, H., Takeuchi, S., Chung, H.Y. 1998. In Vitro and in vivo Studies on the Radical-Scavenging Activity of Tea. *J. Agric. Food Chem.* 46:2143-2150.
2. Gutteridge, J.M., and Halliwell, B. 2000. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci* 899:136-147.
3. Halliwell, B., and Gutteridge, J.M. 1990. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol* 186:1-85.
4. Sanz, M.J., Ferrandiz, M.L., Cejudo, M., Terencio, M.C., Gil, B., Bustos, G., Ubeda, A., Gunasegaran, R., and Alcaraz, M.J. 1994. Influence of a series of natural flavonoids on free radical generating systems and oxidative stress. *Xenobiotica* 24:689-699.
5. Hertog, M.G., Feskens, E.J., and Kromhout, D. 1997. Antioxidant flavonols and coronary heart disease risk. *Lancet* 349:699.
6. Rimm, E.B., Katan, M.B., Ascherio, A., Stampfer, M.J., and 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.
7. Hollman, P.C., Hertog, M.G., and Katan, M.B. 1996. Role of dietary flavonoids in protection against cancer and coronary heart disease. *Biochem Soc Trans* 24:785-789.
8. Stensvold, I., Tverdal, A., Solvoll, K., and Foss, O.P. 1992. Tea consumption. relationship to cholesterol, blood pressure, and coronary and total mortality. *Prev Med* 21:546-553.
9. Brown, C.A., Bolton-Smith, C., Woodward, M., and Tunstall-Pedoe, H. 1993. Coffee and tea consumption and the prevalence of coronary heart disease in men and women: results from the Scottish Heart Health Study. *J Epidemiol Community Health* 47:171-175.
10. Benzie, I.F., Szeto, Y.T., Strain, J.J., and Tomlinson, B. 1999. Consumption of green tea causes rapid increase in plasma antioxidant power in humans. *Nutr Cancer* 34:83-87.
11. Leenen, R., Roodenburg, A.J., Tijburg, L.B., and Wiseman, S.A. 2000. A single dose of tea with or without milk increases plasma antioxidant activity in humans. *Eur J Clin Nutr* 54:87-92.
12. Langley-Evans, S.C. 2000. Consumption of black tea elicits an increase in plasma antioxidant potential in humans. *Int J Food Sci Nutr* 51:309-315.



13. Sung, H., Nah, J., Chun, S., Park, H., Yang, S.E., and Min, W.K. 2000. In vivo antioxidant effect of green tea. *Eur J Clin Nutr* 54:527-529.
14. Pietta, P., Simonetti, P., Gardana, C., Brusamolino, A., Morazzoni, P., and Bombardelli, E. 1998. Relationship between rate and extent of catechin absorption and plasma antioxidant status. *Biochem Mol Biol Int* 46:895-903.
15. Pietta, P.G., Simonetti, P., Gardana, C., Brusamolino, A., Morazzoni, P., and Bombardelli, E. 1998. Catechin metabolites after intake of green tea infusions. *Biofactors* 8:111-118.
16. Klaunig, J.E., Xu, Y., Han, C., Kamendulis, L.M., Chen, J., Heiser, C., Gordon, M.S., and Mohler, E.R., 3rd. 1999. The effect of tea consumption on oxidative stress in smokers and nonsmokers. *Proc Soc Exp Biol Med* 220:249-254.
17. Lean, M.E., Noroozi, M., Kelly, I., Burns, J., Talwar, D., Sattar, N., and Crozier, A. 1999. Dietary flavonols protect diabetic human lymphocytes against oxidative damage to DNA. *Diabetes* 48:176-181.
18. Hertog, M.G., Feskens, E.J., Hollman, P.C., Katan, M.B., and Kromhout, D. 1993. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet* 342:1007-1011.
19. Hertog, M.G., Sweetnam, P.M., Fehily, A.M., Elwood, P.C., and Kromhout, D. 1997. Antioxidant flavonols and ischemic heart disease in a Welsh population of men: the Caerphilly Study. *Am J Clin Nutr* 65:1489-1494.
20. Sesso, H.D., Gaziano, J.M., Buring, J.E., and Hennekens, C.H. 1999. Coffee and tea intake and the risk of myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 149:162-167.
21. Haberland, M.E., Fong, D., and Cheng, L. 1990. Malondialdehyde, modified lipoproteins, and atherosclerosis. *Eur Heart J* 11 Suppl E:100-104.
22. Haberland, M.E., Fong, D., and Cheng, L. 1988. Malondialdehyde-altered protein occurs in atheroma of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Science* 241:215-218.
23. Stanton, L.W., White, R.T., Bryant, C.M., Protter, A.A., and Endemann, G. 1992. A macrophage Fc receptor for IgG is also a receptor for oxidized low density lipoprotein. *J Biol Chem* 267:22446-22451.
24. de Whalley, C.V., Rankin, S.M., Houlst, J.R., Jessup, W., and Leake, D.S. 1990. Flavonoids inhibit the oxidative modification of low density lipoproteins by macrophages. *Biochem Pharmacol* 39:1743-1750.
25. Miura, S., Watanabe, J., Tomita, T., Sano, M., and Tomita, I. 1994. The inhibitory effects of tea polyphenols (flavan-3-ol derivatives) on Cu²⁺ mediated oxidative modification of low density lipoprotein. *Biol Pharm Bull* 17:1567-1572.



26. Frankel, E.N., Kanner, J., German, J.B., Parks, E., and Kinsella, J.E. 1993. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet* 341:454-457.
27. Frankel, E.N., Bosanek, C.A., Meyer A.S., Silliman K. and Kirks, L.L. 1998. Commercial Grape Juices Inhibit the In Vitro Oxidation of Human Low-density Lipoproteins. *J. Agr. Food Chem.* 46:834-838.
28. Osakabe, N., Baba, S., Yasuda, A., Iwamoto, T., Kamiyama, M., Takizawa, T., Itakura, H., and Kondo, K. 2001. Daily cocoa intake reduces the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation as demonstrated in healthy human volunteers. *Free Radic Res* 34:93-99.
29. van het Hof, K.H., Wiseman, S.A., Yang, C.S., and Tijburg, L.B. 1999. Plasma and lipoprotein levels of tea catechins following repeated tea consumption. *Proc Soc Exp Biol Med* 220:203-209.
30. Pearson, D.A., Frankel, E.N., Aeschbach, R. and German, J.B. 1998. Inhibition of Endothelial Cell Mediated Lowdensity Lipoprotein Oxidation by Green Tea Extracts. *J. Agr. Food Chem.* 46:1445-1449.
31. Luo, M., Kannar, K., Wahlqvist, M.L., and O'Brien, R.C. 1997. Inhibition of LDL oxidation by green tea extract. *Lancet* 349:360-361.
32. Scalbert, A., and Williamson, G. 2000. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutr* 130:2073S-2085S.
33. Li, C., Lee, M.J., Sheng, S., Meng, X., Prabhu, S., Winnik, B., Huang, B., Chung, J.Y., Yan, S., Ho, C.T., et al. 2000. Structural identification of two metabolites of catechins and their kinetics in human urine and blood after tea ingestion. *Chem Res Toxicol* 13:177-184.
34. Arts, I.C., van De Putte, B., and Hollman, P.C. 2000. Catechin contents of foods commonly consumed in The Netherlands. 2. Tea, wine, fruit juices, and chocolate milk. *J Agric Food Chem* 48:1752-1757.
35. Arts, I.C., van de Putte, B., and Hollman, P.C. 2000. Catechin contents of foods commonly consumed in The Netherlands. 1. Fruits, vegetables, staple foods, and processed foods. *J Agric Food Chem* 48:1746-1751.
36. Rietveld, A., 2002. Dietary phytochemicals and human health. Salamanca April 18-20 2002.
37. Khokhar, S., and Magnusdottir, S.G. 2002. Total phenol, catechin, and caffeine contents of teas commonly consumed in the United kingdom. *J Agric Food Chem* 50:565-570.