

- 13) Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Notifizierungen neuartiger Lebensmittel gemäß Artikel 5 der Verordnung (EG) Nr. 258/97, (Stand 3.8.2009).
- 14) Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Anträge auf Zulassung neuartiger Lebensmittel gemäß Artikel 4 der Verordnung (EG) Nr. 258/97, Stand 3.8.2009.
- 15) Scientific Committee on Food (SCF), Opinion on a request for the safety assessment of the use of phytoesterols in yellow fat spreads. Opinion adopted by the Scientific Committee on Food on 6 April 2000.
- 16) Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies, The EFSA Journal 2009, 1175, 1.
- 17) Scientific Committee on Food (SCF), Opinion of the Scientific Committee on Food on Applications for Approval of a Variety of Plant Sterol-Enriched Foods. Opinion adopted by the Scientific Committee on Food on 5 March 2003.
- 18) Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, The EFSA Journal 2008, 825, 1–13.
- 19) Applications under Regulation (EC) N° 258/97 of the European Parliament and of the Council.
- 20) A. Mortensen, S. E. Kulling, H. Schwartz et al., Mol. Nutr. Food Res. 2009, 53 Suppl 2, 266.
- 21) K. J. Lund, Med. Clin. North Am. 2008, 92(5), 1253.
- 22) M. Messina, A. H. Wu, Am. J. Clin. Nutr., 2009, 89(5), 1673.
- 23) W. G. Helferich, J. E. Andrade, M. S. Hoagland, Inflammopharmacology 2008, 16(5), 219.
- 24) BfR, Aktualisierte Stellungnahme Nr. 039/2007 des BfR vom 3. April 2007 (29. Oktober 2007).
- 25) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), EFSA Journal 2009, 7(9), 1270.
- 26) Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, The EFSA Journal 2009, 1100, 1.
- 27) Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies, The EFSA Journal, 2008, 785, 1.
- 28) Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, The EFSA Journal 2009, 940, 1.
- 29) BfR Wissenschaft, Lebensmittel mit Pflanzensterinzusatz in der Wahrnehmung der Verbraucher, Hrsg.: B. Niemann, C. Sommerfeld, A. Hembeck, C. Bergmann, BfR Hausdruckerei Dahlem, Berlin, 2007.
- 30) Lebensmittel, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch (Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch – LFGB), vom 24.7.2009 (BGBl. I S 2205). Zuletzt geändert durch Art. 1 Erste ÄndVO vom 3.8.2009 (BGBl. I S. 2630).
- 31) Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) vom 12. Dezember 2005, BGBl. I S. 3394.

## Polyphenole

◆ Epidemiologische Studien und Tierversuche haben gezeigt, dass MikrokompONENTEN in Lebensmitteln, speziell in Obst und Gemüse, degenerativen Erkrankungen vorbeugen können. Für diese ernährungsphysiologisch günstigen Effekte sind nach heutigem Kenntnisstand neben Ballaststoffen sekundäre Pflanzenstoffe verantwortlich. Dies sind Stoffwechselprodukte, die durch Nebenwege des allgemeinen Stoffwechsels der Pflanzen entstehen. Es handelt sich dabei um eine heterogene Gruppe von Verbindungen, die als komplex zusammengesetzte Stoffgemische der Pflanze vor allem als Abwehr-, Farb- oder Aromastoffe dienen.

Zu den prominentesten Stoffgruppen bei den sekundären Pflanzenstoffen zählen Isoprenoide und Polyphenole. In Früchten sind neben den Aromastoffen phenolische Verbindungen von besonderem wissenschaftlichem Interesse.<sup>1)</sup> In den vergangenen Jahren sind speziell die Polyphenole auf präventive Eigenschaften hin untersucht worden. Vor allem in vitro beobachtete Effekte wie Induktion zahlreicher Enzyme und zellulärer Signaltransduktions-

kaskaden wurden mit antioxidativen, entzündungshemmenden und antidiabetischen Wirkungen in Verbindung gebracht.<sup>2)</sup>

### Analytik

◆ In den vergangenen 10 bis 20 Jahren und wurden über 900 neue Polyphenole in pflanzlichen Lebensmitteln identifiziert.

Unterteilt werden die Polyphenole in phenolische Säuren und Flavonoide (Abbildung 1). Flavonoide liegen in Pflanzen meist glycosidisch gebunden vor. Je nach Obst- und Gemüsesorte unterscheiden sich die Polyphenolzusammensetzungen und -konzentrationen signifikant. Beispielsweise dominiert das Flavonol Quercetin in Zwiebeln; in Trauben oder Heidelbeeren dagegen überwiegen die Anthocyane. Das Polyphenolspektrum von Äpfeln (*Malus domestica*) und Apfelprodukten wird neben Dihydrochalkonen, Flavonolen und Flavan-3-olen von Phenolcarbonsäuren gekennzeichnet.<sup>3)</sup>

Um monomere Polyphenole zu quantifizieren, stehen Techniken wie die Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) mit Diodenarraydetektor (DAD) oder für komplexere Fragen die Stabilisotopenverdün-

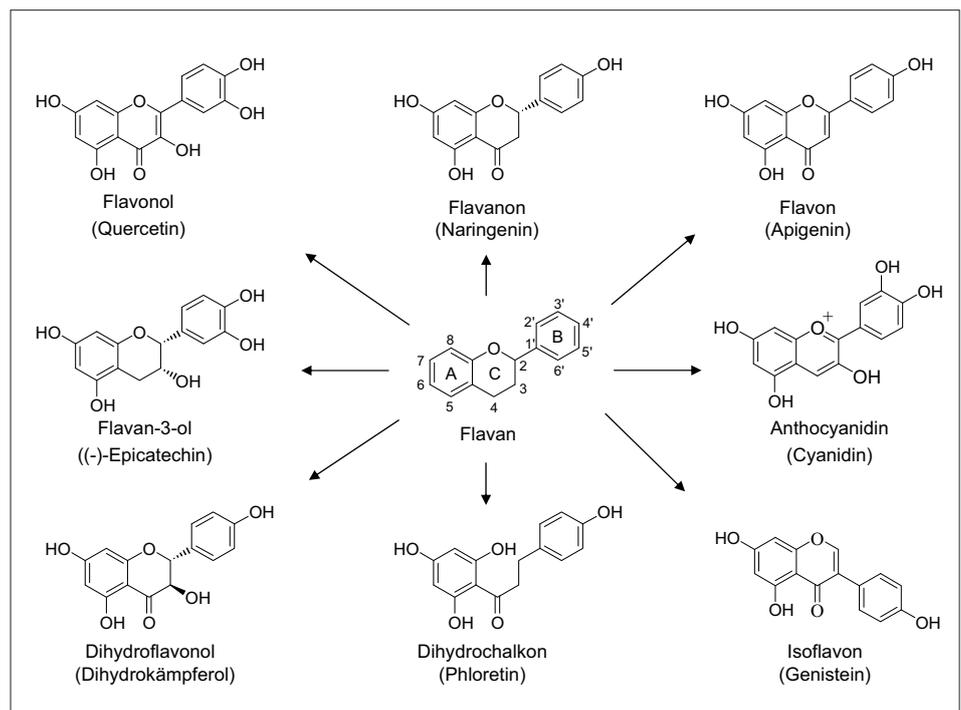


Abb. 1. Flavonoidklassen, die in Obst und Gemüse am häufigsten vorkommen, mit ausgewählten Beispielen.

nungsanalytik (SIDA) zur Verfügung.<sup>4)</sup> Die Struktur wird für alle Verbindungsklassen mit Massenspektrometrie (HPLC-MS/MS) oder Kernresonanzspektroskopie (NMR) abgesichert.

In letzter Zeit mehrten sich Hinweise, dass für die biologischen Effekte der Polyphenole nicht nur monomere, sondern auch polymere Verbindungen verantwortlich sind. Dies erforderte weitere analytische Verfahren.

Um Flavan-3-ol-Oligomere, die Procyanidine, zu bestimmen, haben sich Thiolyse und Phloroglucinolyse mit anschließender HPLC-Fluoreszenzdetektion (FD) etabliert.<sup>5,6)</sup> Mit diesen Techniken ließ sich die Polyphenolzusammensetzung des Apfels nahezu vollständig aufklären (Abbildung 2). Es zeigte sich, dass Mostapfelsorten wesentlich höhere Polyphenolgehalte (monomere und oligomere Polyphenole) aufweisen als Tafeläpfel. Dies bestätigte eine Untersuchung definierter Säfte aus Most- und Tafelapfelsorten sowie kommerziell erhältlicher trüber und klarer Apfelsäfte.<sup>3)</sup>

Polyphenole liegen an den Trubstoffen (trubassoziiert) des Apfels

vor, technische Klärungsverfahren können diese teilweise entfernen.<sup>5)</sup> Standort oder Produktionsweise (biologisch oder konventionell) beeinflussen den Polyphenolgehalt eher weniger.<sup>7)</sup> Allerdings ändern sich die Gehalte einzelner Subklassen während der Fruchtreife. Der Erntezeitpunkt scheint also ebenfalls eine Rolle zu spielen.<sup>8)</sup>

Derzeit beschäftigen sich weitere Gruppen mit Verfahren, Polyphenolgehalte zu erhöhen, beispielsweise mit der Hochspannungsimpulsbehandlung.<sup>9)</sup>

Aktuelle Arbeiten beschäftigen sich mit Veränderungen der Polyphenolzusammensetzungen bei der thermischen Verarbeitung von pflanzlichen Produkten. So sanken die Quercetingehalte unter den gewählten Erhitzungsbedingungen.<sup>10,11)</sup> Mit der Zusammensetzung ändern sich entsprechend die Bioverfügbarkeit und Bioaktivität.

### Bioverfügbarkeit

◆ In den vergangenen Jahren lieferten systematische Untersuchungen von Pflanzenteilen, Pflanzenextrakten, Einzelstoffen und deren Mi-

schungen zahlreiche Daten zu Wirkungen und Wirkprofilen. Im Organismus ruft ein komplexes Zusammenspiel unterschiedlicher Mechanismen die Wirkungen hervor. So reicht es zur Charakterisierung der antioxidativen Wirksamkeit eines Lebensmittels im menschlichen Körper nicht aus, seine antioxidative Kapazität zu bestimmen. Denn neben solchen primären Wirkungen sind sekundäre Effekte wie die Modulierung zellulärer Signalkaskaden und Einflüsse auf Enzymsysteme von wesentlicher Bedeutung.<sup>12)</sup> Dies bedeutet einen Paradigmenwechsel in der Polyphenolforschung.

Während in der Vergangenheit allein die Zusammensetzung der Lebensmittel eine Rolle gespielt hat, ist heute die Frage nach der Bioverfügbarkeit von Lebensmittelbestandteilen aktuell. Nicht nur die Konzentrationen im Organismus geben Aufschluss über zu erwartende Effekte, sondern auch die Art der gebildeten Metabolite. So zeigen die Phase-II-Konjugate der Flavonoide, die Glucuronide und Sulfate, in vitro zum Teil verminderte biologische Aktivitäten.

Um Polyphenole in humanen Kompartimenten zu identifizieren

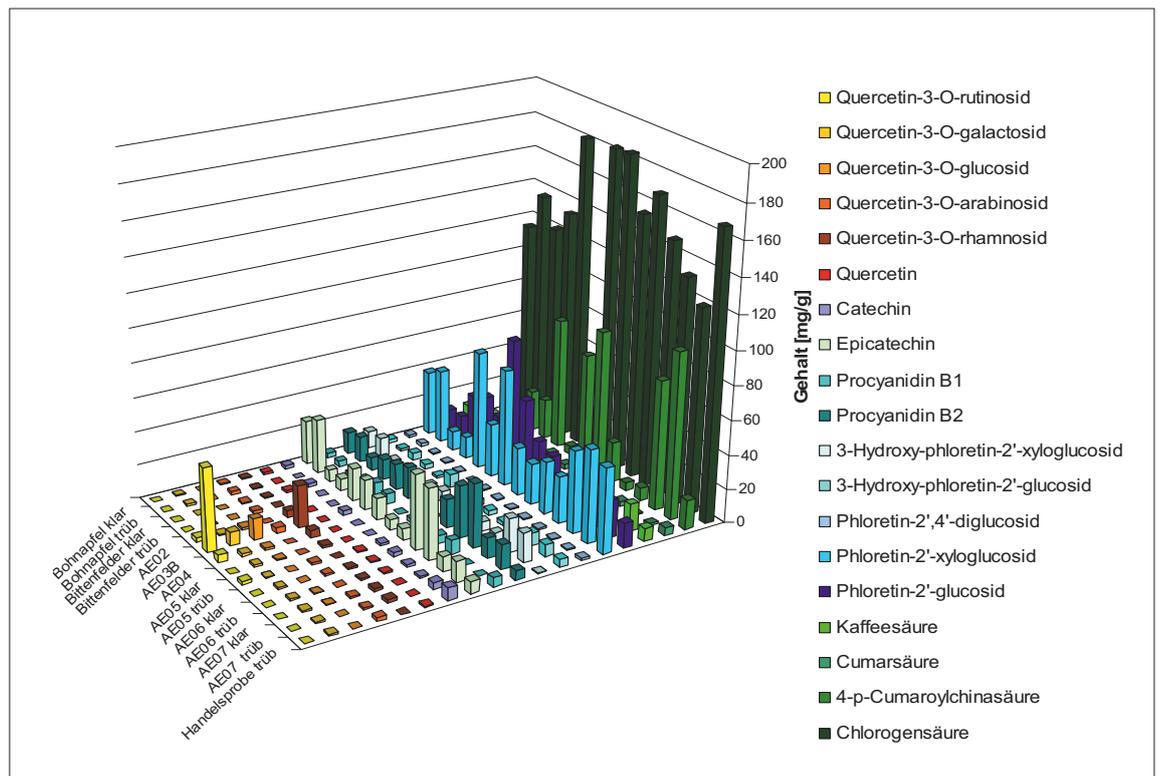


Abb. 2. Polyphenolgehalte von Extrakten aus ausgewählten Apfelsäften.<sup>5)</sup>

und zu quantifizieren, dienen analytische Techniken wie HPLC-DAD/FD, HPLC-MS/MS und Gaschromatographie (GC)-MS. Diese ermöglichen es, Ganzkörperverteilungen biologisch aktiver Komponenten im Mensch und im Versuchstier zu bestimmen. Im Fokus stehen neben Plasmakonzentration die im Urin ausgeschiedenen Metabolite.

Ein Augenmerk lag bisher auf der Rolle des Darms bei der Entstehung von Metaboliten, die anschließend resorbiert werden und dann im Körper zirkulieren. Die Mikroflora des Dünndarms ist in der Lage, glykosidisch gebundene Flavonoide abhängig vom konjugierten Zuckerrest freizusetzen.<sup>13)</sup> So hängt die Freisetzung glycosylierter Flavonoide maßgeblich von der Mikroflora des Dünndarms ab und nicht, wie ursprünglich vermutet, ausschließlich von den Enzymen der Dünndarmmukosa und Resorptionsprozessen. Zudem hängt die Hydrolysegeschwindigkeit vom Aglykon, aber auch vom konjugierten Zucker ab (Glucose > Galactose > Xylose > Arabinose > Rhamnose).<sup>13)</sup>

Beim anschließenden Abbau der freigesetzten Aglyka spielt die Mikroflora des Dickdarms eine Rolle. Diese spaltet phenolische Nahrungsbestandteile rasch und ermöglicht dadurch eine Resorption der Abbauprodukte.<sup>14-16)</sup>

### Humane Interventionsstudien

◆ Nach jüngsten humanen Interventionsstudien erreichen bis zu 30 Prozent der mit naturtrübem Apfelsaft aufgenommenen Polyphenole den Dickdarm. Speziell phenolische Bestandteile des Apfeltrubs, die Procyanidine, gelangen fast vollständig in den Dickdarm. Gleichzeitig wurden zahlreiche Metabolite identifiziert, die zum Teil noch nicht beschrieben waren.

Beim Verzehr der anthocyanreichen Heidelbeeren erreichen bis zu 80 Prozent der verzehrten Verbindungen den Dickdarm.<sup>17)</sup> Damit konnte für eine komplexe Lebensmittelmatrix gezeigt werden, dass nach Verzehr polyphenolreicher Le-

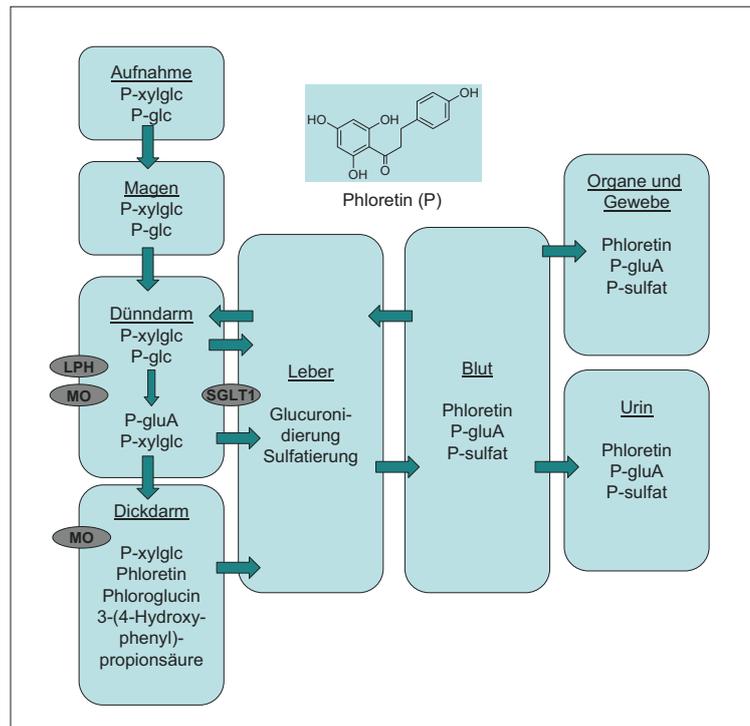


Abb. 3. Metabolismus von Dihydrochalkonen im Menschen.<sup>19,21)</sup> SGLT1: Natrium-abhängiger Glucosetransporter 1; MO: Mikroflora; LPH: Lactase-Phloridzin-Hydrolase; P: Phloretin; P-xyglu: Phloretin-2'-O-xyloglucosid; P-glu: Phloretin-2'-O-glucosid; PgluA: Phloretin-glucuronide; P-sulfat: Phloretin-sulfate.

bensmittel diese Verbindungen den Dickdarm erreichen und dort wirken.<sup>18-21)</sup> Zusätzlich gab es wichtige Erkenntnisse über Metabolismus, potenzielle Zielgewebe im Gastrointestinaltrakt und biologische Wirksamkeit der Umwandlungsprodukte.

Mit der Nahrung aufgenommene Polyphenole unterliegen zahlreichen Konjugations- und Abbaureaktionen. Ein Beispiel sind die Dihydrochalkonglycoside aus Apfelsaft. Sie werden im Dünndarm teilweise deglycosyliert und konjugiert (Abbildung 3). Das Aglykon Phloretin wird teils resorbiert, teils im Dickdarm zu Phloroglucin und 3-(4-Hydroxyphenyl)propionsäure abgebaut. In Blut und Urin finden sich Phloretin sowie Sulfat- und Glucuronid-Metabolite.<sup>22)</sup>

### Intestinale Resorption und biologische Effekte im Darm erfassen

◆ Mit der Ussing-Kammer (Abbildung 4) kann die Resorption von Nahrungsinhaltsstoffen im Verdauungstrakt simuliert werden. Damit lassen sich neben Darmgewebepro-

ben (menschliches Gewebe oder Schweinedarm) Zellmonolayer dazu nutzen, Resorptionsvorgänge und Transport von Stoffen durch die Dünndarmschleimhaut zu erfassen.

Die Technik der Ussing-Kammer ermöglicht es, die Verbindungen sowohl auf der luminalen (Darm-) als auch auf der basolateralen (Blut-)Seite zeitabhängig zu quantifizieren. Die Versuchsanordnung liefert zudem Informationen über die Elektrolytsekretion, die Integrität der Darmschleimhaut, Einflüsse auf Proteinsekretion oder Transkription von Genen.

Struktur-Aktivitäts-geleitete systematische Untersuchungen an Darmkrebszellen mit der Ussing-Kammer haben gezeigt, dass die Polyphenole des Apfels mit Decansäure geschädigte Zellmonolayer positiv beeinflussen können; sie stellen die Integrität des Monolayers wieder her und erhöhen die Transkription von parazellulär assoziierten tight-junction-Proteinen (Proteine im Zellzwischenraum).<sup>23)</sup> Demnach wirken Polyphenole aus Äpfeln und Apfelsäften im Dickdarm präventiv. →

### Biologische Wirkung von Polyphenolen

◆ Polyphenole aus pflanzlichen Lebensmitteln sind neben einigen durch die Maillardreaktion gebildeten Erhitzungsprodukten potenziell antioxidative, antigenotoxische und entzündungshemmende Wirkkomponenten. Polyphenole und polyphenolreiche Lebensmittel können oxidativen Stress beeinflussen.

Oxidativer Stress, ein Ungleichgewicht zwischen oxidativen und antioxidativen Prozessen, spielt eine bedeutende Rolle bei Erkrankungen wie Arteriosklerose, Diabetes, Parkinson und Krebs. Eine Ernährung reich an bioaktiven, antioxidativen Inhaltsstoffen ist daher ein Ansatz, diesen Krankheiten vorzubeugen.

Aktuelle Forschung beschäftigt sich damit, wie reaktive Sauerstoffspezies (ROS) zu reduzieren sind, wie sich oxidative DNA-, Lipid- und Protein-Schäden verringern lassen und wie antioxidativ wirksame Ver-

bindungen Enzyme auf Expressions- (Real-Time-PCR) und Proteinebene (Western Blot oder Proteomarray) beeinflussen.<sup>24,25)</sup>

Oxidative DNA-Schäden erfasst ein Comet-Assay. Die Modulation oxidativer Schädigung und Zellantwort in Kolonzellen durch Apfelinhaltsstoffe und -extrakte sowie deren intestinale Abbauprodukte wurden daraufhin untersucht, ob sie präventiv wirken. Apfelsaftextrakte und deren phenolische Inhaltsstoffe haben ein hohes Potenzial, oxidative Zellschäden zu mindern.<sup>26–28)</sup> Intestinale Abbauprodukte waren ebenfalls präventiv wirksam, jedoch in geringerem Ausmaß als die Ausgangsverbindungen.<sup>29,30)</sup> In weiteren Studien modulierten phenolische Inhaltsstoffe von Äpfeln in humanen Kolonepithelzellen Biomarker des oxidativen Stresses sowie Detoxifizierungsenzyme wie Glutathione-S-transferasen, Hemoxygenase und N-Chinonoxidoreduktase.<sup>31)</sup> Die Regulation dieser Detoxifizierungsenzyme läuft über den Nrf-2-Signalweg und lässt sich durch Charakterisierung der Genexpression und Proteinkonzentration erfassen.

Quercetin und Phloretin sowie die Phenolcarbonsäuren Chlorogen- und Kaffeesäure verändern das Transkriptionsmuster glutathionbezogener Gene charakteristisch, wie quantitative Real-Time-PCR zeigt. Besonders ausgeprägt war die erhöhte Expression der  $\gamma$ -Glutamylcystein-Ligase ( $\gamma$ -GCL). Demnach sind die Mechanismen der Zellantwort wesentlich an der antioxi-

dativen Wirksamkeit polyphenolischer Apfelinhaltsstoffe beteiligt.<sup>32)</sup> Zusätzlich weisen Studien auf positive Wirkungen von Apfelpolyphenolen auf Entzündungsmediatoren hin. Dihydrochalkone und Procyanidine ( $B_1$  und  $B_2$ ) können in zytokinstimulierten Darmzellen die Entzündungsmarker TNF $\alpha$ , IL-8 und CXCL10 auf Expressions- und Proteinebene signifikant reduzieren.<sup>33)</sup>

### Biologische Wirksamkeit polyphenolhaltiger Lebensmittel

◆ Basierend auf etablierten Biomarkern wurden humane Interventionsstudien durchgeführt.

Probanden einer Studie tranken über mehrere Wochen roten Mehrfruchtsaft. Während dieser Zeit nahmen bei ihnen oxidative DNA-Schäden ab und Glutathion (GSH) zu.<sup>24)</sup>

In einer weiteren Studie nahmen 21 Hämodialysepatienten, die generell einen erhöhten oxidativen Stress aufweisen, über vier Wochen einen flavonoidreichen Mischfruchtsaft zu sich. Während dieser Zeit reduzierten sich bei ihnen die Parameter des oxidativen Stresses: DNA-Schäden, Protein- und Lipidoxidation und der DNA-Bindungsaktivität des Transkriptionsfaktors NF $\kappa$ B in Blut und im Plasma nahmen ab. Zusätzlich war der Gehalt des zellulären Antioxidans Glutathion erhöht.<sup>32)</sup> Diese Ergebnisse zeigen die hohe antioxidative Wirksamkeit der polyphenolischen Saftinhaltsstoffe. Es bietet

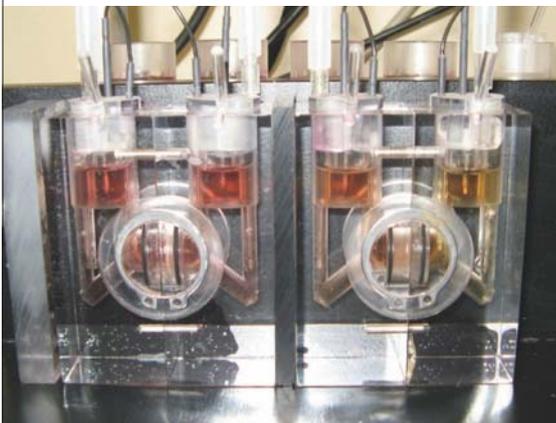
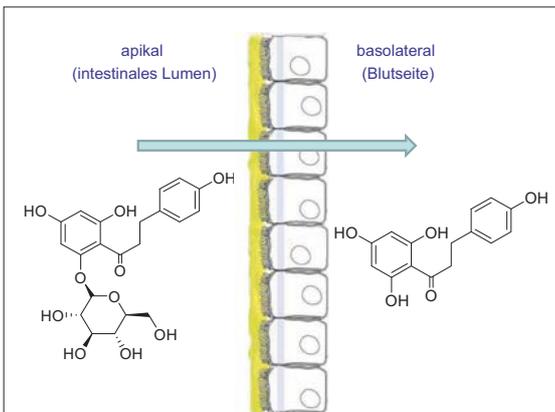


Abb. 4. Ussing-Kammer (im Beispiel oben Phloridzin, das auf der simulierten Darmseite links vom Zellmonolayer verbleibt, und dessen Aglykon Phloretin, das zu 3% auf die Blutseite transportiert wird).

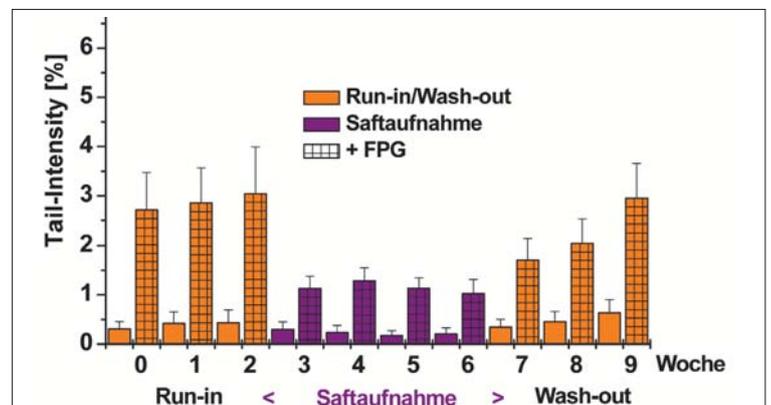


Abb. 5. Interventionsstudie mit anthocyanreichem Mehrfruchtsaft an 18 Probanden: Reduktion oxidativer DNA-Schäden (Comet-Assay) durch Fruchtsaftverzehr im Vergleich zu polyphenolarmem Kontrollsaft. (FPG: Formamidopyrimidin-DNA-glycosylase; während Run-in und Wash-out nahmen die Probanden keinen Saft zu sich).

sich so eine vielversprechende Perspektive, Schäden durch Hämolyse vorzubeugen. Ebenso untermauern diese Befunde generell die Prävention oxidativer Schäden durch eine flavonoidreiche Ernährung.

### Struktur-Aktivitäts-geleitete Fraktionierungen

◆ Antioxidative Effekte in humanen Interventionsstudien erlauben nur teilweise Rückschlüsse auf die aktiven Wirkkomponenten oder Substanzklassen. Um diese zu identifizieren, dient die Struktur-Aktivitäts-geleitete Fraktionierung. Damit lassen sich über analytische Trennverfahren, kombiniert mit biologischen Assays, die potenziell aktiven Wirkkomponenten erkennen. Dieser Ansatz ist vor allem im Hinblick auf die Diskussion um Health Claims [siehe S. 339] von Relevanz, da nicht ausschließlich die Wirkung der Produkte belegt, sondern auch die aktiven Wirkstoffgruppen charakterisiert werden müssen.

Erst kürzlich wurden mit Struktur-Aktivitäts-geleiteter Fraktionierung eines Apfelextraktes die darin enthaltenen präventiv wirksamen Stoffgruppen identifiziert. Es zeigte sich, dass die Gruppe der Procyanidine wesentlich zur Erhöhung der antioxidativen Kapazität, (NADPH)-Chinonreduktaseinduktion, Aromataseinhibition und Inhibition des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) durch Apfelextrakte beiträgt. Mit steigendem Polymerisationsgrad nahmen die präventiven Wirkungen zu.<sup>33,34)</sup>

### Fazit

◆ In den vergangenen Jahren wurden in pflanzlichen Lebensmitteln immer neue sekundäre Pflanzenstoffe identifiziert. Mittlerweile stehen analytische Techniken zur Verfügung, um die Polyphenolgehalte von Lebensmitteln zu bestimmen. In den letzten Jahren gelang es durch In-vitro- und In-vivo-Studien die Wirksamkeit dieser Substanzklasse und deren Metabolite zu charakterisieren. Dabei sind nicht nur die an-

tioxidative Kapazität sondern auch Wirkungen auf die Modulation von detoxifizierenden Enzymen und der Einfluss auf Expression redoxsensitiver Gene in den Fokus gerückt.

Um die biologischen (präventiven) Effekte von Obst und Gemüse mit einzelnen (phenolischen) Inhaltsstoffen zu korrelieren, eignet sich die Methode der Struktur-Aktivitäts-geleiteten Identifizierung von Wirkkomponenten. Im Hinblick auf die derzeitigen Health-Claim-Diskussionen ist dies ein wichtiger Baustein zum Verständnis von biologischen – und damit präventiven – Wirkungen der sekundären Pflanzeninhaltsstoffe.

**Elke Richling**, Jahrgang 1967, ist seit Juli 2009 Professorin für Lebensmittelchemie und Molekulare Ernährungsforschung an der TU Kaiserslautern. Sie studierte Lebensmittelchemie an der Universität Würzburg. Ab 2006 leitete sie als Juniorprofessorin eine Nachwuchsgruppe an der TU Kaiserslautern. 2009 habilitierte sie sich in Lebensmittelchemie an der Universität Würzburg. Ihr Forschungsgebiet umfasst Studien zu Wirkmechanismen, Metabolismus und Vorkommen von Nahrungsbestandteilen – Schwerpunkt Polyphenole.



### Literatur

- 1) A. Scalbert, G. Williamson, *J. Nutr.* 2000, 130, 2073S–2085S.
- 2) A. Gescher, C. Gerhauser, *Planta Med.* 2008, 74, 1523.
- 3) K. Kahle, M. Kraus, E. Richling, *Mol. Nutr. Food Res.* 2005, 49, 797–806.
- 4) T. Erk, H. Bergmann, E. Richling, *J. AOAC Int.* 2009, 92, 730–733.
- 5) W. Huemmer, H. Dietrich, F. Will, P. Schreier, E. Richling, *Biotechnol. J.* 2008, 3, 1–10.
- 6) W. Huemmer, P. Schreier, *Mol. Nutr. Food Res.* 2008, 52, 1381–1398.
- 7) B. A. Stracke, C. E. Rüfer, F. P. Weibel, A. Bub, B. Watzl, *J. Agric. Food Chem.* 2009, 57, 4598.
- 8) A. Rodarte, I. Eichholz, S. Rohn, W. Lothar, L. W. Kroh, S. Huyskens-Keil, *Food Chem.* 2008, 109, 564–572.
- 9) D. Knorr, K.-H. Engel, R. Vogel, B. Kuchte-Clemens, G. Eisenbrand, *Mol. Nutr. Food Res.* 2008, 52, 1529–1542.
- 10) N. Buchner, A. Krumborn, S. Rohn, L. Kroh, *Rapid Comm. Mass Spec.* 2006, 20, 3229–3235.
- 11) S. Rohn, N. Buchner, G. Driemel, M. Rauser, L. W. Kroh, *J. Agric. Food Chem.* 2007, 55, 1568–1573.
- 12) H. Sies, W. Stahl, A. Sevanian, *J. Nutr.*, 2005, 135, 969–972.

- 13) B. Knaup, K. Kahle, T. Erk, P. Schreier, E. Richling, *Mol. Nutr. Food Res.* 2007, 51, 1423–1429.
- 14) K. Keppeler, H.-U. Humpff, *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13, 5195–5205.
- 15) S. Labib, S. Hummel, E. Richling, H.-U. Humpff, P. Schreier, *Mol. Nutr. Food Res.* 2006, 50, 78–86.
- 16) E. M. Hein, K. Rose, G. van't Slot, A. W. Friedrich, H. U. Humpff, *J. Agric. Food Chem.* 2008, 56, 2281–2290.
- 17) M. Kraus, K. Kahle, F. Ridder, M. Schantz, W. Scheppach, P. Schreier, E. Richling: „Colonic availability of bilberry anthocyanins in humans.“ In: ACS Symposium Series, Flavour and Health benefits of small berries, (Hrsg: M. Quian, A. Rimado) Oxford University Press, 2010.
- 18) K. Kahle, M. Kraus, W. Scheppach, E. Richling, *Mol. Nutr. Food Res.* 2005, 49, 1143–1150.
- 19) K. Kahle, M. Kraus, W. Scheppach, M. Ackermann, F. Ridder, E. Richling *Mol. Nutr. Food Res.* 2006, 50, 418–423.
- 19) K. Kahle, W. Huemmer, M. Kempf, T. Erk, W. Scheppach, E. Richling, *J. Agric. Food Chem.* 2007, 55, 10605–10614.
- 20) S. Veeriah, K. Balavenkatraman, F. Boehmer, K. Kahle, M. Glej, E. Richling, W. Scheppach, B. L. Pool-Zobel, *Eur. J. Nutr.* 2008, 47, 226–234.
- 21) S. Marks, W. Mullen, G. Borges, A. Crozier, *J. Agric. Food Chem.* 2009, 57, 2009–2015.
- 22) H. Bergmann, D. Rogoll, W. Scheppach, R. Melcher, E. Richling, *Mol. Nutr. Food Res.*, 2009, 53, 1211–1225.
- 23) T. Weisel, M. Baum, G. Eisenbrand et al. *Bio-technol. J.* 2006, 1, 388–397.
- 24) S. Veeriah, T. Kautenburger, J. Sauer, N. Habermann, H. Dietrich, F. Will, B. L. Pool-Zobel, *Mol. Carcinog.* 2006, 45, 164–174.
- 25) S. Schäfer S., Baum M., G. Eisenbrand, H. Dietrich, F. Will, C. Janzowski, *Mol. Nutr. Food Res.* 2006, 50, 24–33.
- 26) S. Schäfer, M. Baum, G. Eisenbrand, C. Janzowski, *Mol. Nutr. Food Res.* 2006, 50, 413–417.
- 27) P. Bellion, M. Olk, F. Will et al. *Mol. Nutr. Food Res.* 2009, 53, 1226–36.
- 28) S. Veeriah, T. Hofmann, M. Glej, *J. Agric. Food Chem.* 2007, 55, 2892–2900.
- 29) P. Bellion, T. Hofmann, B. L. Pool-Zobel et al., *J. Agric. Food Chem.* 2008, 56, 6310–6317.
- 30) S. Klenow, C. Miene, S. Veeriah et al. *Mol. Nutr. Food Res.* 2009, 53, 1254–1262.
- 31) B. Soyalan, J. Minn, F. Will, H. Dietrich, M. Baum, G. Eisenbrand, C. Janzowski: „Modulation of antioxidant gene expression by apple juice in rats.“ In: Risk assessment of phytochemicals in food – novel approaches, SKLM, Wiley-VCH, Weinheim, im Druck.
- 32) M. Jung, S. Triebel, E. Richling, G. Erkel, *Mol. Nutr. Food Res.* 2009, 53, 1263–1280.
- 33) T. M. Spormann, F. W. Albert, T. Rath et al. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008, 17, 3372–3380.
- 34) C. Gerhauser, *Planta Med.* 2008, 74, 1608–1624.
- 35) H. Zessner, L. Pan, F. Will et al. *Mol. Nutr. Food Res.* 2008, 52, 28–44.