

Prenylflavonoide in Hopfen und Bier – ihre biochemischen und biologischen Effekte

Horst Schmandke, Nuthetal

Die Zapfen der weiblichen Pflanze des Hopfens (*Humulus lupulus* L.) werden seit vielen Jahrhunderten als Heilpflanze [1] und Brauereirohstoff [2] genutzt. Inzwischen sind die biochemischen und biologischen Wirkungen einzelner Inhaltsstoffe des Hopfens Gegenstand der pharmakologischen Forschung. Im Vordergrund stehen das Xanthohumol mit antikanzerogenem, blutglukose- und -triglyzerid- sowie leberlipidsenkendem Potenzial und das 8-Prenylnaringenin mit östrogenen Aktivität.



Foto: adpic

Chemische Struktur

Zu den Prenylflavonoiden zählen die in Abbildung 1 dargestellten prenylierten Chalone und Flavanone.

Gehalte in Hopfen und Bier

Analytische Daten für Hopfenzapfen [3] liegen gemäß Tabelle 1 für die Chalone Xanthohumol (XH) und Desmethylxanthohumol (DMXH) sowie für die Flavanone Isoxanthohumol (IXH), 8-Prenylnaringenin (8-PN) und 6-Prenylnaringenin (6-PN) vor.

Bier enthält so gut wie kein Desmethylxanthohumol, weil es durch Hitze einwirkung während der Würzke- chnung zu 8-Prenylnaringenin und 6-Prenylnaringenin umgewandelt wird. Unter den gleichen Bedingungen wird ein Teil des Xanthohumols zu Isoxanthohumol isomerisiert. Deshalb wurden Möglichkeiten einer Anreicherung

von Xanthohumol durch Veränderung des Brauprozesses erarbeitet. So lassen sich Dunkelbiere mit >10 mg Xanthohumol und Weizenhellbiere mit >1 mg Xanthohumol herstellen [8].

Absorption und Stoffwechsel

Xanthohumol

Nach oraler Verabfolgung von Xanthohumol (1 g/kg Körpergewicht) an Ratten werden etwa 89% unverändert mit den Fäzes ausgeschieden; der Rest als Metabolite. Darunter befinden sich 4'-Glucuronyl-Xanthohumol, Xanthohumol-4-O-methylether, 4-O-Acetyl-Xanthohumol, α,β -Epoxid des Xanthohumols (a in Abb. 2) und entsprechend Abbildung 2 die Xanthohumol-Analoga der Verbindungen b, d, e bis j, k, l, o und p bis t sowie Isoxanthohumol und

das Isoxanthohumol-Analoga von o [9]. Diese beiden Verbindungen werden übrigens auch im alkalischen pH-Bereich in wässriger Lösung aus Xanthohumol gebildet [10, 11].

In-vitro-Experimente mit Rattenlebermikrosomen ergaben als Metabolite des Xanthohumols ebenfalls b und außerdem c (Xanthohumol B) als Hauptprodukte sowie in Spuren auch d (Xanthohumol C) [10]. In Lebermikrosomen des Menschen werden unter gleichen Bedingungen m (trans-Isomer) als Hauptprodukt und als Minorprodukte b, d und k gebildet [12].

Im Blutplasma von Ratten wird das Konzentrationsmaximum mit 180 und 65 nM von zwei Monoglucuronoiden des Xanthohumols 4 Stunden nach dessen oraler Verabreichung erreicht. Sie werden zu 0,3 und 0,05% der Xanthohumol-Dosis (50 mg/kg Körpergewicht) mit dem Urin neben 0,2% freiem Xanthohumol ausgeschieden [13]. Nach einer oralen Dosierung von 500 mg Xanthohumol/kg Körpergewicht haben Ratten 3,6% mit den Fäzes und 0,5% mit dem Urin unverändert ausgeschieden; nach intravenöser Injektion von 20 mg Xanthohumol/kg Körpergewicht sind 3% in den Fäzes und 0,05% im Urin wiedergefunden worden [14]. Dieser Befund lässt auf eine Ausscheidung mit der Galle schließen.

Bei den oben genannten Konjugaten dürfte es sich um 4'-O- und 4-O-Glucuronide des Xanthohumols handeln, wie sie in vitro sowohl in Lebermikrosomen von Ratte und Mensch nach Xanthohumol-Dosierung unter dem Einfluss von Uridin-5'-diphospho(UDP)-glucuronsäure [11] als auch

Tab. 1: Gehalt an Prenylflavonoiden in Hopfen und Bier [4–7]

	XH	IXH	8-PN	6-PN	DMXH ¹
Hopfenzapfen [% TM]	0,48	0,008	0,002	0,007	0,12
Biere [$\mu\text{g/l}$]					
Lager/Pilsner (USA)	9–34	400–680	13–17	31–38	0
Pilsner (Europa)	12–28	570–1 060	8–33	22–55	0
Porter (USA)	690	1 330	240	560	0
Porter (Europa)	nb	nb	42	nb	0
Hefeweizen (USA)	5	300	8	11	0
Hefeweizen (Europa)	nb	nb	10–12	nb	0
Ale (USA)	240	3 440	110	200	0
Ale (Europa)	nb	nb	9–21	nb	0
Stout (Europa)	340	2 100	24–139	170	0

XH: Xanthohumol; DMXH: Desmethylxanthohumol; IXH: Isoxanthohumol; 8-PN: 8-Prenylnaringenin; 6-PN: 6-Prenylnaringenin; nb: nicht bestimmt; ¹Während des Brauprozesses erfolgt eine thermische Isomerisierung in 8-PN und 6-PN

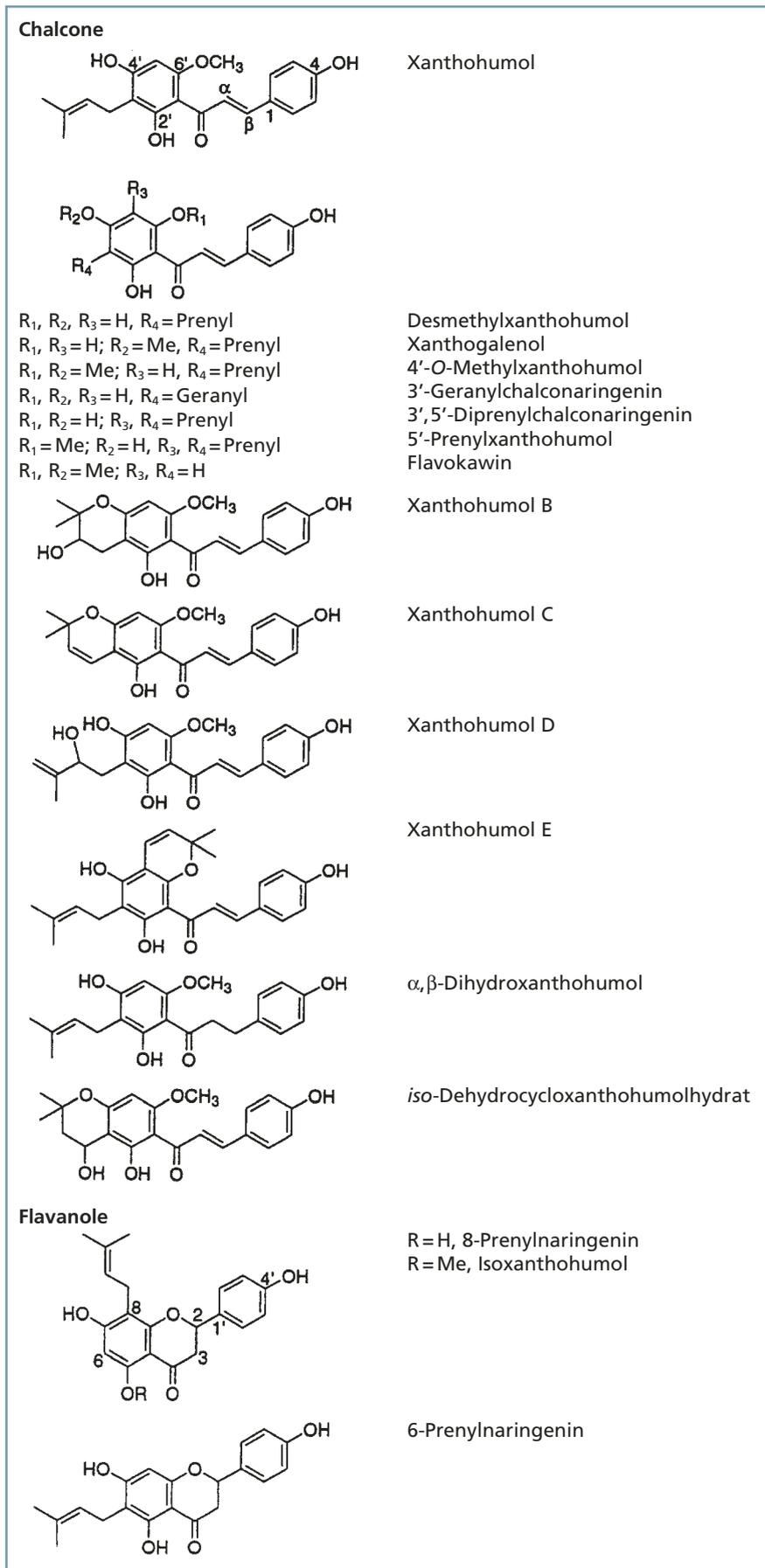


Abb. 1: Chemische Struktur der prenylierten Chalcone und Flavanone des Hopfens [nach 4]

in wässriger Lösung mit UDP-Glucuronosyltransferase entstehen. In geringem Maße wurde ebenfalls eine Konjugation des Xanthohumols mit Sulfat nachgewiesen [15].

Isoxanthohumol

Die Absorption des Isoxanthohumols (IXH) ist am Menschen über die renale Ausscheidung als freies und konjugiertes 8-Prenylnaringenin (s. weiter unten die Demethylierung des Isoxanthohumol in Lebermikrosomen) nachgewiesen worden. Von einer einmaligen oralen 10 mg Isoxanthohumol-Dosis an zwei Versuchspersonen wurden 1,9 und 4,4% als Gesamt-8-Prenylnaringenin ausgeschieden [7].

In-vitro-Untersuchungen mit Lebermikrosomen des Menschen beweisen die Metabolisierung des Isoxanthohumols zu den Isoxanthohumol-Analogen von l und m (cis-trans-Isomere) als Hauptprodukte sowie von k bis n als Minorprodukte (s. Abb. 2). Außerdem werden weitere Hydroxylgruppen in das Isoxanthohumol eingeführt. Schließlich konnte auch eine Demethylierung des Isoxanthohumols zu 8-Prenylnaringenin beobachtet werden [12].

8-Prenylnaringenin

Der Beweis für die Absorption des 8-Prenylnaringenins ist ebenfalls über dessen renale Ausscheidung erbracht worden. Von 50 mg einer einmaligen Dosis an weibliche Versuchspersonen nach den Wechseljahren werden 0,23% als freies 8-Prenylnaringenin und 8% als Konjugat mit dem Urin ausgeschieden. Weitere Daten zur Kinetik des 8-Prenylnaringenins werden demnächst mitgeteilt [16]. Männliche Versuchspersonen schieden dagegen von insgesamt 500 μ g 8-Prenylnaringenin, die sie über mehrere Tage mit entsprechend angereichertem Bier aufgenommen hatten, insgesamt 17% freies und konjugiertes 8-Prenylnaringenin mit dem Urin aus [7]. Die Differenz der Ausscheidungsraten dürfte zumindest teilweise auf das im Bier vorhandene Isoxanthohumol zurückzuführen sein, das im Organismus in 8-Prenylnaringenin umgewandelt und auch partiell mit dem Urin ausgeschieden wird.

In vitro metabolisieren Lebermikrosomen des Menschen 8-Prenylnaringenin zu den 8-Prenylnaringenin-Analogen von b bis d und k bis n (s. Abb. 2). Dabei sind Hauptprodukte l, m und auch das 8-Prenylapigenin [17].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Absorptionsraten für die Prenylchalcone und -flavone noch unbekannt sind; für Xanthohumol, Isoxanthohumol und 8-Prenylnaringenin werden sie über den Werten der vorliegenden Ausscheidungsrate mit dem Urin liegen.

Wenn auch noch nicht untersucht, wird die Metabolisierung im Magen-Darm-Trakt durch die Darmflora geprägt sein, wobei allerdings deren Zusammensetzung durch Xanthohumol nicht beeinflusst wird [18]. In diesem Zusammenhang sei auch auf die Feststellung hingewiesen, dass Xanthohumol in 0,05% Salzsäure (pH des Magens) zu Isoxanthohumol und 5-Hydroxy-Xanthohumol umgewandelt wird [12].

Schließlich ist die enzymatische Kapazität von Darm und Leber zur Konjugation mit Glucuronat und Sulfat sowie die Metabolisierungsaktivität der Leber für die oben beschriebenen Verbindungen herauszustellen.

Biochemische und biologische Wirkungen

Auf die antimikrobielle Wirkung der Prenylflavonoide und des *in vitro* gefundenen Effekts gegenüber AIDS und

Malaria sei lediglich hingewiesen [19, 20]. Hier werden vor allem Zusammenhänge ihres Wirkpotenzials auf dem Gebiet des metabolischen Syndroms, des Krebses und der Osteoporose dargestellt.

Zur Toxikologie des Xanthohumols

In subchronischen Tests über 4 Wochen mit einer oralen Tagesdosis von 23 mg Xanthohumol/kg Körpergewicht an Mäusen [21] und von 100 mg Xanthohumol/kg Körpergewicht an Ratten [22] haben sich keinerlei Veränderungen der Organe und des Stoffwechsels ergeben. Im Falle der letzteren Dosierung gilt das auch für die Reproduktion und Entwicklung Neugeborener über zwei Generationen und das bei einer antiöstrogenen Aktivität von Xanthohumol (s. dort).

In Übereinstimmung damit ruft Xanthohumol *in vitro* keine Toxizität in Rattenleberzellen hervor; so wurde keine Hemmung der mitochondrialen Atmung und der entkoppelten oxidativen Phosphorylierung beobachtet [23].

Bei der täglichen oralen Verabfolgung von 1 g Xanthohumol/kg Körpergewicht an Ratten über 28 Tage ergibt

sich allerdings im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Gewichtsreduktion der Lebern zwischen 30 und 40%, was auf eine leichte Hepatotoxizität des Xanthohumols hinweist. Histologisch ist dieser Befund mit einer Glykogenabnahme in der Leber verbunden [22].

Blutglukose- und -triglyzerid- sowie leberlipidsenkende Wirkung

Diabetische Mäuse (KK-A^y), die über 30 Tage im Durchschnitt mit 45,6 mg Xanthohumol/Tag gefüttert wurden, weisen im Vergleich zur Kontrollgruppe einen verringerten Gehalt an Glukose und Triglyzeriden im Blutserum, reduzierte Werte an Triglyzeriden und Cholesterin in der Leber sowie ein vermindertes Gewicht an weißem Fettgewebe auf [24]. Diese Erkenntnisse stehen in Übereinstimmung mit der gefundenen Hemmung der Diacylglycerin-Acyltransferase durch Xanthohumol. Durch die Aktivitätsminderung dieses Enzyms wird der Transfer von Acylgruppen vom Acyl-Coenzym A auf Diacylglycerin zur Bildung von Triglyzeriden reduziert [25]. Gleichzeitig kommt es zur Absenkung der Ausschüttung von Triglyzerid und Apolipoprotein durch die Leberzellen (HepG2) *in vitro* [26].

Im Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom ist auch die antioxidative Aktivität einiger Prenylflavonoide von Interesse. In einer Reihe von *In-vitro*-Tests haben sich Xanthohumol und geschwächt auch 6-Prenylnaringenin aktiv beim Abfangen von Hydroxyl- und Peroxyl- sowie Superoxidation-Radikalen gezeigt. Gegenüber Letzteren ist Isoxanthohumol inaktiv, gegenüber Hydroxyl- und Peroxylradikalen aber wirksam [27, 28]. Allerdings ist Isoxanthohumol hinsichtlich der Hemmung einer Cu²⁺-induzierten Lipidoxidation in LDL inaktiv. Dagegen sind in diesem *In-vitro*-Test Xanthohumol und Desmethyl-xanthohumol effektive Inhibitoren [29].

Auf die Bedeutung der freien Radikale für Veränderungen von polyungesättigten Fettsäuren, Proteinen und Nukleinsäuren für die Entstehung der Arteriosklerose und für die Kanzerogenese sei hier nur hingewiesen [30].

Antikanzerozogenes Potenzial

Als ein Wirkprinzip hat sich die Inhibition der metabolischen Aktivierung von Prokarzinogenen erwiesen. So konnte beispielsweise *in vitro* gegen

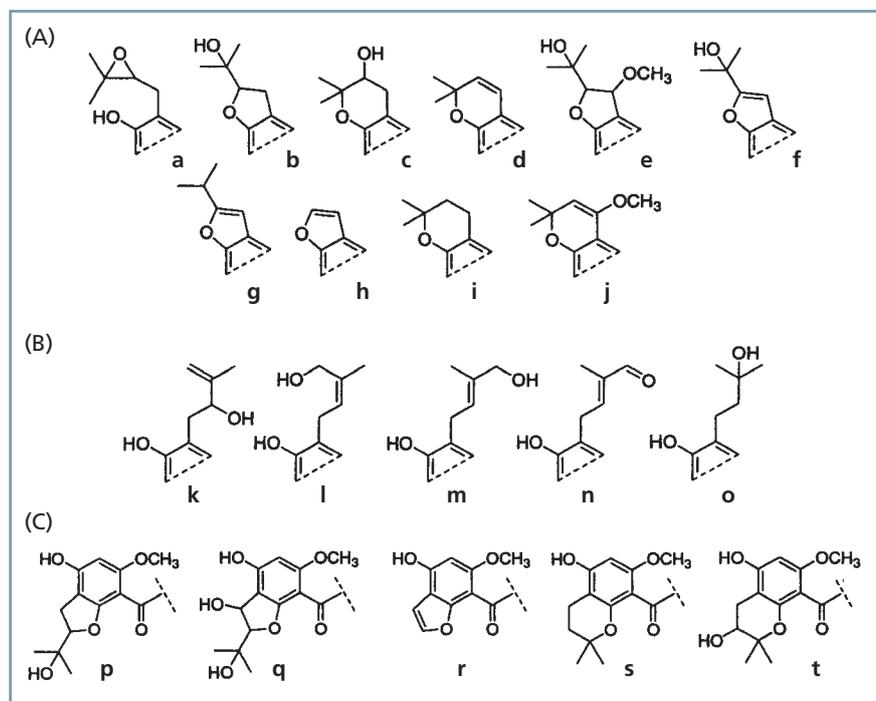


Abb. 2: Metabolite des Xanthohumol (XH), Isoxanthohumol (IXH) und 8-Prenylnaringenin (8-PN) *in vitro* und *in vivo* [4, 12, 17] nach [4]

A: Bildung durch Ringschluss der Prenylseitenkette mit der Hydroxylgruppe am C4' des XH oder am C7 des IXH oder des 8-PN

B: Bildung durch Oxidation der Prenylseitenkette

C: Bildung durch Ringschluss der Prenylseitenkette mit der Hydroxylgruppe am C2' des XH

zeigt werden, dass 2-Amino-3-methylimidazo[4,5-f]chinolin, ein im gekochten Fleisch gebildetes Prokarzinogen, durch Xanthohumol und 8-Prenylnaringenin inaktiviert wird, und zwar durch Hemmung des Cytochrom-P450-Systems [31]. Dieser Effekt auf einzelne Enzyme des Cytochrom-P450-Systems wurde auch mit Isoxanthohumol erreicht [28].

Die Induktion detoxifizierender Enzyme ist ein weiteres Prinzip des Wirkeffektes. So kommt es z.B. in einer Mäusehepatom-Zellkultur durch Xanthohumol und Isoxanthohumol zur Bildung einer Chinonreduktase, die toxische Chinone in Hydrochinone umwandelt, die durch enzymatische Konjugation eliminiert werden können [28, 32].

Letztendlich ist neben der Prävention von Krebs die Hemmung des Tumorwachstums im Frühstadium von Bedeutung. So hat sich vor allem Xanthohumol als wirksam erwiesen, und zwar gegenüber Dickdarm- [23, 33], Brust- [23, 34] und Eierstockkrebszellen [23] sowie Leukämiezellen des Menschen [35].

Für das Tumorwachstum ist auch die Bildung neuer Blutgefäße (Angiogenese), die durch Prostaglandine ausgelöst wird, von Bedeutung. Deren Synthese wird über die Hemmung der Cyclooxygenase durch Xanthohumol reduziert [28].

An befruchteten Hühnereiern konnte gezeigt werden, dass auch 8-Prenylnaringenin das Wachstum der Blutgefäße vermindert, und zwar sowohl bezüglich deren Länge als auch deren Durchmesser [36]. Auch NO trägt zur Angiogenese bei. Dessen Synthese wird wiederum durch Xanthohumol über die Hemmung der NO-Synthase inhibiert [37].

Östrogene Wirkung

Während sich Xanthohumol an weiblichen juvenilen Ratten als antiöstrogen erwiesen hat (Gewichtsreduktion des Uterus) [38] und bei hohen Dosen auch zu einer Verkleinerung der Milchdrüsen führt [22], wirkt 8-Prenylnaringenin östrogen (Zunahme der Gewichte von Vagina und Uterus) [39]. Das wird in vitro durch die vorwiegend an die α -Form menschlicher Östrogenrezeptoren erfolgende Bindung des 8-Prenylnaringenin deutlich [39]. In weiteren In-vitro-Tests haben sich 6-Prenylnaringenin und Isoxanthohumol als schwach östrogen bis inaktiv gezeigt [40, 41].

Zusammenfassung

Prenylflavonoide in Hopfen und Bier – ihre biochemischen und biologischen Effekte

H. Schmandke, Nuthetal

Hopfenzapfen enthalten Xanthohumol (XH), Isoxanthohumol (IXH), Desmethylxanthohumol (DMXH), 8-Prenylnaringenin (8-PN) und 6-Prenylnaringenin (6-PN). Nach oraler Verabfolgung von XH an Ratten werden etwa 90 % XH und um die 9 % Metabolite mit den Fäzes sowie 0,35 % mit dem Harn ausgeschieden. Von oral zugeführtem IXH an Versuchspersonen werden bis 4,4 % als 8-PN mit dem Harn ausgeschieden. Im Falle einer oralen 8-PN-Dosierung an weibliche Versuchspersonen werden 8,2 % vorwiegend als Glucuronoid mit dem Harn ausgeschieden.

Die Metabolite des XH in den Fäzes dürften sowohl durch die Magensäure und die Darmflora als auch in der Leber gebildet werden.

Die in den Fäzes gefundenen XH-Metabolite und die in Lebermikrosomen von Ratte und Mensch gebildeten Metabolite von XH, IXH und 8-PN entstehen durch Oxidation der Prenylseitenkette oder des Ringsystems, durch Ringschluss der Prenylseitenkette mit der Hydroxylgruppe am C2' oder C4' des XH oder am C7 des IXH oder 8-PN.

XH bewirkt in diabetischen Mäusen eine Senkung des Gehaltes an Glukose und Triglyzeriden im Blutserum sowie an Triglyzeriden und Cholesterol in der Leber. Das antikanzerogene Potential der Prenylflavonoide ist neben der Hemmung der metabolischen Aktivierung von Procarcinogenen durch XH, 8-PN und IXH, der Induktion detoxifizierender Enzyme durch XH und IXH und der Reduktion des Wachstums von Blutgefäßen mittels 8-PN sowie für XH durch Inhibierung des Wachstums von Dickdarm-, Brust- und Eierstockkrebszellen sowie Leukämiezellen des Menschen in vitro gekennzeichnet.

Ernährungs-Umschau 53 (2006), S. 225–229

Wegen dieser selektiven Östrogenrezeptor-Modulation ist 8-Prenylnaringenin für eine Osteoporoseprävention bei Frauen nach den Wechseljahren geeignet. Überraschend ist, dass Xanthohumol in einem Modellsystem der Knochenresorption vorbeugt und in diesem Test 8-Prenylnaringenin nicht [42].

Fazit

Für die Nutzung gesundheitlicher Effekte der Prenylflavonoide des Hopfens bieten sich vor allem das Xanthohumol und das 8-Prenylnaringenin an.

Die Absorption beider Verbindungen durch den Magen-Darm-Trakt ist relativ gering. Der Metabolismus erfolgt ebenfalls für beide ähnlich, und zwar sowohl im Magen-Darm-Trakt (wahrscheinlich unter Beteiligung der Darmflora) als auch in der Leber. Dabei ist insbesondere auch die Bildung von Isoxanthohumol aus Xanthohumol im Magen-Darm-Trakt (wahrscheinlich auch im Magen) und die Demethylierung des Isoxanthohumol zu 8-Prenylnaringenin in der Leber hervorzuheben.

Daten zur Retention im Organismus lagen bei Anfertigung dieses Manuskriptes nicht vor.

Ein 4-wöchiger subchronischer Toxizitätstest an Ratten ergab, dass orale Dosierungen von 100 mg Xanthohumol/kg Körpergewicht nicht toxisch sind.

Die antikanzerogene Wirkung von Xanthohumol ist bisher nur in Krebszellkulturen ermittelt worden. Das gilt auch für Untersuchungen zu den Wirkmechanismen. Hinsichtlich der blutglucoseblutglukose- und -triglyzerid- sowie leberlipidsenkenden Aktivität des Xanthohumols und der östrogenen Effekte des 8-Prenylnaringenin erfolgten auch Experimente an Tieren.

Literatur:

Das Verzeichnis der 41 zitierten Literaturstellen findet sich im Internet unter www.ernaehrungs-umschau.de (Service/Literaturverzeichnisse). Interessenten ohne Internetzugang können das Verzeichnis bei der Redaktion anfordern.

Anschrift des Verfassers:
Prof. Dr. Horst Schmandke
Eichhörnchenweg 22a
Bergholz-Rehrbrücke
14558 Nuthetal