

Glucosinolate

Bernhard Watzl, Karlsruhe

Ziel der Reihe „Basiswissen aktualisiert“ ist es, zweimonatlich übersichtlich den derzeit aktuellen Wissensstand über Nährstoffe und andere, der Gesundheit dienende Inhaltsstoffe zu vermitteln.

Definition, Chemie, Vorkommen

Glucosinolate sind schwefelhaltige Moleküle, die im Sekundärstoffwechsel der Pflanze aus Aminosäuren gebildet werden. Sie kommen vorwiegend in Pflanzen der Familie *Cruciferae* (Kreuzblütler) vor und sind in Senf, Kresse, Meerrettich sowie Kohlgemüsearten verantwortlich für deren typischen Geschmack. Alle Glucosinolate sind chemisch stabile Moleküle mit einer gemeinsamen Grundstruktur, die aus einer Glucoseeinheit, einer schwefelhaltigen Gruppierung mit einem Aglukonrest sowie einer Sulfatgruppe besteht (Abb. 1). Über 120 verschiedene Glucosinolate wurden identifiziert; diese unterscheiden sich jedoch nur im Aglukonrest, der eine Alkyl-, Alkenyl-, Aryl- oder Indolylstruktur aufweist (Tab. 1). Der Aglukonrest ist letztendlich für die sensorischen und physiologischen Wirkungen entscheidend. So wird z. B. die Schärfe von Meerrettich und Senf durch Allylthiocyanat ausgelöst, Sinigrin und Progoitrin bedingen den bitteren Geschmack in Rosenkohl und anderen Kohlgemüsearten.

Das für die Spaltung der Glucosinolate verantwortliche Enzym ist die Myrosinase (β -Thioglucosidase), die in der Pflanzenzelle räumlich getrennt von den Glucosinolaten vorliegt. Die räumliche Trennung wird durch mechanische Einwirkungen (z. B. Schneiden, Kauen) aufgehoben und dadurch wird ein enzymatischer Abbau ausgelöst. Beim Abbau entstehen äquimolare Mengen an Glucose, Sulfat und dem jeweiligen Aglukon. Ascorbinsäure wirkt dabei als Coenzym, vermutlich durch die Bereitstellung

einer nukleophilen katalytischen Gruppe. Aus dem instabilen Aglukon werden primär Isothiocyanate sowie andere Abbauprodukte wie Thiocyanate und Nitrile gebildet (Abb. 2). Unter dem Begriff „Senföle“ werden die Isothiocyanate zusammengefasst. Soweit sie aus Indolylglucosinolaten gebildet werden, sind sie chemisch nicht stabil und zersetzen sich spontan zu Indol-3-Carbinol und weiteren Indolverbindungen. Welche Glucosinolatderivate entstehen, ist – außer vom Aglukonrest – stark von Faktoren wie Temperatur, pH-Wert, Lagerung und Konservierungsverfahren der Gemüsearten abhängig. So werden bei neutralem pH-Wert vermehrt Isothiocyanate gebildet, bei saurem pH-Wert sind es primär Nitrile.

Glucosinolate machen bei einigen *Brassica*-Arten bis zu 1 % der Trockenmasse aus, allerdings treten große sortenbedingte Unterschiede auf (Tab. 2). In 100 g frischem Brokkoli finden sich 50–100 mg Glucosinolate, wobei Brokkolisprossen (10- bis 100fach höhere Mengen als in Brokkoligemüse) die höchsten Konzentrationen aufweisen. Mit dem Wachstum und der Reife der Pflanzen nimmt ihr Glucosinolatgehalt ab. Der Glucosinolatgehalt in Wildformen kann den Gehalt in Züchtungen um den Faktor 1000 übersteigen. Wildpflanzen werden heutzutage z. B. genutzt, um den Gehalt an poten-

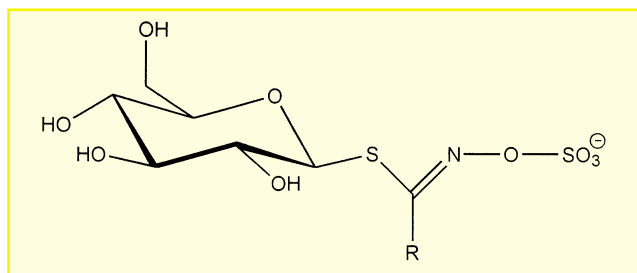


Abb. 1: Grundstruktur der Glucosinolate

ziell antikanzerogen wirkenden Glucosinolaten in Brokkolineuzüchtungen wieder zu erhöhen.

Das Erhitzen von Kohlgemüsearten verringert den Glucosinolatgehalt um 35 bis 60 %. Neuere Untersuchungen gehen beim Weißkohl von einem Glucosinolatverlust nach 10 min Kochen von mehr als 50 % aus. Die Verluste gehen auf die thermische Instabilität der Glucosinolate sowie auf deren Auslaugung in die Kochflüssigkeit zurück. Die beim Erhitzen entstehenden Indolverbindungen besitzen im Tierversuch eine geringere antikanzerogene Wirkung als die im unerhitzten Kohlgemüse vorliegenden. Bei der Fermentation von Weißkohl werden alle darin vorhandenen Glucosinolate innerhalb von 2 Wochen hydrolysiert.

Bioverfügbarkeit, Stoffwechsel

Isothiocyanate und Thiocyanate besitzen im Darm wegen ihrer Fettlöslichkeit eine hohe Bioverfügbarkeit. Pharmakokinetische Studien mit oral appliziertem, ^{14}C -markiertem Allyl- und Phenethylisothiocyanat konnten zeigen, dass diese Glucosinolatderivate schnell im oberen Gastrointestinaltrakt absorbiert werden. Zwei Stunden nach der Nahrungsaufnahme liegt im Blut die höchste Konzentration vor. In Gewebekulturuntersuchungen wurde festgestellt, dass Glucosinolate durch passiven Transport von der mukosalen zur serosalen Seite des intestinalen Dünndarmepithels gelangen.

Nach der Absorption werden Isothiocyanate mit Glutathion konjugiert und hauptsächlich zu N-Acetylcysteinderivaten (Mercaptursäuren) umgewandelt. Im Harn kann ein Teil wieder in N-Acetylcystein und antimikrobiell aktives Senföle (Isothiocyanat) gespalten bzw. als N-Acetylcystein konjugat ausgeschieden werden. Die maximale Ausscheidung im Urin wird 2–4 h nach dem Gemüseverzehr erreicht. Die Ausscheidungsrate der Glucosinolatbauprodukte im Urin innerhalb von 24 h nach dem Verzehr entsprechender

Tab. 1: Ausgewählte Glucosinolate verschiedener Pflanzen

Trivialname	Chemisch bestimmende Strukturkomponente	Vorkommen
Alkylglucosinolate Glucoraphanin Glucobrassicin	4-Methylsulfinyl-3-butylen 3-Methylsulfinylpropyl	Brokkoli, Rettich Weißkohl, Blumenkohl, Kohlrübe, Brokkoli
Alkenylglucosinolate Sinigrin Progoitrin	2-Propenyl 2-Hydroxy-3-butenyl	Rosenkohl, Senf Weißkohl, Rosenkohl, Kohlrübe
Arylglucosinolate Glucocasturidin Glucotropaeolin	Phenethyl Benzyl	Kohlrübe, Brunnenkresse Garten- und Kapuzinerkresse
Indolylglucosinolate Glucobrassicin Neoglucobrassicin	3-Indolylmethyl N-Methoxy-3-indolylmethyl	Kohlrabi, Rettich, Rosenkohl, Brokkoli Kohlrübe, Rettich, Senf

unerhitzter Gemüsearten reicht beim Menschen von 30 bis 67 %, wobei starke interindividuelle Unterschiede bestehen. Bei erhitztem Gemüse liegt die Ausscheidungsrate innerhalb von 24 h mit 1 bis 20 % deutlich niedriger. Nicht durch pflanzliche Myrosinasen hydrolysierte Glucosinolate können im Dickdarm des Menschen durch bakterielle Myrosinasen aufgespalten und danach absorbiert werden. Durch eine Behandlung mit Antibiotika kann diese intestinale Myrosinaseaktivität fast vollständig gehemmt werden. In einer Humanstudie wurden bei Personen mit regelmäßigem Verzehr von grünem Gemüse Isothiocyanatkonzentrationen im Urin bis zu 11 µM gemessen. Glucosinolatderivate können teilweise auch über den enterohepatischen Kreislauf im Körper rezirkulieren. Leber, Niere und intestinale Mukosa stellen die Organe mit der höchsten Gewebekonzentration dar. Im Plasma von Personen mit normaler Ernährung und einer zusätzlichen einmaligen Dosis von 40 mg Isothiocyanat wurde eine Isothiocyanatkonzentration von 413 ± 193 nM gemessen.

In vitro akkumulieren Isothiocyanate in verschiedenen Zellarten und können Konzentrationen erreichen, die im millimolaren Bereich liegen. Eine hohe intrazelluläre Konzentration ist Bedingung für die Induktion der Aktivität von Entgiftungsenzymen (Phase-II-Enzymen). Das Ausmaß der Isothiocyanatakkumulation steht in direktem Zusammenhang mit der intrazellulären Glutathionkonzentration (1 bis 10 mM), da die Konjugation der Isothiocyanate mit Glutathion Voraussetzung für die intrazelluläre Aufnahme ist. Die Konjugation mit Glutathion wird besonders effizient durch

Glutathion-S-Transferase (GST) M1-1 katalysiert.

Ernährungsphysiologie

In zahlreichen epidemiologischen Studien wurde eine inverse Korrelation zwischen der Aufnahme an Kohlgemüsearten und dem Risiko für Dickdarmkrebs sowie andere Tumorarten beobachtet. Der tägliche Verzehr von 2 Portionen Kohlgemüsearten soll mit einer 50-prozentigen Reduktion des relativen Risikos für bestimmte Tumorarten einhergehen. In einer neueren Studie wurde beobachtet, dass ein verringertes Dickdarmadenomrisiko bei hohem Verzehr von Brokkoli nur bei den Personen vorhanden war, die einen GSTM1-Nullgenotyp aufwiesen. Dies ist bei ca. 50 % der Menschen (Kaukasier) der Fall. Da diese Form der GST an der Konjugation von Isothiocyanaten an Glutathion beteiligt ist, ist bei diesen Personen die Isothiocyanatausscheidung verlangsamt.

Bereits seit 1960 sind für Abbauprodukte der Glucosinolate in tierexperimentellen Studien antikanzerogene Wirkungen nachgewiesen worden. Verschiedene Isothiocyanate und Thiocyanate zeigten eine hemmende

Tab. 2: Glucosinolatgehalt in verschiedenen Kohlgemüsearten (µmol/g Trockenmasse) [Kushad et al. 1999]

Kohlgemüse	µmol/g TM
Brokkoli	12,8 (6,6–35,6)
Rosenkohl	25,1 (11,6–36,9)
Weißkohl	10,9 (8,1–41,2)
Blumenkohl	15,1 (10,0–21,1)
Grünkohl	15,0 (12,1–17,3)

Wirkung auf die Krebsentstehung in Speiseröhre, Magen, Brust, Leber und Lunge. Isothiocyanate konnten die Kanzerogenese sowohl im frühen als auch in einem späten Stadium beeinflussen. Ihre Wirksamkeit ist abhängig vom Zeitpunkt der Verabreichung des Karzinogens sowie von der spezifischen Struktur der Isothiocyanate. Die Gabe der Isothiocyanate vor der Kanzerogenapplikation führte meist zu einer Hemmung der Kanzerogenese, hingegen führte die Zufuhr nach Kanzerogenapplikation in aller Regel zu keiner Hemmung der Tumorentstehung. Direkte Wirkungen von Glucosinolat-Abbauprodukten auf die Tumorentstehung beim Menschen sind bisher nicht untersucht.

Die starke Abhängigkeit der antikanzerogenen Wirkung der Isothiocyanate und Thiocyanate vom Zeitpunkt der Verabreichung weist darauf hin, dass sie die Krebsentstehung während der Initiationsphase beeinflussen. Als Mechanismen werden eine Hemmung von Phase-I-Enzymen sowie eine Aktivierung von Phase-II-Enzymen diskutiert. Da sowohl Isothiocyanate und Thiocyanate als auch inaktive Kanzerogene als Substrate für bestimmte Phase-I-Enzyme fungieren, könnte die protektive Wirkung dieser Glucosinolatderivate auf einer kompetitiven Hemmung beruhen. Glucosinolate interagieren synergistisch und führen bei einer Applikation mehrerer Glucosinolate zur stärkeren Aktivierung der Phase-II-Enzyme als die Applikation einzelner Glucosinolate. Ein intensiv untersuchter Aktivator von Phase-II-Enzymen ist das Sulforaphan (1-Isothiocyanat-4-methylsulfinylbutan) aus Brokkoli, welches *in vivo* selektiv die Aktivität der Quinonreduktase und der Glutathion-S-Transferase induziert. Eine Aktivierung von Phase-II-Enzymen wird als Indikator für eine antikanzerogene Wirkung der Glucosinolatderivate angesehen. Ein intensives mechanisches Bearbeiten des Pflanzengewebes (Raspeln, Kauen) verstärkt die aktivierende Wirkung. Des Weiteren wirkte Sulforaphan als indirektes Antioxidans. Es hemmte selektiv die Proliferation von humanen Dickdarmkrebszellen und induzierte in diesen Zellen einen Zellzyklusstopp sowie die Apoptose. In einer klinischen Studie führte die Aufnahme von täglich 3 g Brokkoliextrakt (entsprechend 30 g frischem Brokkoli) über 14 Tage jedoch zu keiner Veränderung des Gesamt-Glutathion-S-Transferase-Gehaltes in Blutlympho-

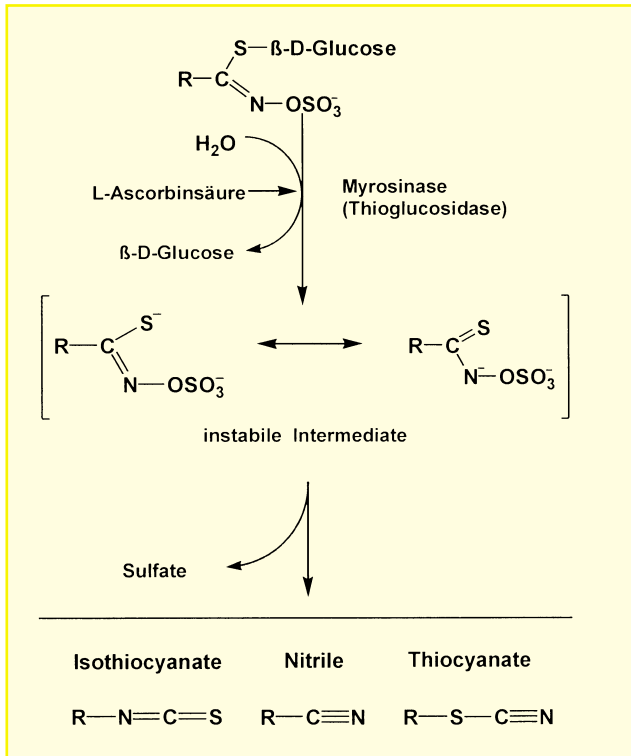


Abb. 2: Abbau der Glucosinolate durch Myrosinase

zyten sowie in Dickdarmepithelzellen. Möglicherweise war die Menge an Brokkoliextrakt dafür zu niedrig. Im Gegensatz dazu bewirkte in einer Humanstudie mit Rauchern die tägliche Aufnahme von 171 g Brunnenkresse nach 3 Tagen eine signifikant erhöhte Ausscheidung von Karzinogenen wie glucuronidierten Nikotinmetaboliten, was auf eine Induktion von Phase-II-Enzymen schließen lässt. Neben der Beeinflussung von Phase-I/II-Enzymen können verschiedene Glucosinolatderivate im Tiermodell die Proliferation hemmen sowie die Zelldifferenzierung und Apoptose induzieren. Die Tatsache, dass die intestinale mikrobielle Myrosinaseaktivität zur lokalen Freisetzung von Glucosinolatderivaten führt, wirft die Frage auf, inwieweit dieser Mechanismus kausal an der in epidemiologischen Studien beobachteten Verringerung des relativen Dickdarmkrebsrisikos durch den täglichen Verzehr von Kohlgemüsearten beteiligt ist.

Bei den indolhaltigen Glucosinolaten wurden im Tierversuch ebenfalls antikancerogene Wirkungen beobachtet. Besonders intensiv untersucht ist das Indol-3-Carbinol. Auch bei diesem Glucosinolatabkömmling ist der Zeitpunkt der Aufnahme, vor oder nach der Kanzerogengabe, entscheidend für die Beeinflussung der Kanzeroge-

nese. Als Mechanismus wird ebenfalls die Modulation der Aktivität von Phase-I/II-Enzymen diskutiert. Des Weiteren erhöhte Indol-3-Carbinol im Tierversuch die mRNA-Konzentration für Cytochrom P450 IA1 in Dickdarm und Leber. In Interventionsstudien mit Männern führte die tägliche Aufnahme von 300 g Rosenkohl zu einer Aktivierung der Glutathion-S-Transferase- α in der Leber.

Die Phytoöstrogenwirkung des Indol-3-Carbinols spielt möglicherweise eine Rolle bei der Prävention hormonabhängiger

Tumorarten wie Brust- und Prostatakrebs, da dieses Glucosinolat den Östrogenstoffwechsel beeinflusst. Bei Frauen ist für die Östrogenwirkung hauptsächlich Östradiol verantwortlich. Aus Östradiol können durch Hydroxylierung am C-16a-Atom 16a-Hydroxyöstron und durch Hydroxylierung am C-2-Atom Catechol-Östrogen entstehen. Das 16a-Hydroxyöstron besitzt eine stärkere Östrogenwirkung und somit eine größere brustkrebsfördernde Wirkung als Catechol-Östrogen. Welches der beiden Produkte entsteht, wird durch äußere Einflüsse bestimmt. Die Bildung von Catechol-Östrogen wird von einer Cytochrom-P450-abhängigen Monooxygenase katalysiert, deren Aktivität durch Indol-3-Carbinol induziert wird. Dadurch entsteht mehr Catechol-Östrogen, das als schwächeres Östrogen eine protektive Wirkung auf östrogenbezogene Krebsarten zu haben scheint. In-vitro-Versuche konnten jedoch zeigen, dass Indol-3-Carbinol auch unabhängig vom Östrogenrezeptor das Wachstum von Brustkrebszellen hemmt.

In einer klinischen Studie konnten durch eine tägliche Aufnahme von 500 mg Indol-3-Carbinol (enthalten in etwa 400 g Weißkohl) bzw. von 500 g Brokkoli die Catechol-Östrogensynthese sowie die Ausscheidung des Abbauproduktes Catechol-Östron im

Urin erhöht werden. Dabei scheinen 300 mg Indol-3-Carbinol eine Mindestdosis zu sein. In einer neuen klinischen Studie verzehrten postmenopausale Frauen über 5 Wochen täglich 193 g Kohlgemüsearten, was die Glucosinolataufnahme von 2 auf 70 mg/Tag erhöhte. Die Intervention war mit einem für die Brustkrebsprävention günstigeren C2-/C16 α -Östrogenverhältnis verbunden. Neben der Beeinflussung des Östrogenstoffwechsels hemmen Indol-3-Carbinol bzw. dessen Metaboliten *in vitro* dosisabhängig auch die Signalübertragung über den Östrogenrezeptor-alpha. Erste *in vitro* Ergebnisse deuten zusätzlich darauf hin, dass Indol-3-Carbinol Prozesse der Tumormetastasierung beeinflussen kann.

Ein weiterer Mechanismus könnte über antioxidative Wirkungen vermittelt werden, da sowohl im Tierversuch als auch in einer Humanstudie nach Aufnahme von Rosenkohl eine verringerte Ausscheidung oxidierteter DNA-Moleküle im Urin festgestellt wurde. *In-vitro*-Untersuchungen ergaben, dass Glucosinolate aus gekochtem Rosenkohl auch *in vitro* antioxidativ wirksam sein können. Allerdings scheinen sortenspezifische Merkmale sowie die Art der Verarbeitung für die antioxidative Wirkung von Rosenkohl verantwortlich zu sein, wodurch die in der Literatur dokumentierten und teilweise widersprüchlichen Ergebnisse zu erklären sind.

Isothiocyanate und Thiocyanate, die aus Glucosinolaten von Meerrettich, Garten- und Kapuzinerkresse gebildet werden, sind besonders gut hinsichtlich ihrer antibakteriellen Wirkung untersucht. Bereits die Aufnahme von 10-40 g Kresseblättern oder Meerrettichwurzeln führen dazu, dass in den Harnwegen antimikrobiell wirksame Konzentrationen an Glucosinolaten vorliegen. Isothiocyanate wie das Sulforaphan zeigen ebenfalls eine starke antibiotische Aktivität gegen humanpathogene Keime wie *E. coli*, *S. typhimurium* oder *Candida sp.* Gegenwärtig werden Isothiocyanate untersucht, inwieweit sie zur Reduktion mikrobieller Keimbelastungen bei verzehrfertigen Schnittsalaten geeignet sind.

Glucosinolate wirken möglicherweise auch immunmodulatorisch. In einem Tierversuch konnten nach einer Woche oraler Aufnahme von Indol-3-Carbinol (50 und 150 mg/kg Körpergewicht/Tag) zwar eine verstärkte zelluläre Immunantwort, aber

eine verringerte Aktivität der natürlichen Killerzellen beobachtet werden.

Unerwünschte Wirkungen/Toxizität

Bestimmte Abbauprodukte der Glucosinolate (z. B. Progoitrin), v. a. Isothiocyanate und Thiocyanate mit einer β -Hydroxyalkenyl-Seitenkette, können beim Menschen die Bildung eines Kropfes begünstigen. Diese Substanzen konkurrieren mit Jod, welches zur Synthese von Schilddrüsenhormonen benötigt wird, um die Einlagerung in die Schilddrüse. Eine unzureichende Jodeinlagerung kompensiert die Schilddrüse mit einem verstärkten Zellwachstum, dem Kropf. Bisher gibt es jedoch aus epidemiologischen Studien keine Hinweise, dass Glucosinolate beim Menschen eine bedeutende Ursache bei der Entstehung eines Kropfes darstellen. Zur Auslösung eines „Kohlkropfes“ müssten neben einer unzureichenden Jodversorgung über längere Zeiträume (mehrere Monate) täglich mindestens 400 g Weißkohl, 2 kg Chinakohl oder 2,8 kg Ret-

tich verzehrt werden. Ein weiterer Wirkmechanismus von goitrogenen Glucosinolaten betrifft die direkte Hemmung der Thyroxinsynthese, z. B. durch das Glucosinolat Vinyloxazolidin-2-Thion.

Aktuelle Zufuhr/ Versorgungszustände

Die tägliche Gesamtaufnahme an Glucosinolaten in Westdeutschland wurde auf 43 mg/Person geschätzt; diese werden über den Verzehr von 32 g Kohlgemüsearten aufgenommen. Etwa 2/3 hiervon stammen aus Weißkohl. Die tägliche Aufnahme an Glucosinolaten in England wurde mit 10–16 mg/Person angegeben. Bei Vegetariern mit hoher Aufnahme an Kohlgemüsearten bzw. anderen glucosinolathaltigen Gemüsearten soll die tägliche Glucosinolataufnahme bei 110 mg/Person liegen.

Literaturhinweise:

Fahey, J.W., Zalcmann, A.T., Talalay, P.: The chemical diversity and distribution of glucosinolates and isothiocyanates among plants. *Phytochemistry* 56 (2000), S. 5-51.

Kushad, M.M., Brown, A.F., Kurilich, A.C., Juvik, J.A., Klein, B.P., Wallig, M.A., Jeffery, E.H.: Variation of glucosinolates in vegetable crops of *Brassica oleracea*. *J. Agric. Food Chem.* 47 (1999) S. 1541-1548.

Mithen, R.F., Dekker, M., Verkerk, R., Rabot, S., Johnson, I.T.: The nutritional significance, biosynthesis and bioavailability of glucosinolates in human foods. *J. Sci. Food Agric.* 80 (2000), S. 967-984.

Nugon-Baudon, L., Rabot, S.: Glucosinolates and glucosinolate derivatives: implications for protection against chemical carcinogenesis. *Nutr. Res. Rev.* 7 (1994), S. 205-231.

Watzl, B., Leitzmann, C.: Bioaktive Substanzen in Lebensmitteln. S. 30-33, 76-82, 105-106, 139. 2. Aufl., Hippokrates, Stuttgart (1999).

Anschrift des Verfassers:

Dr. Bernhard Watzl
 Institut für Ernährungsphysiologie
 Bundesforschungsanstalt für
 Ernährung
 Haid-und-Neu-Str. 9
 76131 Karlsruhe