

Sulfide

Bernhard Watzl, Karlsruhe

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

Definition, Chemie, Vorkommen

Der Chemiker Theodor WERTHEIM isolierte 1844 als erster schwefelhaltige

Inhaltsstoffe aus Knoblauch. Durch Wasserdampfdestillation erhielt er aus zerriebenen Knoblauchzehen geringe Mengen an Knoblauchöl. Ausgehend von der lateinischen Bezeichnung für

Knoblauch (Allium) nannte er das Kohlenstoffgerüst dieser Schwefelverbindungen „Allyl-“, was sich bis heute in der chemischen Nomenklatur für die Kohlenstoffkette $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ gehalten hat. Diese als „Sulfide“ bezeichneten sekundären Pflanzenstoffe können in wasserlösliche (z. B. S-Allylcystein, Abb. 1) und fettlösliche (z. B. Diallylsulfid, Abb. 1) Verbindun-

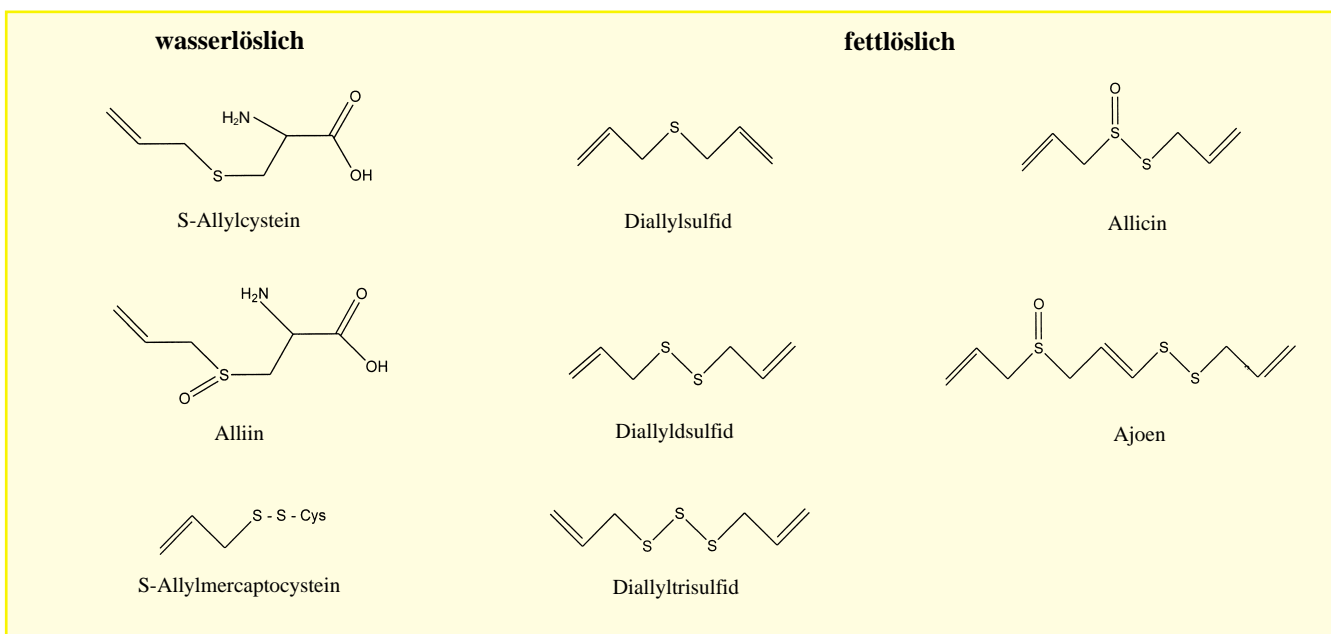


Abb. 1: In Allium-Gemüse vorkommende Sulfide

gen unterschieden werden. Obwohl weitere Liliengewächse wie Zwiebeln (Thiopropyl-Gruppe) und Lauch ebenfalls bedeutende Quellen für Sulfide sind, wurde der überwiegende Anteil wissenschaftlicher Studien mit Sulfiden des Knoblauchs (Thioallyl-Gruppe) durchgeführt.

Das geruchlose Alliin wird chemisch als (+)-S-Allyl-L-cysteinsulfoxid bezeichnet (Abb. 1). Es liegt in Knoblauch in einer Konzentration von bis zu 1,8 % vor. Durch mechanische Schädigung der Knoblauchzehe kommt das in den Vakuolen lokalisierte Enzym Alliinase in Kontakt mit dem zytosolischen Alliin, wodurch Sulfide wie Allicin gebildet werden (Abb. 2). Allicin selbst ist in der intakten Knoblauchzehe nur in Spuren vorhanden. Hauptwirkstoffe des flüchtigen Knoblauchöls sind Diallyldisulfid (DADS) und Diallyltrisulfid (DATS), zusätzlich finden sich Diallylsulfid (DAS) sowie Methylallyldisulfid (MADS) und Methylallyltrisulfid (MATS) (Tab. 1). Diese flüchtigen Verbindungen entstehen bei enzymatischer oder thermischer Zersetzung aus dem instabilen Allicin (Abb. 2). Während der Kühlungserhöhung von Knoblauch erhöht sich der Alliingehalt.

Kommerzielle Knoblauchpräparate enthalten kein Allicin. Auch das die fibrinolytische Aktivität beeinflussende Sulfid Ajoen wurde bisher weder in dehydriertem Knoblauchpulver noch in Tabletten, Ölen oder sonstigen Extrakten nachgewiesen. In Zwiebeln entsteht aus dem Sulfid S-Propenyl-L-cysteinsulfoxid der Tränenfaktor Propanthialsulfoxid. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass hierfür nicht allein das Enzym Alliinase verantwortlich ist, sondern dass ein weiteres Enzym, die sog. Tränenfaktor-Synthase, zusätzlich benötigt wird. In Kohlgewächsen liegt als Hauptsulfid S-Methyl-L-cysteinsulfoxid (SMCSO) vor, welches strukturell dem Alliin ähnlich ist. Alliin und SMCSO werden sowohl durch Alliinase als auch durch Cystinlyase metabolisiert. Die dadurch aus SMCSO gebildeten Metabolite sind nur gering wirksam im Vergleich zu Alliin- bzw. Allicinmetaboliten.

Bioverfügbarkeit, Stoffwechsel

S-Allylcystein (SAC, Abb. 1) ist eine der wasserlöslichen Sulfidverbindungen in Knoblauch (Gehalt bis zu 30 µg/g Frischgewicht). Nach oraler Aufnahme (670–820 µg/Person) konnte beim

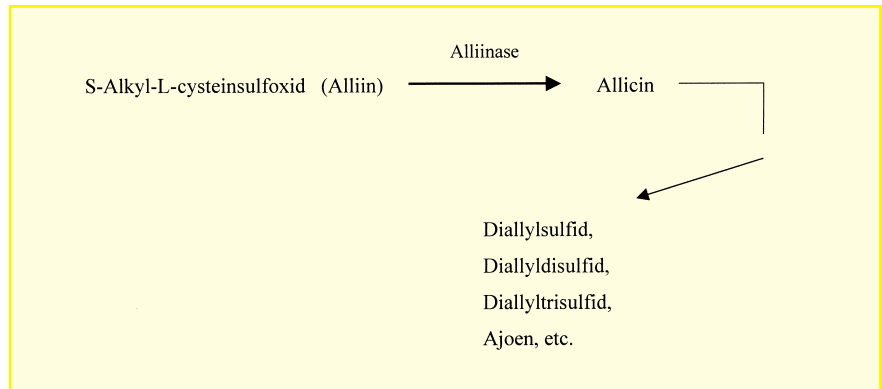


Abb. 2: Bildung flüchtiger Sulfide aus Allicin

Menschen eine maximale SAC-Plasmakonzentration von 23 ng/ml nachgewiesen werden. Die Gesamtmenge im Blut wurde mit 450 µg berechnet, was einer SAC-Bioverfügbarkeit von 55–67 % entspricht. Die Halbwertszeit lag bei 10 Stunden, und die Ausscheidungszeit wurde mit über 30 Stunden angegeben. Es liegen keine Daten zur Plasmakonzentration anderer wasserlöslicher sowie fettlöslicher Sulfide beim Menschen vor. Gegenwärtig ist es deshalb schwierig, die in In-vitro-Versuchen verwendeten Sulfidkonzentrationen und die damit erzielten Effekte auf die Situation beim Menschen zu übertragen.

Nach dem Verzehr von frischem Knoblauch wird die Aktivität der Alliinase im Magen durch die Magensäure irreversibel gehemmt, so dass es dort je nach pH-Wert des Mageninhaltes nur zu einer geringen Bildung von Allicin kommen kann. Allicin zerfällt in der Magensäure und setzt dabei flüchtige Sulfide wie DAS und DADS frei. Die Bedeutung von bakteriellen Alliinasen des Intestinaltrakts für die Sulfidsynthese und damit für die Sulfidbioverfügbarkeit ist nicht eindeutig geklärt. Nach dem Verzehr von frischem Knoblauch (25 g, entspricht etwa 90 mg Allicin) konnten fettlösliche Sulfide wie Allicin und das daraus gebildete Ajoen weder im Blut noch im Urin nachgewiesen werden. Knoblauch- und Zwiebelverzehr resultiert beim Menschen jedoch in einer erhöhten Ausscheidung von N-Acetyl-S-allylcystein und N-Acetyl-S-(2-carboxylpropyl)-cystein im Urin. Allylmercaptane und DAS wurden in der Ausatemluft gemessen.

Ernährungsphysiologie

Knoblauch ist auf Grund seiner vielfältigen physiologischen Wirkungen seit Jahrtausenden Bestandteil der Volks-

medizin. Im berühmten Papyrus Ebers (1550 v. Chr.) stehen 22 Rezepturen gegen Gesundheitsstörungen wie Herzbeschwerden, Kopfschmerzen, Insektenstiche und Geschwülste, die Knoblauch aufführen. Als Hauptwirkstoffe in Knoblauch gelten die Sulfide, da bei einer selektiven Entfernung der Sulfide die spezifischen Knoblaucheffekte ausbleiben. Viele der beschriebenen physiologischen Wirkungen der Sulfide wurden jedoch indirekt in Untersuchungen mit Knoblauch und seltener direkt in Versuchen mit isolierten Sulfiden beobachtet. Da für den Menschen kaum Daten zu den Sulfidkonzentrationen im Körper nach Knoblauchverzehr vorliegen, ist eine Einschätzung der In-vitro-Ergebnisse mit isolierten Sulfiden schwierig.

Eine antikanzerogene Wirkung der Sulfide ist bisher im Tierversuch für die Organe Speiseröhre, Magen, Dickdarm, Brust und Lunge nachgewiesen. Beim Menschen wurde in epidemiologischen Studien ein Zusammenhang zwischen dem Verzehr von sulfidhaltigen Gemüsearten wie Zwiebeln und dem Auftreten von Magenkrebs beobachtet. Fall-Kontroll-Studien in China, Hawaii und Griechenland zeigten, dass ein hoher Verzehr von Zwiebeln und anderen Liliengewächsen das Magenkrebsrisiko verringert. In einer ersten prospektiven Kohortenstudie (Beobachtungszeitraum 3,3 Jahre) konnte ebenfalls eine signifikante Verringerung des Magenkrebsrisikos durch einen hohen Zwiebelkonsum ($\geq \frac{1}{2}$ Zwiebel/Tag) beobachtet werden. Knoblauchpräparate sowie Lauch waren im Gegensatz dazu unwirksam. Keine Schutzwirkung durch Liliengewächse wurde in dieser Studie hingegen für Lungen-, Brust- und Dickdarmkrebs nachgewiesen. Im Gegensatz dazu wurde jedoch in retrospektiven Studien ein verringertes Dickdarmkrebsrisiko bei einem hohen

Verzehr von Zwiebeln festgestellt. Insgesamt korrelierte in 27 von 35 Fall-Kontroll-Studien ein hoher Knoblauchverzehr invers mit dem Krebsrisiko.

Diese Schutzwirkung beruht vermutlich auf vielfältigen Mechanismen, die im Zusammenhang mit der unterschiedlichen chemischen Struktur der wirksamen Sulfidverbindungen stehen. Hierzu zählen die Allicinmetaboliten DAS und DADS, MADS und MATS sowie Allylmercaptan, die als Reinsubstanzen vor Krebs schützten. Besonders bei Tumoren des Magen-Darm-Traktes waren sie wirksam, was auf eine lokale Induktion von Enzymen durch Sulfide schließen lässt, welche an der Entgiftung von Kanzerogenen beteiligt sind. Für diese spezifische Aktivität ist vermutlich die Allylgruppe wichtig, da ein Austausch dieser Gruppe durch eine Propylgruppe zur Inaktivität der Verbindung führt. Je mehr Allylgruppen vorhanden waren, umso stärker wurde die induzierte Kanzerogenese im Dickdarm gehemmt. Auch in der Lunge war die protektive Wirkung von der Sulfidstruktur abhängig. In diesem Organ waren Mono- und Disulfide wirksam, nicht hingegen Trisulfide. Diskutiert wird gegenwärtig, dass die Anzahl der Schwefelatome in den Sulfiden für deren organspezifische krebsschutzprotektive Wirkung wichtig ist.

Da Initiation und Promotion durch Sulfide moduliert werden, ist eine Beeinträchtigung sowohl von Phase-I-(selektive Hemmung der Aktivierung von Karzinogenen) als auch von Phase-II-Enzymen (z. B. Aktivierung der Glutathion-S-Transferase) wahrscheinlich. Terminale Allylgruppen sowie eine zentrale Disulfidgruppe waren in Untersuchungen für die maximale Induktion der Glutathion-S-Transferase π 1-1-Expression durch Sulfide essentiell. Darüber hinaus ist auch zwischen fett- und wasserlöslichen Sulfiden zu unterscheiden. Das fettlösliche DADS führte bei Zelllinien des Dickdarms zu einer Proliferationshemmung und induzierten Apoptose. Dagegen war das wasserlösliche Sulfid SAC in diesem Modell unwirksam. Ein weiterer Mechanismus betrifft den Schutz vor DNA-Adduktbildung. DNA-Addukte werden als erster Schritt in der durch Chemikalien induzierten Karzinogenese angesehen. In verschiedenen Tiermodellen verringerten Knoblauch bzw. Sulfide die DNA-Adduktbildung. Insgesamt sprechen die experimentellen Daten für

eine Schutzwirkung der Sulfide, wobei der spezifische Wirkmechanismus noch unklar ist.

Die Bedeutung der Sulfide als Antioxidanzien wird ebenfalls im Zusammenhang mit ihrer krebsschutzprotektiven Wirkung diskutiert. Eine Proliferationshemmung wurde bei Leukämiezellen durch Ajoen beobachtet. Dieses Sulfid aus Knoblauch induzierte in vitro nur bei Leukämiezellen die Apoptose, nicht jedoch bei gesunden Leukozyten. Ajoen stimulierte dosisabhängig die intrazelluläre Peroxidbildung sowie die redoxabhängige Aktivierung des nuklearen Transkriptionsfaktors NF κ B. Da das Antioxidans N-Acetylcystein beide Effekte unterdrückte, wird vermutet, dass Ajoen über diesen Mechanismus die Apoptose der Leukämiezellen auslöst. Allicin soll die LDL-Oxidation in vitro verlangsamen, \cdot OH-Radikale neutralisieren und die Bildung von Superoxidionen hemmen. Wurde die Alliinaseaktivität in Knoblauchextrakten gehemmt und dadurch die Bildung von Allicinmetaboliten, so war kein Einfluss auf die Superoxidionproduktion festzustellen.

Sulfide beeinflussen auch Stoffwechselforgänge, die bei der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine Rolle spielen. Daten aus kontrollierten Studien zur Cholesterin senkenden Wirkung von frischem Knoblauch zeigen, dass der Verzehr den Cholesteringehalt im Plasma signifikant erniedrigt. In-vitro-Versuche mit Rattenhepatozyten zeigten eine Hemmung des 14 C-Acetat-Einbaus während der Cholesterinsynthese durch wasserlösliche Sulfide wie SAC. In vergleichbaren Konzentrationen waren fettlösliche Sulfide wie DADS und DATS zwar stärker hemmend wirksam, aber gleichzeitig wiesen sie eine hohe Zytotoxizität auf, so dass wahrscheinlich deren Toxizität für die verringerte Cholesterinsynthese verantwortlich ist. Sulfide wie das Alliin reagieren mit SH-Gruppen der HMG-CoA-Reduktase, dem Schlüsselenzym der Cholesterinsynthese in der Leber

und blockieren vermutlich dadurch die Cholesterinsynthese. Ein weiteres Schlüsselenzym der Cholesterinsynthese, Squalenmonooxygenase, wird in seiner Aktivität ebenfalls durch Allylsulfide über eine Reaktion mit SH-Gruppen des Proteins gehemmt. Strukturanaloge Sulfide ohne Allylgruppe (z. B. S-Propylcystein) waren hingegen nicht aktiv.

Sulfide besitzen eine stark hemmende Wirkung auf die Thrombozytenaggregation und eine aktivierende Wirkung auf die Fibrinolyse. Als besonders wirksame Sulfide in Knoblauch wurden Allicin und Ajoen identifiziert, welche die Thrombozytenaggregation über eine Hemmung von Enzymen des Cyclo- bzw. Lipoxygenasesystems beeinflussen. Aus Allicin können weitere Verbindungen mit antithrombotischer Wirkung entstehen. In Humanstudien führte die tägliche Aufnahme von 6 Knoblauchzehen über die Dauer von 2 Wochen zu einer Erhöhung der fibrinolytischen Aktivität, hingegen war die Aufnahme von 2 Zehen pro Tag ohne Wirkung. Im Tierversuch führte die tägliche Aufnahme von unerhitztem Zwiebelsaft zu einer verringerten Thrombozytenaggregation sowie zu einer verminderten Thromboxanfreisetzung. Erhitzter Zwiebelsaft war dagegen unwirksam.

Die Aufnahme von gefriergetrocknetem Knoblauchpresssaft bewirkte im Tierversuch eine Blutdrucksenkung. Zwar wurden solche Effekte nach Aufnahme von Knoblauch auch beim Menschen beobachtet, allerdings ist bisher nur in wenigen Studien eine statistisch signifikante Senkung des Blutdrucks festgestellt worden. Als Wirkstoff in Knoblauch wurde Allicin identifiziert, das möglicherweise über eine Beeinflussung der Cyclooxygenase wirkt.

Die antibakteriellen Wirkungen der Sulfide sind seit langer Zeit bekannt. Möglicherweise wird die Tumorentwicklung auch über diese antibakteriellen Eigenschaften gehemmt. Dieser Hypothese liegt zu Grunde, dass Sulfide das bakterielle Wachstum im Magen und dadurch die bakterielle Nitratreduktion hemmen. Die Umwandlung von Nitrat zu Nitrit wird vermindert, wodurch die endogene Nitrosaminbildung herabgesetzt wird. Sulfide hemmen in vitro in Verdünnungen von 1 : 10 000 bis 1 : 100 000 das Wachstum von Staphylokokken und anderen Bakterien über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden.

Tab. 1: Vorkommen einiger flüchtiger Sulfide in Knoblauch [7]

Sulfide	μ g/g Knoblauch
Diallylsulfid	30–99
Diallyldisulfid	530–613
Diallyltrisulfid	903–1 025
Methylallyldisulfid	83–104
Methylallyltrisulfid	251–271

Darmbakterien scheinen ebenfalls in der Lage zu sein, derartige Sulfide aus den entsprechenden Vorstufen zu bilden. Dabei bestehen Unterschiede bezüglich der Empfindlichkeit intestinaler Mikroorganismen gegenüber bestimmten Sulfiden. So wurde bei gleicher Dosis eine 10fach stärkere Hemmwirkung gegenüber *E. coli* als gegenüber *Lactobacillus casei* beobachtet. Deshalb ist ein modulierender Einfluss der Sulfidmetabolite auf die Darmflora als wahrscheinlich anzunehmen. Ursachen für diese selektive Hemmwirkung sind unbekannt.

Knoblauchsaft unterdrückt in vitro in einer Verdünnung von 1 : 125 000 das Wachstum grampositiver und gramnegativer Bakterien sowie von Bazillen, Pilzen und Hefen. Relativ geringe Mengen an Sulfiden, wie sie z. B. in einem wässrigen Extrakt aus zwei

kleinen unerhitzten Knoblauchzehen enthalten sind, hemmen in vitro das Wachstum von *Helicobacter pylori*. Da die selektive Entfernung der Sulfide aus Knoblauch deren antimikrobielle Wirkung aufhebt, ist wahrscheinlich diese Gruppe an sekundären Pflanzenstoffen primär für diesen Effekt verantwortlich. Als ein Mechanismus für die antimikrobielle Wirkung wird wiederum die Bindung von Allicin an SH-Gruppen von Enzymen in Bakterien und Pilzen und eine damit verbundene Enzymhemmung diskutiert.

Inhaltsstoffe von Knoblauch können auch die spezifische sowie unspezifische Immunantwort modulieren. Über diesen Mechanismus beeinträchtigen sie im Tierversuch möglicherweise das Wachstum transplanter Tumore und vermindern die Inzidenz bestimmter spontan auftretender Tumore. Aus humanen Interventionsstudien mit Knoblauch ist bekannt, dass eine hohe Dosierung mit einer Steigerung der lytischen Aktivität der natürlichen Killerzellen einhergeht. Allerdings sind alle Studien hierzu mit Knoblauch bzw. -extrakten durchgeführt worden und nicht mit Sulfiden. Da in Knoblauch auch im-

munstimulierende Proteine nachgewiesen worden sind, ist die potenzielle immunmodulierende Wirkung der Sulfide nicht geklärt. Kürzlich konnte in vitro für Alliin bei Blutlymphozyten eine Stimulation der Proliferation sowie der Zytokinproduktion nachgewiesen werden. Zusätzlich war die Phagozytosekapazität der Granulo-



Foto: bilderbox

Knoblauch enthält bis zu 1,8 % Alliin.

zyten/Monozyten erhöht. Im Tierversuch steigerte die Aufnahme von DADS (200 mg/kg Körpergewicht) ebenfalls die mitogen induzierte Lymphozytenproliferation.

Unerwünschte Wirkungen – Toxizität

Die Vielfalt an Sulfiden ist bisher nur unzureichend bezüglich ihrer Toxizität überprüft. Die wenigen verfügbaren Daten zeigen, dass Sulfide wie DAS nach oraler Applikation (100 mg/kg KG) während der Promotionsphase im Tiermodell des chemisch induzierten Leberkrebses zu vermehrten präneoplastischen Veränderungen in der Leber führen können. Daraus hat man geschlossen, Sulfide könnten die Leberkarzinogenese fördern. Allerdings liegen die eingesetzten Sulfidmengen deutlich über der Menge von 90 mg Allicin, die mit 25 g Knoblauch aufgenommen werden. Bezogen auf einen 70 kg schweren Menschen würde die im Tiermodell eingesetzte Dosis einer täglichen Knoblauchmenge von etwa 2 kg entsprechen. Die LD₅₀ für SAC lag im Tierversuch bei über 8,8 g/kg Körpergewicht und war somit vergleich-

bar mit der von essentiellen Aminosäuren.

Aktuelle Zufuhr/ Versorgungszustände

Es liegen keine Werte für die durchschnittliche Sulfidzufuhr beim Menschen vor.

Literaturhinweise:

1. Ackermann R.T., Mulrow, C.D., Ramirez, G., Gardner, C.D., Moribondi, L., Lawrence, V.A.: Garlic shows promise for improving some cardiovascular risk factors. *Arch. Intern. Med.* 161 (2001), S. 813-824.
2. Fleischauer, A.T., Poole, C., Arab, L.: Garlic consumption and cancer prevention: meta-analyses of colorectal and stomach cancers. *Am. J. Clin. Nutr.* 72 (2000), S. 1047-1052.
3. Harris, J.C., Cottrell, S.L., Plummer, S., Lloyd, D.: Antimicrobial properties of *Allium sativum* (garlic). *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 57 (2001), S. 282-286.
4. Kodera, Y., Suzuki, A., Imada, O., Kasuga, S., Sumioka, I., Kanazawa, A., Taru, N., Fujikawa, M., Nagae, S., Masamoto, K., Maeshige, K., Ono, K.: Physical, chemical, and biological properties of S-allylcysteine, an amino acid derived from garlic. *J. Agric. Food Chem.* 50 (2002), S. 622-632.
5. Stevinson, C., Pittler, M.H., Ernst, E.: Garlic for treating hypercholesterolemia. *Ann. Intern. Med.* 133 (2000), S. 420-429.
6. Watzl, B., Leitzmann, C.: Bioaktive Substanzen in Lebensmitteln. S. 45-46, 96-99, 103-105, 119-120, 122-124, 130-131, 138-139, 151, 154. 2. Aufl., Hippokrates, Stuttgart (1999).
7. Yu, T.H., Wu, C.M., Liou, Y.C.: Volatile compounds from garlic. *J. Agric. Food Chem.* 37 (1989), S. 725-730.

Anschrift des Verfassers:

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