

## Kreuzblütler und entzündliche Darmkrankheiten

Auf der Suche nach wirksamen Therapien entzündlicher Darmkrankheiten wuchs das Interesse an Kreuzblütlern und ihren sekundären Pflanzenstoffen als mögliche Option. Forscher aus den USA geben einen Einblick in die Wirkungen und Vorteile von Kreuzblütlern und ihren bioaktiven Substanzen, zu denen Glucosinolate, Isothiocyanate, Flavonoide und polyphenolische Verbindungen mit anti-entzündlichen und antioxidativen Wirkungen gehören.

Die chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED) ist sehr komplex und schwierig zu behandeln, da zu ihr mehrere Pathologien wie Entzündungen, oxidativer Stress, Dysbiose und Darmschäden gehören. Sie verursachen Entzündungen, Durchfall, rektale Blutungen und Bauchschmerzen aufgrund von schweren Schäden, einem überaktiven Immunsystem, oxidativen Stress und Störungen des Mikrobioms. Die Colitis ulcerosa (UC) betrifft in erster Linie das Rektum und den Dickdarm und führt zu Entzündungen, Schmerzen und Durchfall, einschließlich von schleimigem und blutigem Stuhl, was Anämie und Eisenmangel zur Folge hat, auch das Risiko für Dickdarmkrebs, die zweithäufigste Krebstodesursache weltweit, ist erhöht. Bei Morbus Crohn (CD) ist eine chronische Entzündung des distalen Darms, die zu Läsionen entlang des gesamten Darms, Immunintoleranz gegenüber Nahrungsmitteln, Fieber, Müdigkeit und Komplikationen wie Stenosen, Fisteln und Strikturen führt. Die Patienten erleben häufig Remissionen und wiederkehrende Schübe, die bis zur chirurgischen Entfernung der geschädigten Darmregionen führen können. Es entsteht ein kontinuierlicher pathologischer Kreislauf von Komorbiditäten: Malabsorption und Mangelernährung können zu Adipogenese, Fettleibigkeit, Diabetes und nichtalkoholischer Fettlebererkrankung führen; CED-Stress wird mit 8-9 % Schwangerschaftsverlusten oder Frühgeburten in Verbindung gebracht; Beeinträchtigung des psychischen Wohlbefindens, einschließlich Angstzuständen, Depressionen und Zwangsstörungen etc. CED-Fälle nahmen in den USA und anderen Ländern stark zu, dabei spielen verschiedene Faktoren eine Rolle, u. a. Lebensstil, Verstärkung, Umweltbelastung, Stress und einige genetische Marker. Das gilt auch für die Ernährung und den häufigen Verzehr ultraverarbeiteter Lebensmittel. Eine Studie zeigte z. B. einen Zusammenhang von 70 % zwischen CED und einer ungesunden Ernährung mit viel Zucker, gesättigten Fetten und geringer Zufuhr an Ballaststoffen, Obst und Gemüse. Die CED-Therapie konzentriert sich auf die Linderung von Entzündungen, den oxidativen Stress oder die mikrobielle Dysbiose und wird durch Nebenwirkungen oder individuelle Ausprägungen der Symptome erschwert. Medikamente wie Immunsuppressiva, Antibiotika und Steroide sowie chirurgische Eingriffe können zur Remission führen, doch viele Patienten sprechen mit der Zeit immer weniger darauf an. Schübe können spontan erfolgen, was den Wirksamkeits-Verlust der Medikamente verschleiert. Daher ist ein

kostengünstiger, effizienter Ansatz zur Verringerung von oxidativem Stress, Entzündungen und Dysbiose für die CED-Therapie von entscheidender Bedeutung. Die komplexe Beziehung zwischen dem oxidativen Stress und Entzündungen kann zu einem Teufelskreis führen, wenn Immunzellen reaktive Sauerstoffspezies bilden, als Reaktion auf intestinale Verletzungen, freie Radikale und reaktive Stickstoffspezies im Darm, um weitere Entzündungszellen zu rekrutieren, was die CED verschlimmert. Die Epithel-Barriere des Darms ist sehr wichtig für die selektive Durchlässigkeit, um essenzielle Nährstoffe passieren zu lassen und schädliche Substanzen abzuhalten. Beschädigte Barrieren verursachen einen ROS-Überschuss, eine unzureichende Produktion von Antioxidantien und einen undichten Darm, bei dem ein Zustrom pathogener Bakterien die NFκB-Epithelzellen aktiviert und Immunzellen rekrutiert, was die Homöostase der Darm-Mikrobiota stört. Ähnlicherweise enthält das Gefäßsystem im Darm mehrere Verbindungen, die für die selektive Permeabilität und Gefäßerweiterung entscheidend sind. Die Interaktion zwischen Endothel- und Immunzellen im Darm könnte letztlich zu Thrombozytenaggregation, intestinaler Koagulation, Ischämie und Dysbiose führen.

Mikroorganismen besiedeln den Magen-Darm-Trakt von der Mundhöhle bis zum Rektum. Die Zusammensetzung der mikrobiellen Gemeinschaften variiert je nach anatomischer Lage und Ernährung, was den Darm entweder schützen oder für CED prädisponieren kann. Die mikrobielle Besiedelung gesunder Menschen und von CED-Patienten sind sehr individuell, und die Veränderungen bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn sind unterschiedlich. Außerdem gibt es Unterschiede zwischen der mukosalen und luminalen Mikrobiota in den entzündeten und nicht entzündeten Geweben von CED-Patienten. Zwischen dem Immunsystem des Darms, dem oxidativen Stress und Verlust kommensaler Bakterien besteht ein signifikanter kausaler Zusammenhang. Dysregulierte Entzündungsprozesse können zu unangemessenen Reaktionen auf reguläre Darmbewohner und zur veränderten mikrobiellen Architektur, zur Dysbiose, führen. Es hängt von der Situation ab, ob die Dysbiose einer Entzündung vorausgeht oder ob sie zur Entzündung führt. Studien zeigen, dass CED-Patienten wohl eine geringere mikrobielle Vielfalt aufweisen, mit mehr pathogenen Bakterien und weniger nützlichen Arten, was die Produktion kurzkettiger Fettsäuren (SCFA)

reduziert, dabei aber den Schwefel-Stoffwechsel erhöht. Daher ist die Dysbiose bei Morbus Crohn ausgeprägter, mit einer Zunahme von Pathogenen (z. B. *Enterococcus* spp., *Lactobacillus fermentum*, *Clostridioides difficile*, *Shigella flexneri* etc.) und Abnahme von Kommensalen (z. B. *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus* spp., *Bacteroides fragilis* etc.). Bei Patienten mit Colitis ulcerosa wurde ein Anstieg von *Pseudomonadota* (Proteobacteria), *Actinobacteria* und *Prevotella* spp. sowie die Abnahme von *Bacteroidota* (Bacteroidetes) festgestellt. Die Dysbiose bleibt auch bei inaktiver Krankheit bestehen, so dass ein Rückgang von *F. prausnitzii* und *Clostridium coccoides* einen Rückfall vorhersagen kann.

Bei CED kann die Entwicklung von Dysbiose, Entzündungen und dem oxidativen Stress durch die Ernährung beeinflusst werden, und zwar rund 5-mal stärker als durch genetische Faktoren. Ein hoher Fett- und Zuckerkonsum kann die Schleimhaut-Dysbiose, Entzündungen und den horizontalen Gentransfer im Mikrobiom verstärken, um die pathogene Besiedlung mit *Pseudomonadota* und *Bacillota* (Firmicutes) zu erhöhen und die kurzkettigen Fettsäuren (SCFA) bildenden Bakterien (*Roseburia* spp., *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus bromii*) zu verringern. Dysbiose und geschädigte Darmzellen begünstigen den Zufluss von ROS und Inflammasomen aufgrund einer gestörten Mitochondrien-Biogenese: Hypoxische Epithelzellen und entzündliche Zytokine induzieren eine undichte Elektronentransferkette in den Mitochondrien und die Produktion von Peroxidase für den oxidativen Stress, was zur unzureichenden Energieproduktion und Müdigkeit führt. In einer Studie wurden erhöhte Konzentrationen von CRP und Monozyten im Plasma von Personen festgestellt, die sich ungesund ernährten, was auf eine CED-ähnliche, durch fettreiche Ernährung ausgelöste systemische Entzündung hinweist. Adipositas zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Typ-2-Diabetes und CED-Schweregrad mit erhöhter Entzündung und verminderten Tight-Junction-Proteinen wie Epithel-Cadherin. Diese Marker spiegeln die epitheliale Permeabilität und den Entzündungseinstrom und -rückhalt im Dickdarm wider. Daher fördert eine ungesunde Ernährung Dysbiose, Entzündungen und den mitochondrien-induzierten oxidativen Stress. Eine gesunde Ernährung, die reich an Ballaststoffen, Antioxidantien und antientzündlichen Stoffwechselprodukten ist, kann die SCFA-bildenden Bakterien erhöhen, die Mikronährstoffe und sekundäre Pflanzenstoffe aus der Nahrung verstoffwechseln und so zur CED-Therapie beitragen. Gemüse mit reichlich Glucosinolaten und Polyphenolen kann die Diversität der Mikrobiota fördern, die antioxidative Aktivität erhöhen und Entzündungen über eine erhöhte Produktion von Cystein in der Nahrung und von SCFA in der Mikrobiota verringern. SCFA können G-Protein-gekoppelte Rezeptoren binden, um Entzündungsgene zu verändern und die antioxidative Wirkung von Glutathion zu erhöhen.

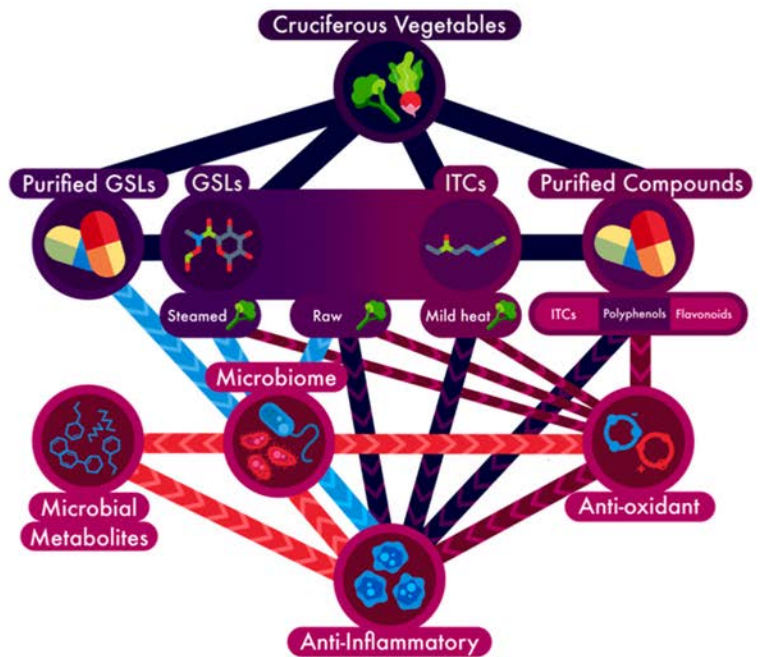
Kreuzblütler (Brassicaceae oder Cruciferae) sind reich an bioaktiven Verbindungen, die sich positiv auf die Gesundheit auswirken. Sie tragen mit prä- und probiotischen, antientzündlichen und antioxidativen Wirkungen zur Regulierung der Mikrobiota-Gemeinschaft im Darm und zur Schwächung pathogener

CED-Signale bei. Dazu gehören vor allem Brokkoli und seine Sprossen, Rosen-, Blumen-, Weiß- Rot- und Grünkohl sowie Senfpflanzen, Rettich und Rucola etc. Glucosinolate, Flavonoide und Polyphenole aus Kreuzblütlern liefern antioxidative und antientzündliche Wirkstoffe zur Linderung von CED-Symptomen und zur Heilung von Darmschäden. Die Ernährung mit Kreuzblütlern kann mit Glucosinolaten (z. B. Glucoraphanin, Sinigrin, Glucoerucin) versorgen, die durch pflanzliche Myrosinase und Enzyme der Darm-Mikrobiota in Isothiocyanate wie Sulforaphan und Erucin umgewandelt werden, das kommt der Darm- und Systemgesundheit zugute. Sulforaphan wirkt gegen CED, indem es die Nrf2-Redox-Homöostase aufrechterhält, Tight Junctions schützt, kommensale Bakterien rekrutiert sowie Antioxidantien und antientzündliche Marker erhöht. Brokkolisprossen besitzen mehr Antioxidantien, einen höheren Gehalt an Gesamt-Phenolen und Glucosinolaten, die Isothiocyanate liefern, als andere Kreuzblütler. Brokkoli, Grünkohl und Rettich sind reich an Flavonoiden wie Quercetin und Cyanidin sowie an Polyphenolen wie Ferulasäure, Sinapinsäure und Kaffeesäure, die präbiotisch wirken, die Endothel- und Epithelbarriere schützen, antioxidativ, antientzündlich, antiadhäsiv wirken und so den Effekt von Isothiocyanaten gegen CED ergänzen. Wichtig ist, dass das Kochen oder andere Zubereitungen von Kreuzblütlern die Bioverfügbarkeit der sekundären Pflanzenstoffe und den Ort im Magen-Darm-Trakt, an dem sie absorbiert werden, beeinflussen. Künftige Forschungen sollten kombinierte Wirkungen von sekundären Pflanzenstoffen aus Kreuzblütlern als ganzheitlichen Ansatz für die Entwicklung von Therapie- oder Ergänzungsmitteln für die klinische CED-Therapie untersuchen.

Die Forscher ziehen das Fazit: Kreuzblütler und ihre sekundären Pflanzenstoffe mit potenziellen antioxidativen, antientzündlichen und präbiotischen Wirkungen können dazu beitragen, CED zu verhindern oder zu lindern. Obwohl viele Studien darauf hindeuten, dass Glucosinolate, Isothiocyanate, Polyphenole und Flavonoide CED-Patienten zugute kommen können, gibt es bisher nur wenig Berichte über diese Mechanismen von Polyphenolen und Flavonoiden. Sie zeigen, dass Flavonoide und phenolische Verbindungen vorteilhafte Eigenschaften haben, die mit dem von Glucosinolaten abgeleiteten Sulforaphan und Konjugaten zusammenwirken können, um die Darmgesundheit zu regenerieren und CED zu verhindern. Brokkoli und seine Sprossen sind die am meisten untersuchten Kreuzblütler mit einem hohen Anteil bioaktiver Verbindungen, die am stärksten mit Vorteilen bei CED in Verbindung gebracht werden. Künftige Forschungen sollten die Methoden der Zubereitung, Dosierung, Art der bioaktiven Verbindungen, Verabreichung und den Zeitraum der Intervention als entscheidende Faktoren berücksichtigen, die den Nutzen von Kreuzblütlern bei CED beeinflussen könnten.

Quelle:

*Tolu El. Alaba et al., Current Knowledge on the Preparation and Benefits of Cruciferous Vegetables as Relates to in Vitro, in Vivo, and Clinical Models of Inflammatory Bowel Disease. In: CDN Current Developments in Nutrition, online 17.4.2024, doi: 10.1016/j.cdnut.2024.102160.*



**Abb. 1:** Entzündliche Darmerkrankungen sind durch Entzündungen, oxidativen Stress und Dysbiose gekennzeichnet, und klinische, In-vivo- und In-vitro-Studien zeigten, dass Kreuzblütler in der Ernährung diese Faktoren beeinflussen können. Kreuzblütler und ihre sekundären Pflanzenstoffe wie Glucosinolate (GSL), Isothiocyanate (ITC), Flavonoide und Polyphenole modulieren Entzündungen, oxidativen Stress, Dysbiose und die Darmbarriere, fördern probiotische Bakterien, die mikrobielle Homöostase und die Darmgesundheit und regulieren antientzündliche und antioxidative Gene. Sie stellen ein potenzielles diätetisches Management für Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen dar.

**Abb 2:** Kreuzblütler oder ihre gereinigten Verbindungen können Entzündungssymptome über mehrere Wege lindern. Ballaststoffe, Glucosinolate (GSL), Isothiocyanate (ITC), Flavonoide und Polyphenole können Entzündungen, Immunaktivierung, oxidativen Stress und Barrierschäden verringern und funktionelle Mikrogen-Gemeinschaften fördern. Jeder Weg hat direkte und indirekte Vorteile.

## Quercetin bei entzündlichen Darmkrankheiten

In einer prospektiven Kohortenstudie wurde untersucht, ob die Aufnahme von Quercetin über die Nahrung die Krankheitsaktivität bei Patienten mit entzündlichen Darmkrankheiten verringern kann.

Die chronisch-entzündlichen Darmkrankheiten (CED) sind durch schubweise auftretende Entzündungen des Magen-Darm-Trakts gekennzeichnet. Aufgrund des chronischen Charakters der Krankheit und der hohen Prävalenz von Komplikationen sind CED-Patienten mit einer eingeschränkten Lebensqualität und erheblichen Belastungen konfrontiert. Daher ist es notwendig, geeignete und wirtschaftlich verträgliche Methoden für die langfristige CED-Therapie zu finden, um die Häufigkeit negativer Folgen zu verringern. Man geht davon aus, dass die Ernährung eine entscheidende Rolle bei der CED-Prognose spielt, das gilt für die Aufnahme einzelner Nährstoffe bis hin zur gesamten Ernährungsweise. Frühere Längsschnitt-Kohortenstudien zeigten, dass 25-Hydroxyvitamin D, verarbeitetes Fleisch und eine kardioprotektive Ernährung eine entscheidende Rolle bei der

Bewältigung langfristig negativer CED-Folgen spielen können. Quercetin, ein wichtiges Flavonoid, das reichlich in Obst (z. B. Äpfeln), Gemüse (z. B. Zwiebeln), Rotwein und Tee enthalten ist, hat ebenfalls das Potenzial, die negativen CED-Folgen zu verbessern. Einige Nachweise aus Tierstudien zeigten, dass Quercetin den Schweregrad der Colitis verringern kann. Eine Meta-Analyse von elf präklinischen Studien kam zu dem Schluss, dass Quercetin die CED durch antientzündliche, antioxidative Wirkungen, Zytoprotektion, Barrierschutz und Floraregulation verbessern kann. Doch es gibt bisher nur wenig Nachweise für einen direkten Zusammenhang zwischen Quercetin und den Wirkungen bei CED-Patienten. Nach dem aktuellen Expertenkonsens der „International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases“ sind die Enterotomie (Darmresektion) und Mortalität

wichtige Ergebnisse, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität bedrohen und die mittel- bis langfristige CED-Prognose beeinflussen. Eine Gruppe chinesischer Forscher führte dazu eine prospektive Kohortenstudie durch, um den Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Quercetin über die Nahrung und dem Risiko der Enterotomie und Gesamt-Mortalität bei CED zu untersuchen. Sie quantifizierten die Zusammenhänge auch in verschiedenen Untergruppen (z. B. Geschlecht) von CED-Patienten, um Merkmale zu identifizieren, die möglicherweise stärker von Quercetin profitieren.

Einbezogen in die Untersuchung waren 2.293 Teilnehmer mit CED (764 mit Morbus Crohn, 1.529 mit Colitis ulcerosa, mittleres Alter 59,2 Jahre, 50,9 % weiblich) aus der UK Biobank. Dies ist ein laufendes prospektives Kohortenprojekt, das Daten von etwa 500 000 Teilnehmern in Großbritannien sammelt, die durch wiederholte Untersuchungen, Online-Befragungen und Verknüpfungen mit nationalen Daten beobachtet werden. Die Teilnehmer nahmen im Zeitraum 2009-2012 an bis zu fünf Runden von 24-Stunden-Ernährungserhebungen teil, bei denen ihr täglicher Verzehr verschiedener Lebensmittel detailliert erfasst wurde. Die Quercetin-Aufnahmen wurden anhand von nationalen Nährstoff-Datenbanken geschätzt. Die durchschnittliche Aufnahme von Quercetin betrug bei den Teilnehmern 17,4 mg pro Tag. Nach einer mittleren Nachbeobachtung von 9,6 Jahren wurden in dieser Gruppe 193 Fälle von Enterotomie und 176 Todesfälle dokumentiert.

Im Vergleich zu Teilnehmern mit dem niedrigsten Quartil der Quercetin-Aufnahmen waren die Teilnehmer in den höchsten Quartilen mit einem geringeren Risiko für die Enterotomie (HR: 0,46) und die Gesamt-Mortalität (HR: 0,53) bei CED verbunden. Die inverse Verbindung zwischen Quercetin und Enterotomie war konsistent bei Morbus Crohn (HR: 0,30), jedoch nicht bei Colitis ulcerosa (HR: 0,58), während die inverse Assoziation zwischen Quercetin und Mortalität sowohl bei Morbus Crohn als auch bei Colitis ulcerosa konsistent waren. Die Assoziationen waren in den Analysen von Untergruppen ähnlich und blieben auch nach mehreren Sensitivitätsanalysen signifikant.

Die Forscher ziehen das Fazit: Eine höhere Aufnahme von Quercetin über die Nahrung war mit einem geringeren Risiko der Enterotomie und Gesamt-Mortalität bei CED verbunden. Die Studie liefert neue Erkenntnisse, die den Nutzen von Quercetin für CED-Patienten weiter unterstützen. Diese Beziehungen sollten künftig in weiteren Bevölkerungs- und klinischen Studien erforscht werden.

Quelle:

*Tianyu Wang et al., Higher Dietary Quercetin Intake Is Associated with Lower Risk of Adverse Outcomes among Individuals with Inflammatory Bowel Disease in a Prospective Cohort Study. In: The Journal Of Nutrition, Vol. 154, Nr. 6, Juni 2024, doi: 10.1016/j.tjn.2024.04.025.*

... und ein Hinweis von PreventNetwork:

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene gut verträgliche umfassende Kombinationsprodukte zur Ergänzung des Mikronährstoffstatus, sowie Monoprodukte zur gezielten Gabe an (z.B. Quercetin, Crucera-SGS mit Sulforaphan-Glucosinolate aus Brokkolisamen Extrakt, EnteroMend als Darmformel - u.a. mit Glutamin, Curcumin, Boswellia, Präbiotika, kurzkettige Fettsäuren, Poly-Resveratrol mit antioxidativen Pflanzenextrakten, Vitamin C with Flavonoids, u.a. von Thorne Research).