

# DIPLOMARBEIT

## Sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe in der Prävention von Herz-Kreislauf- Erkrankungen

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Naturwissenschaften (Mag. rer. nat)

Verfasserin:	Eva Kristandl
Matrikel-Nummer:	8402300
Studienrichtung (lt. Studienblatt):	Ernährungswissenschaften A474
Betreuerin:	Ass.-Prof. Mag. Dr. Petra Rust

Wien, am 20. Jänner 2009



## DANK

Mein Dank gilt zunächst meiner Diplomarbeits-Betreuerin Frau Ass.-Prof. Mag. Dr. Petra Rust für die Überlassung des Themas und die Hilfestellung bei der Korrektur dieser Arbeit.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Familie für deren Unterstützung in jeder Hinsicht bedanken. Vor allem bei meiner Schwester Mag. Karin Pilsa für das Korrekturlesen meiner Diplomarbeit. Sie hat sich tapfer durchgekämpft, obwohl sie nie ganz genau gewusst hat, was sie da liest.

Ein Dankeschön gilt meinen Freunden, für die Treue, die sie mir während der letzten Jahre trotz meines Zeitmangels gehalten haben und für die aufmunternden und lobenden Wortspenden. Besonders erwähnen möchte ich hier Uschi Tychy und Lore Filek.

Danke sagen möchte ich auch meiner Studienkollegin Mag. Simone Fässler, die durch ihr anspornendes Wesen einen wichtigen Beitrag zu meinem raschen Studienfortgang geleistet hat.

Einen speziellen Dank richte ich an alle Personen, die mir auf unterschiedliche Weise geholfen haben, meinen Weg zu finden und zu gehen und mich somit ermutigt haben, auch im höheren Alter ein Studium zu absolvieren.

für Klara und Maxi.....



# INHALTSVERZEICHNIS

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN .....	III
VERZEICHNIS DER TABELLEN .....	V
1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG .....	1
2. HERZ-KREISLAUF-ERKRANKUNGEN .....	2
2.1    Statistische Hintergründe.....	2
2.2    Herz-Kreislauf-System Anatomie und Physiologie .....	3
2.3    Definition Herz-Kreislauf-Erkrankungen.....	5
2.3.1    Arteriosklerose.....	6
2.3.1.1 Oxidativer Stress .....	8
2.3.1.2 Entzündung .....	9
2.4    Risikofaktoren.....	10
2.4.1    Hypertonie .....	12
2.4.2    Lipide.....	12
2.4.3    C-reaktives Protein .....	15
2.4.4    Diabetes mellitus Typ 2 .....	15
2.4.5    Übergewicht und Adipositas .....	16
2.4.6    Rauchen .....	18
2.4.7    Alkohol.....	18
2.4.8    Körperliche Fitness.....	19
3. SEKUNDÄRE PFLANZENINHALTSSTOFFE .....	21
3.1    Definition.....	21
3.2    Einteilung und Vorkommen.....	22
3.3    Funktionen in der Pflanze .....	27

3.4	Funktionen beim Menschen .....	28
3.5	Unerwünschte Wirkungen beim Menschen .....	32
4.	SEKUNDÄRE PFLANZENINHALTSSTOFFE UND HERZ- KREISLAUF-ERKRANKUNGEN .....	35
4.1	Polyphenole.....	35
4.2	Carotinoide .....	43
4.3	Phytosterole.....	52
4.4	Phytoestrogene .....	60
4.5	Sulfide .....	72
4.6	Phytinsäure .....	78
4.7	Saponine .....	80
5.	SCHLUSSBETRACHTUNG.....	82
6.	ZUSAMMENFASSUNG .....	88
7.	SUMMARY.....	89
8.	LITERATURVERZEICHNIS.....	90

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abb. 2.1.1 Körperkreislauf [BENNINGHOFF, DRENCKHAHN 2004]
- Abb. 2.1.2 Lungenkreislauf [BENNINGHOFF, DRENCKHAHN 2004]
- Abb. 2.1.3 Blutfluss durch das Herz [KLINKE et al. 2005]
- Abb. 2.1.4 Große Arterien des Menschen, große Venen des Menschen [LIPPERT 2003]
- Abb. 2.1.5 Arteriosklerose, Stadieneinteilung nach der WHO [PSCHYREMBEL 2007]
- Abb. 3.2.1 Strukturformel Phenole [WIKIPEDIA, 2008]
- Abb. 3.2.2 Strukturformeln Anthocyanidine und Flavonole [BIESALSKI, GRIMM, 2007]
- Abb. 3.2.3 Strukturformel Carotinoide [BIESALSKI, GRIMM, 2007]
- Abb. 3.2.4 Strukturformel Phytosterole [BIESALSKI, GRIMM, 2007]
- Abb. 3.2.5 Strukturformel Isoflavone [BIESALSKI, GRIMM, 2007]
- Abb. 3.2.6 Strukturformel Sulfide [BIESALSKI, GRIMM, 2007]
- Abb. 3.2.7 Strukturformel Phytinsäure [WIKIPEDIA, 2008]
- Abb. 3.2.8 Strukturformel Triterpen [BIESALSKI, GRIMM, 2007]
- Abb. 3.2.9 Strukturformel Glucosinolate [BIESALSKI, GRIMM, 2007]
- Abb. 3.2.10 Strukturformel D-Limonen [BIESALSKI, GRIMM, 2007]
- Abb. 3.2.11 Strukturformel Atazanavir [WIKIPEDIA, 2008]
- Abb. 3.4.1 Auswirkungen von sekundären Pflanzeninhaltsstoffen [HOLST, WILLIAMSON 2008]
- Abb. 4.1.1 Strukturformel Quercetin [BOOTS et al., 2008]
- Abb. 4.2.1 Ausrichtung von polarem Astaxanthin in der Bilayermembran [PASHKOW et al., 2008]
- Abb. 4.2.2 Astaxanthin verzögert die Bildung von OxLDL, gemessen an der Diene Bildung bei 234 nm [PASHKOW et al., 2008]
- Abb. 4.3.1 Gesamtcholesterol nach 15 und 30 tägiger Intervention mit angereicherter und nicht-angereicherter Milch bei Patienten mit Hypercholesterolämie. [GONCALVES et al., 2007]

- Abb. 4.3.2 LDL Cholesterol nach 15 und 30 tägiger Intervention mit angereicherter und nicht-angereicherter Milch bei Patienten mit Hypercholesterolämie. [GONCALVES et al., 2007]
- Abb. 4.4.1 Auswirkungen verschiedener Genistein-Konzentrationen auf die Lipidakkumulation und die Lebensfähigkeit der Zellen [PARK et al., 2008]
- Abb. 4.4.2 Plasmalevel von D-Dimer in der „Genistein-Gruppe“ (schwarz) und in der Placebo-Gruppe (weiß) im Vergleich mit den Ausgangswert [TRIFILETTI et al., 2008]
- Abb. 4.4.3 CRP-Plasmakonzentration der einzelnen Teilnehmer während der Lignan- bzw. Placebo-Intervention [HALLUND et al., 2008]
- Abb. 4.6.1 Freisetzung von PGE<sub>2</sub> durch LPS-stimulierte Makrophagen bei Verschiedenen Saponinkonzentrationen. [KANG et al., 2005]



## **TABELLENVERZEICHNIS**

Tab. 2.2.1 Kapitel IX: Krankheiten des Kreislaufsystems (I00-I99) [DIMDI, 2008]



# 1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind derzeit die häufigste Todesursache in den Industrienationen.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat eine Prognose veröffentlicht, wonach auch im Jahr 2030 kardiovaskuläre Krankheiten neben Krebs an erster Stelle der Todesursachen stehen werden. [MATHERS, LONCAR, 2006]

Einige der Risikofaktoren für diese Erkrankungen sind beeinflussbare Größen, die durch den Lebensstil minimiert oder sogar ausgeschaltet werden können. Dabei kommt der Ernährung in der Prävention eine zentrale Rolle zu.

Sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe sind erst seit dem 19. Jahrhundert Gegenstand intensiver Untersuchungen. Sie kommen nur in geringen Mengen in den Pflanzen vor und sind für jede Pflanzenart spezifisch. Dort erfüllen sie wichtige Aufgaben im Rahmen der Abwehr und der Bildung von Farb-, Duft- und Aromastoffen. Die Zahl der sekundären Pflanzeinhaltsstoffe wird auf ca. 60.000 bis 100.000 Verbindungen geschätzt [BIESALSKI, GRIMM, 2007; TAIZ, ZEIGER, 2007; SCHOPFER, BRENNICKE, 2006]

Für den Menschen sind diese Substanzen zwar nicht essentiell, trotzdem können sie einen wichtigen Betrag zur Erhaltung oder auch zur Wiederherstellung der Gesundheit leisten.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit sollen Wirkungsmechanismen verschiedener sekundärer Pflanzeninhaltsstoffe und deren Einfluss auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen diskutiert werden.

Der Schwerpunkt liegt dabei auf den Polyphenolen, den Carotinoiden, den Phytosterinen und den Phytoestrogenen.

## 2. HERZ-KREISLAUF-ERKRANKUNGEN

### 2.1 Statistische Hintergründe

Wie bereits in der Einleitung festgestellt, sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen die häufigste Todesursache in den Industrieländern.

In den USA sterben jährlich mehr als 1 Million Menschen an kardiovaskulären Krankheiten. [CASTALDO, REED, 2008]

In Österreich lag 2006 die Zahl der an Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems Verstorbenen bei 32.489. Das sind bei einer Gesamtzahl von 74.295 Todesfällen über 40 %. In der Zeit von 1996 bis 2006 gab es zwar altersstrukturbereinigt einen Rückgang um fast 41 %, trotzdem sind sie nach wie vor die mit Abstand häufigsten Todesursachen.

Frauen sind häufiger betroffen als Männer, was zum Teil darauf zurückzuführen ist, dass Herz-Kreislauf-Erkrankungen meist im höheren Alter zum Tod führen und Frauen an dieser Altersgruppe einen größeren Anteil haben. [STATISTIK AUSTRIA, 2007]

Die in der Einleitung erwähnte WHO-Prognose sagt für das Jahr 2015 weltweit ca. 20 Millionen Tote durch kardiovaskuläre Krankheiten voraus, bis 2030 ist mit einem weiteren Anstieg zu rechnen. Vor allem der Anstieg der Lebenserwartung und Veränderungen im Lebensstil (auch in Entwicklungsländern) tragen hier zu einer Zunahme bei. Das Wissen um Todesursachen, Gründe und Risikofaktoren ist für die öffentliche Gesundheitsvorsorge unerlässlich um sinnvolle Maßnahmen zu deren Reduktion setzen zu können. [MATHERS, LONCAR, 2006]

## 2.2 Herz-Kreislauf-System Anatomie und Physiologie

Das Herz-Kreislauf-System kann in einen großen Kreislauf (Körperkreislauf) und einen kleinen Kreislauf (Lungenkreislauf) unterteilt werden. [BENNINGHOFF, DRENCKHAHN, 2004]

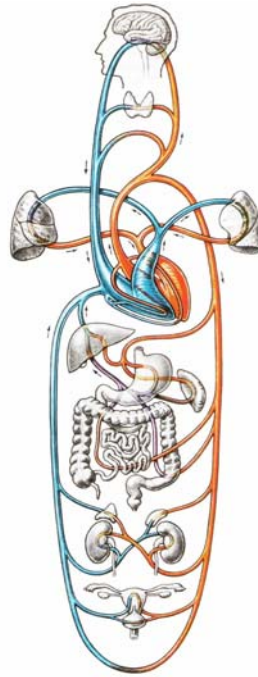


Abb. 2.2.1 Kreislaufschema [LIPPERT, 2006]

Die Pumpaktivität des Herzens treibt den Blutstrom in den beiden Kreislaufgebieten an. Das Herz besteht aus zwei getrennten Hälften, die jeweils in einen Vorhof und eine Kammer unterteilt sind. Durch diese Strukturen fließt der gerichtete Blutstrom, der durch ventilartige Herzklappen in nur eine Richtung möglich ist.

Das Blut gelangt über die zuleitenden Blutgefäße, die Arterien, in die Vorhöfe und verlässt über die ableitenden Gefäße, die Venen, die Ventrikel des Herzens.

Die Hauptarterienstämme sind die Aorta (Körperschlagader) für den Körperkreislauf und der Truncus pulmonalis (Lungenarterienstamm) für den Lungenkreislauf. [BENNINGHOFF, DRENCKHAHN, 2004]

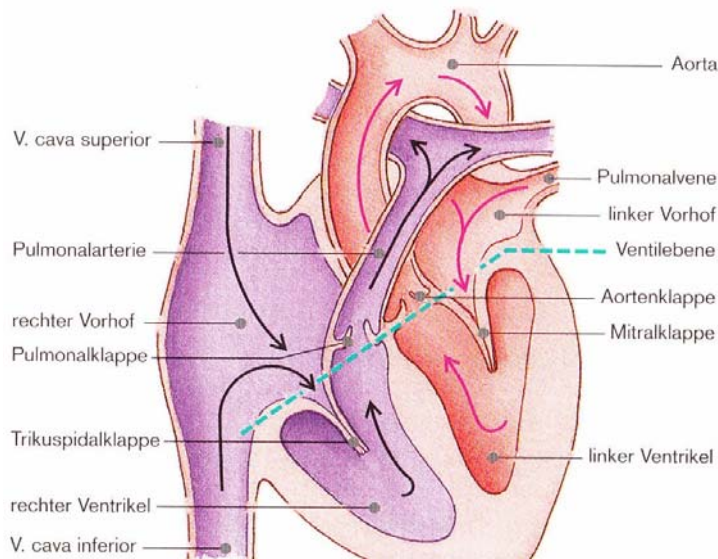


Abb. 2.2.2 Blutfluss durch das Herz [KLINKE et al., 2005]

Die Abschnitte des Herz-Kreislauf-Systems haben im Wesentlichen einen einheitlichen Wandaufbau, bestehend aus einer dem Blut zugewandten, inneren Schicht, aus einem einfachen Plattenepithel (Endothelium) mit Basalmembran und einer muskulären Wand (Tunica muscularis), die das Endothel nach außen umgibt. Diese Muskulatur besteht im Herzen aus der quergestreiften Herzmuskulatur (Myocard) und in den Blutgefäßen aus glatter Muskulatur (Tunica media der Venen und Arterien).

Die Arterien haben eine sehr kräftige Wand mit viel glatter Muskulatur, weil sie der Pumpkraft der Herzventrikel besonders ausgesetzt sind. [BENNINGHOFF, DRENCKHAHN, 2004]

Ein funktionierendes Kreislaufsystem ist für das Überleben unentbehrlich.

Das Herz-Kreislauf-System erfüllt primäre und sekundäre Funktionen. Die primären Funktionen bestehen darin, einerseits Nährstoffe vom Verdauungstrakt in die Gewebe des Organismus zu transportieren und andererseits den Gasaustausch zu ermöglichen. Dafür wird der Sauerstoff, der in den Lungen in die Blutgefäße aufgenommen und an das Hämoglobin der roten Blutkörperchen (Erythrozyten) gebunden wird, in die Gewebe

transportiert. Gleichzeitig wird das entstehende CO<sub>2</sub> in die Blutgefäße der Lungen gebracht.

Im Rahmen der sekundären Funktionen dient das Kreislaufsystem der interzellulären Kommunikation, der Temperaturregulation und der Abwehr. Hormone werden vom Ort ihrer Bildung mit dem zirkulierenden Blut zum Ort ihrer Wirkung transportiert, durch Steuerung der Hautdurchblutung kann die Temperatur im physiologischen Bereich reguliert werden und schließlich spielt der Transport von Leukozyten oder Antikörpern eine wesentlich Rolle bei der Abwehr. Um alle diese Aufgaben erfüllen zu können, ist die normale Funktion des Herzens und vieler anderer Organe notwendig. [BENNINGHOFF, DRENCKHAHN 2004, KLINKE et al., 2005]

Das Herz eines gesunden Menschen befördert bei körperlicher Ruhe zwischen 2,8 l und 4,2 l Blut pro min und m<sup>2</sup> Körperoberfläche (Herzzeitvolumen) durch den großen und kleinen Kreislauf. Das Blutvolumen im Blutgefäßsystem beträgt ungefähr 5 l. [KLINKE et al., 2005]

### **2.3 Definition Herz-Kreislauf-Erkrankungen**

Für den Begriff „Herz-Kreislauf-Erkrankung“ existiert keine Definition. Er wird auch innerhalb der Medizin nicht einheitlich verwendet. Hier gelten meist alle angeborenen und nicht durch Verletzung erworbene Erkrankungen des Herzens, der Gefäße und des Kreislaufs als Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Im weiteren Sinne umfasst der Begriff alle Krankheiten des Herzens und des Blutkreislaufs.

Im Kapitel IX der „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“ (ICD) der WHO werden eine Reihe von Krankheiten als Herz-Kreislauf-Erkrankungen bezeichnet, diese werden in der Epidemiologie und im klinischen Bereich zu dieser Gruppe gezählt. [WHO, 2008]

<u>I00-I02</u>	Akutes rheumatisches Fieber
<u>I05-I09</u>	Chronische rheumatische Herzkrankheiten
<u>I10-I15</u>	Hypertonie [Hochdruckkrankheit]
<u>I20-I25</u>	Ischämische Herzkrankheiten
<u>I26-I28</u>	Pulmonale Herzkrankheit und Krankheiten des Lungenkreislaufes
<u>I30-I52</u>	Sonstige Formen der Herzkrankheit
<u>I60-I69</u>	Zerebrovaskuläre Krankheiten
<u>I70-I79</u>	Krankheiten der Arterien, Arteriolen und Kapillaren
<u>I80-I89</u>	Krankheiten der Venen, der Lymphgefäße und der Lymphknoten, anderenorts nicht klassifiziert
<u>I95-I99</u>	Sonstige und nicht näher bezeichnete Krankheiten des Kreislaufsystems

Tab. 2.3.1 Kapitel IX: Krankheiten des Kreislaufsystems (I00-I99) [DIMDI, 2008]

### **2.3.1 Arteriosklerose**

Im Hinblick auf die Wichtigkeit der Arteriosklerose, als häufigste Ursache für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wird im Folgenden etwas genauer darauf eingegangen.

Diese umgangssprachlich auch als Arterienverkalkung bezeichnete Veränderung ist die wichtigste und häufigste krankhafte Veränderung der Arterien. Es kommt zu Verhärtung, Verdickung, Elastizitätsverlust und Einengung des Lumens. [PSCHYREMBEL, 2007]

Die Arteriosklerose manifestiert sich vor allem in Form von koronarer Herzkrankheit (KHK), Herzinfarkt, Schlaganfall, peripheren Durchblutungsstörungen und Aneurysmen. [BIESALSKI et al., 2004]



Sie ist ein hochkomplexer, aktiver Prozess, bei dem es zu einer inflammatorischen Reaktion in der Gefäßwand kommt. Die Entwicklung dieser arteriosklerotischen Plaques ist ein chronischer Prozess, der Jahre bis Jahrzehnte dauert und drei Stadien durchläuft:

1. Die „fettige Degeneration“ ist das früheste Stadium und oft schon im zweiten Lebensjahrzehnt manifest. Es kommt hier zu einer Akkumulation von Lipiden und Monozyten im Subendothelialraum der Gefäße.
2. Die „fibröse Läsion“ wird überwiegend im mittleren Lebensalter nachgewiesen. Erste Verkalkungen sind eingetreten, die extrazelluläre Matrix und die glatten Muskelzellen der vaskulären Media haben sich vermehrt.
3. Das Endstadium, die „komplizierte Läsion“ ist erreicht, wenn die vaskuläre Intima frei vorliegt und sich Thromben auf der Oberfläche des Endothels gebildet haben. An dieser Stelle besteht die Gefäßwand aus Kalkeinlagerungen, proliferierten glatten Muskelzellen, Bindegewebe und Lipiden.

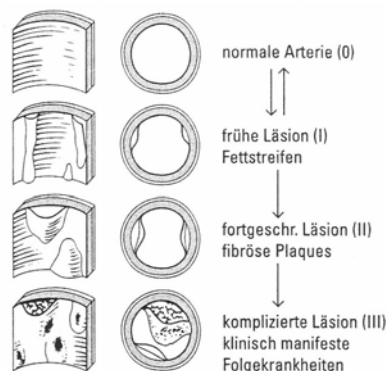


Abb. 2.3.1.1 Arteriosklerose, Stadieneinteilung nach der WHO  
[PSCHYREMBEL, 2007]

Diese Entwicklung steht in kausalem Zusammenhang mit einem erhöhten LDL (Low Density Lipoproteins)-Cholesterolspiegel. Aber erst wenn LDL im Subendothelialraum modifiziert werden, z.B. enzymatisch oder oxidativ, können sie

in der Gefäßwand akkumulieren und ihr proinflammatorisches Potential entfalten. [SCHAUDER, OLLENSCHLÄGER, 2006]

Oxidierter LDL werden von den Makrophagen in den Läsionen der Blutgefäße aufgenommen und entwickeln sich zu Schaumzellen. Antikörper gegen OxLDL (aOxLDL) werden mit verschiedenen Stadien der Erkrankung in Zusammenhang gebracht. Im gesunden Organismus und im Frühstadium wirken sie möglicherweise als Schutzfaktor gegen Arteriosklerose während sie im weiteren Verlauf pathogen sein könnten. Die genaue Rolle der aOxLDL bei der Pathogenese von Arteriosklerose wird konträr diskutiert. Antiphospholipid-Antikörper spielen ebenfalls eine komplexe Rolle bei den Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Ihre genaue Bedeutung für die Arteriosklerose ist nicht klar, aber sie unterstützen die Thrombosenbildung und damit kardiovaskuläre Krankheiten. [FROSTEGAARD, 2007]

### **2.3.1.1 Oxidativer Stress**

Ein für die Oxidation hauptverantwortlicher Mechanismus ist der oxidative Stress. Dieser spielt nicht nur beim Alterungsprozess generell, sondern auch bei altersabhängigen Krankheiten, zu denen auch die Herz-Kreislauf-Erkrankungen gehören, eine entscheidende Rolle. [WILLCOX et al., 2008]

Von oxidativem Stress spricht man, wenn ein Ungleichgewicht zwischen Pro- und Antioxidation besteht. Zur ersten Gruppe gehören die freien Radikale und aggressive Sauerstoffverbindungen. Sie können aus externen Quellen (wie Zigarettenrauch, Medikamenten, Umweltschadstoffen) in den Körper gelangen, oder im Rahmen normaler metabolischer Prozesse, wie der oxidativen Energiegewinnung in den Mitochondrien, im Körper entstehen. Eine gezielte Produktion von freien Radikalen findet in Leukozyten und Makrophagen zur Zerstörung von Bakterien statt. Zu den wichtigsten freien Radikalen gehören das Superoxidanion-Radikal ( $O_2^{\cdot-}$ ), das Hydroxyl-Radikal ( $OH^{\cdot}$ ) oder das Stickstoff-Radikal ( $NO^{\cdot}$ ). Wenn diese Verbindungen gar nicht oder nur ungenügend inaktiviert werden, können sie zur Schädigung von

Makromolekülen (Proteine, Kohlenhydrate, Lipide und Nuclein-säuren) führen. Werden Lipide angegriffen, gehören Membranschädigungen, LDL-Oxidation oder Arteriosklerose zu den Konsequenzen.

Der Organismus verfügt über enzymatische (z.B. Glutathionperoxidase) und nicht-enzymatische (z.B. Vitamin E, C,  $\beta$ -Carotin) Abwehrmechanismen, die in einem gesunden Organismus ausreichen, um die freien Radikal zu beherrschen. [BIESALSKI, GRIMM, 2007, ELMADFA, LEITZMANN, 2004]

Im Rahmen von Interventionsstudien am Menschen wurden zur Bekämpfung von oxidierten LDL Antioxidantien, wie Vitamin E und Vitamin C eingesetzt. Die Ergebnisse waren allerdings enttäuschend, was daran liegen kann, dass die frühe „fettige Degeneration“ durch oxidierte LDL ausgelöst wird, und die Intervention im mittleren Lebensalter zu spät kommt. [SCHAUDER, OLLENSCHLÄGER, 2006]

### **2.3.1.2 Entzündung**

Die Entzündung ist eine Reaktion des Gefäßbindegewebes auf Noxen und wird hauptsächlich durch die so genannten Entzündungsmediatoren (körpereigene Substanzen, die lokal freigesetzt werden) ausgelöst und gesteuert. Dazu gehören u.a. Histamin, Serotonin, Bradykinin, Prostaglandine, Stickoxid, Leukotriene oder Zytokine, wie Interleukin-1 (IL-1) oder Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ).

Zunächst werden Enzymsysteme im Blutplasma aktiviert und die Blutgerinnungskaskade gestartet. Dabei entstehen die Protease Thrombin und als Endprodukt das Fibrin. Beide Substanzen stimulieren die Freisetzung von Wachstumsfaktoren. Außerdem werden Leukozyten zum geschädigten Gebiet gelockt. Weiters kommt es zur Freisetzung von Histamin und von Metaboliten des Arachidonsäurestoffwechsels (u.a Prostaglandine und Leukotriene).

Histamin und Bradykinin (aus dem Kallikrein-Kinin-System) führen über eine Freisetzung von Stickoxid aus dem Endothel zu einer Vasodilatation und einer Erhöhung der Gefäßpermeabilität.

Endothelzellen exprimieren Selektine, die zur Gruppe der Adhäsionsmoleküle gehören, die für den ersten Schritt der Wanderung von weißen Blutzellen durch die Gefäßwand verantwortlich sind, danach kommt es durch Integrine zur „stabilen“ Adhäsion. Endothelzellen sezernieren außerdem verschiedene Zytokine und Wachstumsfaktoren.

Neben Granulozyten werden auch Makrophagen in das entzündete Gebiet gelockt. Letztere lösen durch Freisetzung von Zytokinen (v.a. Interleukin-1 und TNF-  $\alpha$ ) die Akute-Phase-Reaktion aus. Diese bewirkt die Induktion der Bildung von Adhäsionsmolekülen und von chemotaktisch und permeabilitätssteigernd wirkenden Substanzen.

Dieser Prozess verläuft unspezifisch und gleichförmig in der initialen Phase der Entzündung. [MUTSCHLER et al., 2007]

## **2.4 Risikofaktoren**

Zu den etablierten Risikofaktoren für die Entstehung einer Arteriosklerose und damit für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen gehören Alter, Geschlecht und eine positive Familienanamnese. Während diese Faktoren nicht beeinflusst werden können, liegt es am Lebensstil jedes Einzelnen die folgenden, ebenfalls als etabliert geltenden, Risiken zu minimieren: Rauchen, Übergewicht bzw. Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus, hohe LDL- und Triglyceridwerte, niedrige HDL (High Density Lipoproteins)-Werte.

Daneben gibt es eine Reihe von „neuen“ Parametern, die im Zusammenhang mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Betracht gezogen werden. Das sind Homocystein, C-reaktives Protein, psychische Belastung und mangelnde körperliche Fitness. [BAUM et al., 2004]

Die Interaktion von viszeraler Adipositas, gestörter Glucose-Homöostase, Dyslipidämie (die Verschiebung der Zusammensetzung der Plasmalipide) und Hypertonie wird als metabolisches Syndrom bezeichnet und erhöht das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen in einem höheren Maß als die Summe der einzelnen Komponenten. [REGITZ-ZAGROSEK, 2007]

Bei der Bewertung des Risikos geht man heute von einer Gesamtabstschätzung des individuellen multifaktoriellen Gesamtrisikos (Global Risk) aus. [SCHAUDER, OLLENSCHLÄGER, 2006]

In den letzten Jahren hat es viele Fortschritte beim Verständnis der Interaktion der traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren, die Arteriosklerose initiieren und so die Entwicklung der Herz-Kreislauf-Erkrankungen fördern, gegeben. Zusätzlich können die Identifikation und das Verstehen der so genannten „neuen Risikofaktoren“ die Möglichkeiten verbessern, Risiken vorauszusagen, wenn diese gemeinsam mit den klassischen Risikofaktoren betrachtet werden. [FRUCHART et al., 2004]

Dass diese Risikofaktoren nicht isoliert betrachtet werden können und sich gegenseitig beeinflussen bzw. verstärken, sollen folgende Beispiele zeigen:

Rauchen erhöht, abhängig von der Dosis, das Risiko für eine beeinträchtigte Glucosetoleranz, die Inzidenz für Diabetes mellitus Typ 2 und die abdominale Adipositas - jedes für sich ein Risikofaktor. Raucher haben zwar einen geringeren BMI, aber eine höhere Waist-To-Hip-Ratio (WHR) und einen größeren Taillenumfang, beides etablierte Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. [BERLIN, 2008]

57.573 Patienten über 35 Jahre mit Bluthochdruck ohne kardiovaskuläre Krankheiten wurden sechs Jahre lang beobachtet. 56 % von ihnen hatten außerdem Diabetes, Hyperlipidämie oder einen erhöhten BMI. Das relative Risiko eine Herz-Kreislauf-Erkrankung zu erleiden, war bei den Personen am höchsten, die neben der Hypertonie auch an allen anderen Krankheiten litten. [WEYCKER et al., 2007]

Im folgenden Abschnitt werden einige der genannten Risikofaktoren genauer besprochen und Studien vorgestellt, welche die Untersuchung dieser Faktoren zum Inhalt haben.

### **2.4.1 Hypertonie**

Hypertonie oder Bluthochdruck wurde noch vor 70 Jahren als ein Anpassungsmechanismus des Körpers an eine vaskuläre Sklerose angesehen, und nicht als Vorbote einer Herz-Kreislauf-Erkrankung. Seitdem hat sich die Betrachtungsweise dieses Parameters grundlegend verändert. Zahlreiche epidemiologische Studien haben gezeigt, dass es einen starken linearen Zusammenhang zwischen Blutdruck und kardiovaskulären Krankheiten gibt. Die Reduktion des Blutdrucks gilt jetzt als eine der wichtigsten Maßnahmen zur Vermeidung dieser Erkrankungen. Derzeit wird eine Reduzierung des Blutdrucks auf <140/90 mmHg bzw. auf <130/80 mmHg bei Personen mit erhöhtem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen empfohlen. Sowohl die täglichen Blutdruckwerte als auch die Blutdruckschwankungen während Tag und Nacht sind wichtige Messgrößen, die in einer optimalen Kontrolle enthalten sein sollen. [MANCIA, 2007]

GU et al. [2008] untersuchten in ihrer Studie unter anderem, ob Prähypertonie (Bereich zwischen 120 – 140 mmHg systolisch und 80 – 90 mmHg diastolisch) mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten assoziiert ist. Im Vergleich mit normalem Blutdruck war das Risiko bei Prähypertonie um den Faktor 1,23, bei Hypertonie um 1,64, bei unkontrollierter Hypertonie um 1,74 und bei kontrollierter Hypertonie um 1,15 erhöht. Erwachsene unter 65 Jahren mit Bluthochdruck hatten ein 3,86-fach erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Behandlung und Kontrolle konnten den Anstieg der Sterblichkeitsrate unter den Hypertonikern senken.

### **2.4.2 Lipide**

Dyslipidämie ist einer der führenden, behandelbaren Leiden weltweit. Erhöhtes LDL-Cholesterin und niedriges HDL-Cholesterin gehören zu den Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die Effektivität der Senkung von LDL-C, selbst bei Patienten mit moderatem Risiko oder

manifeste kardiovaskuläre Krankheit, wurde in klinischen Studien gezeigt. Die Behandlung von niedrigem HDL-C entwickelt sich mit großer Geschwindigkeit. Das bedeutet, dass Dyslipidämie eine wichtige Rolle als therapierbarer Risikofaktor der Herz-Kreislauf-Erkrankungen spielt. [COBAIN et al., 2007]

Trotz Verbesserungen der LDL-C haben viele Erwachsene in den USA nicht den empfohlenen Level für Lipide. Besonders betroffen sind davon Personen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen und damit verbundenen Komorbiditäten. Im Rahmen der „National Health and Nutrition Examination Survey 2003 - 2004“ wurden 2.883 Menschen untersucht. 85 bis 89 % der Personen ohne kardiovaskuläre Krankheiten oder Komorbiditäten hatten die empfohlenen Werte für Blutlipide. Von den Untersuchten, die an einer dieser gesundheitlichen Einschränkungen litten, wiesen 36 bis 37 % teilweise die empfohlenen Werte auf, aber nur 17 % entsprachen bei allen Lipiden den Referenzwerten. Das bedeutet, dass es, zumindest in den USA, weiterer Anstrengungen bedarf, das Auftreten der Dyslipidämie zu reduzieren. [GHANDEHARI et al., 2008]

Ein hoher Serumspiegel von HDL-C ist mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung von Arteriosklerose assoziiert.

„The Framingham Heart Study“ hat gezeigt, dass es eine umgekehrte Proportionalität zwischen HDL-C und der Inzidenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen gibt. Außerdem wurde erkannt, dass es pro 1 % Steigerung des HDL-C zu einer Reduktion in der Entwicklung von kardiovaskulären Krankheiten um 2 % kommt. Andere Studien unterstützen die Rolle von HDL-C als unabhängiger Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Der Wirkungsmechanismus, der dieser Reduktion zugrunde liegt ist sehr komplex. Zunächst wird angenommen, dass HDL-C den Cholesteroltransport umdrehen kann. Freies Cholesterol wird von den Makrophagen in den Arterienwänden entfernt und zur Leber gebracht, von dort kann es über die Galle ausgeschieden werden. Außerdem kann es der Entwicklung von Entzündung, Thrombose und Oxidation entgegenwirken.

Eine therapeutische Erhöhung von HDL-C könnte also einen günstigen Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko haben. [DAVIDSON, TOTH, 2007]

Neben einer hohen Konzentration von LDL-Cholesterol und Apolipoprotein B, und einem verringerten Wert für HDL-Cholesterol ist eine Dyslipidämie auch durch einen erhöhten Triglyceridwert gekennzeichnet. [FRUCHART et al., 2008]

Eine Plasmakonzentration der Triglyceride > 200 mg/l trägt zur Entstehung der Arteriosklerose bei. Diese Werte sind bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern um 9,1 % höher. [CHELLAND-CAMPBELL et al., 2008]

Neben der Triglycerid-Konzentration ist auch das Verhältnis der TG-Konzentration zur HDL-Konzentration ein wichtiger Indikator für Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Biswas und seine Mitarbeiter beobachteten 198 Inder, 100 Teilnehmer (86 Männer und 14 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 54,8 Jahren litten an Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Das Verhältnis Triglyceride/HDL-Cholesterol war in der Gruppe der Erkrankten höher (6,78) als in der Kontrollgruppe (4,19). [BISWAS et al., 2008] Diese Verhältniszahl zeigt eine positive Korrelation mit der Konzentration von LDL-Cholesterin. [MARUYAMA et al., 2003]

Aufgrund der geringen Affinität zu den LDL-Rezeptoren und der hohen Anfälligkeit für Oxidation unterstützen LDL die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in besonders hohem Maß. [BISWAS et al., 200]

Die Bedeutung von LDL-Cholesterol für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurde bereits bei Punkt 2.3.1 „Arteriosklerose“ ausführlich erläutert.



### **2.4.3 C-reaktives Protein**

Da es sich bei der Arteriosklerose um einen entzündlichen Prozess handelt, haben Entzündungsparameter einen prognostizierenden Wert für zukünftige kardiovaskuläre Krankheiten. In prospektiven Studien hatten Frauen und Männer mit einem erhöhten Level von C-reaktiven Protein (CRP) ein höheres Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. CRP ist sowohl bei Frauen als auch bei Männern mit einer subklinischen epikardialen koronaren Verkalkung assoziiert und ist bei Patienten, die plötzlich an akuter Erkrankung der Herzkranzgefäße verstarben, signifikant erhöht. Eine Studie hat gezeigt, dass CRP ein von den anderen etablierten Risikofaktoren unabhängiger Faktor ist. [FRUCHART et al., 2004]

Die Rolle von Entzündungen bei der Arteriosklerose wird immer besser verstanden, sodass es Ansätze gibt, die Bestimmung von Entzündungsmarkern zu verwenden, um Personen mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen besser identifizieren zu können. C-reaktives Protein befindet sich in den endothelialen arteriosklerotischen Läsionen und spielt eventuell bei der Arteriogenese eine Rolle. CRP hat unter den Markern das größte Potential, weil ein erhöhter CRP-Wert beispielsweise mit einer zwei- bis dreifachen Erhöhung der Prävalenz für Herzinfarkt oder Schlaganfall einhergeht. Weiters ist das erhöhte Risiko, das mit einem höheren CRP assoziiert ist, unabhängig von anderen, etablierten Risikofaktoren. Interventionen zur Risikoreduzierung haben eine Reduktion des CRP zur Folge. Forschungen beschäftigen sich damit, ob umgekehrt auch eine Verringerung des CRP eine Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Krankheiten zur Folge haben kann. [DE FERRANTI, RIFAI, 2007]

### **2.4.4 Diabetes mellitus Typ 2**

Die weltweite Inzidenz und Prävalenz von Diabetes mellitus steigt sowohl in den Entwicklungs- also auch in den Industrieländern rapide an. Unter den

Diabetikern sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen ein großes gesundheitliches Problem. Schon Jahre bevor Diabetes diagnostiziert wird, könnten Glucoseintoleranz und die damit verbundenen etablierten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Krankheiten, wie Dyslipidämie und Hypertonie vorhanden sein. Diabetes mellitus kann bereits als weltweite Epidemie betrachtet werden, daher könnten Maßnahmen zur Prävention des prädiabetischen Status und von DM die effektivste Strategie sein, um Herz-Kreislauf-Erkrankungen vorzubeugen. [BERRY et al., 2007]

Allein zwischen den Jahren 1991 und 2000 hat sich die Prävalenz für Diabetes und Adipositas in den USA rasant erhöht. Das „Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS)“ hat in einer Telefonumfrage die Daten von 184.450 Teilnehmern bezüglich Gewicht und diagnostiziertem Diabetes erhoben. Obwohl bei diesen Selbstangaben oft das Körpergewicht unter- und die Körpergröße überschätzt werden bzw. bei vielen Personen ein bereits vorhandener Diabetes noch nicht erkannt wurde, hat diese Befragung ergeben, dass die Prävalenz von Adipositas im Jahr 2000 bereits 19,8 % der erwachsenen US-Bürger betrifft. Das bedeutet eine Zunahme um 61 % gegenüber 1991. In nur einem Jahr (1998 bis 1999) ist diese Zahl von 17,9 % auf 18,9 % gestiegen.

Jede angegebene Gewichtszunahme um 1 kg bedeutet einen Anstieg von Diabetes um ca. 9 %. Die Prävalenz für Diabetes stieg auf einen Prozentsatz von 6,9 im Jahr 1999, was eine Zunahme um 6 % innerhalb eines Jahres bedeutet. [SMITH, 2007]

#### **2.4.5 Übergewicht und Adipositas**

Von Übergewicht spricht man bei einem BMI (Body-Mass-Index) von 25 – 30 kg/m<sup>2</sup> bei Männern und 24 – 30 kg/m<sup>2</sup> bei Frauen, von Adipositas bei 30 – 40 kg/m<sup>2</sup> bei beiden Geschlechtern [ELMADFA, LEITZMANN, 2004]

Adipositas spielt unter den kardiovaskulären Risikofaktoren eine fundamentale Rolle. Dabei führt nicht die Fettleibigkeit selbst zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen, sie begünstigt aber andere Parameter, sodass adipöse Menschen mehr Risikofaktoren entwickeln. Bei einem BMI von 40 kg/m<sup>2</sup> ist die Prävalenz für Diabetes mellitus Typ 2 bei Männern um das 6,16-fache und bei Frauen um das 7,82-fache erhöht; das Risiko für Hypertonie steigt bei diesem Wert bei Männern um das 5,51-fache, bei Frauen um das 4,16-fache. Herz-Kreislauf-Erkrankungen treten am häufigsten bei Männern mit einem BMI zwischen 37,5 und <40 kg/m<sup>2</sup> auf (4,48-mal häufiger als bei Normalgewichtigen), bei Frauen mit einem BMI von 40 kg/m<sup>2</sup> (3,98-mal häufiger).

In der Studienpopulation hat eine Gewichtsreduktion von 10 % vom Durchschnittswert von 32,5 kg/m<sup>2</sup> das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 um 30 %, das für Herz-Kreislauf-Erkrankungen um 20 % reduziert, während eine 10 %ige Gewichtszunahme das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 um mehr als 35 % und das für kardiovaskuläre Krankheiten um 20 % erhöhte. [MCQUIGG et al. 2008, LIVINGSTONE et al., 2007]

Vor allem das abdominale Fett stellt ein erhöhtes Risiko dar. Es ist häufig mit Insulinresistenz, einem Vorläufer von Diabetes mellitus Typ 2, assoziiert und schafft ein günstiges Milieu für atherogene, entzündliche Prozesse. Bereits ein relativ geringer Gewichtsverlust kann das abdominale Fettgewebe, die Insulinresistenz, Triglyceride, LDL, Entzündungen und generell das kardiovaskuläre Risiko reduzieren. [HAFFNER, 2007]

Übergewicht während der Kindheit und Jugend erhöht die Wahrscheinlichkeit für Adipositas in jungen Erwachsenenjahren. Im Rahmen einer longitudinalen Studie wurden mehr als 1166 kaukasische und 1213 afro-amerikanische Mädchen im Alter zwischen 9 bzw. 10 und 18 Jahren beobachtet. Im Alter zwischen 21 und 23 Jahren wurden Daten bewertet, welche die mittlerweile jungen Erwachsenen selbst gemessen hatten. Folgende Ergebnisse wurden publiziert: Die Inzidenz für Übergewicht war im Alter zwischen 9 und 12 Jahren größer als in den folgenden Jahren. Mädchen, die in der Kindheit übergewichtig

waren, hatten eine 11- bis 30-mal höhere Wahrscheinlichkeit als junge Erwachsene adipös zu werden. Das Übergewicht hatte eine signifikante Assoziation mit erhöhtem Körperfett, und Bauchumfang sowie gesundheitsschädlichen Werten für den systolischen und diastolischen Blutdruck, für HDL und Triglyceride. [THOMPSON et al., 2007]

#### **2.4.6 Rauchen**

Weltweit gibt es 1,3 Milliarden Raucher, davon leben 2/3 in Entwicklungsländern. Das Rauchen von Zigaretten ist mit einem erhöhten Serumcholesterol, einem niedrigem HDL-Cholesterol und einer höheren Triglycerid-Konzentration assoziiert. Außerdem beeinflusst rauchen den Lipoprotein-Metabolismus und induziert einen prothrombotischen und proinflammatorischen Status. [BERLIN, 2007]

JEE et al. [2007] haben in einer 10 Jahre dauernden Kohortenstudie mit 234.300 koreanischen Frauen im Alter zwischen 40 und 69 Jahren untersucht, ob der Cholesterolspiegel die Auswirkungen des Rauchens auf kardiovaskuläre Krankheiten beeinflusst. Dabei wurde festgestellt, dass Rauchen das Risiko für eine Herz-Kreislauf-Erkrankung um das 1,6-fache steigert. Ein Zusammenhang zwischen Rauchen und dem Cholesterolspiegel war nicht vorhanden. Diese Studie hat gezeigt, dass Rauchen ein wichtiger, unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Krankheiten ist und, dass dieser negative Effekt auch durch einen normalen Cholesterolspiegel nicht positiv beeinflusst werden kann.

#### **2.4.7 Alkohol**

Kann der tägliche Konsum von einem Glas Rotwein (150 ml, 15 g Alkohol) die Biomarker für antioxidativen Status, oxidativen Stress und Entzündungen bei Männern und Frauen beeinflussen? Nach drei Wochen konnten in der Rotwein trinkenden Männer-Gruppe keine signifikanten Auswirkungen auf irgendeinen

Biomarker festgestellt werden. Bei den Frauen derselben Gruppe gab es geringe nachteilige Effekte beim Plasma- $\alpha$ -Tocopherol, bei der  $\gamma$ -Glutamyl-Transferase (als Marker für oxidativen Stress) und beim Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist, der antientzündlich wirkt. Als Schlussfolgerung wurde postuliert, dass abgesehen von wenigen Biomarkern bei Frauen, keine Biomarker durch den Konsum von 150 ml Rotwein pro Tag beeinflusst werden. [KARLSEN et al., 2007]

Im Vergleich dazu hat die Studie von XU et al [2007] im Bezug auf mäßigen Alkoholkonsum im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen ergeben, dass sich die Aufnahme von 1 – 7 Drinks/Woche minimierend auf die Sterblichkeit durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen auswirkt. Hingegen hat der Genuss von über 42 Drinks/Woche zu einer Zunahme der Mortalität, vor allem der, die durch Krebs verursacht wird, geführt. Im Bezug auf die Gesamtmortalität hat es jedoch auch bei moderatem Alkoholkonsum eine Steigerung gegeben, besonders bei den starken Rauchern. So wurde der positive Effekt des mäßigen Alkoholgenusses durch das Rauchen von Zigaretten wieder aufgehoben.

#### **2.4.8 Körperliche Fitness**

Bereits in der Kindheit können erste Schritte gesetzt werden, um die körperliche Verfassung und damit das Risikoprofil für kardiovaskuläre Krankheiten zu verbessern. In „Action Schools!“ in British Columbia, Canada wurden 268 Mädchen und Buben im Alter zwischen 9 und 11 Jahren in eine Kontroll- und Interventionsgruppe eingeteilt. Die Lehrer der zweiten Gruppe wurden angehalten täglich 15 Minuten moderate bis intensive körperliche Bewegung mit ihren Schülern durchzuführen, was in Summe 75 Minuten pro Woche ausmacht – zusätzlich zum regulären Turnunterricht von zweimal 40 Minuten. Nach einem Jahr wurden die Unterschiede im Bezug auf kardiovaskuläre Fitness (20-m Shuttle Run), Blutdruck und BMI ermittelt. Außerdem wurden das Gesamtcholesterol, das Verhältnis Gesamtcholesterol zu HDL, LDL,

Apolipoprotein B, C-reaktives Protein und Fibrinogen von 77 Freiwilligen gemessen.

Die Kinder der Interventionsgruppe zeigten eine 20%ige Verbesserung ihrer körperlichen Fitness und einen um 5,7 % geringeren Blutdruck-Anstieg. Beim BMI und bei den Blutwerten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen.

„Action Schools! BC“ haben sich als eine viel versprechende Möglichkeit erwiesen, schon in sehr jungen Jahren das Risikoprofil für Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf Bevölkerungsebene zu verbessern. [REED et al., 2008]

Um den positiven Einfluss der körperlichen Aktivität nutzen zu können, ist es wichtig, sie im richtigen Maß einzusetzen. Die ESTHER Studie (Epidemiologische Studie zu Chancen und Verhütung, Früherkennung und optimierter Therapie chronischer Erkrankungen in der älteren Bevölkerung) wurde mit 9953 Teilnehmern zwischen 50 und 74 Jahren durchgeführt. Die Personen wurden über das Ausmaß ihrer körperlichen Aktivität (sowohl im Beruf als auch in der Freizeit) im Alter von 20, 30, 40 und 50 Jahren befragt. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass sowohl die Personen ohne körperliche Aktivität als auch solche mit über 40 Stunden körperlicher Aktivität pro Woche ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten hatten, verglichen mit den Teilnehmern mit bis zu sieben-stündiger körperlicher Aktivität pro Woche. Es ist aber auch von der Art und dem Ausmaß der Aktivität abhängig, ob sie positive gesundheitliche Effekte zur Folge hat. [RAUM et al., 2007]

Wie eng die Verknüpfung von Lebensstil und Ernährung mit dem Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist, zeigt die Tatsache, dass in China kardiovaskuläre Krankheiten mittlerweile für mehr als 40 % der Todesfälle verantwortlich sind. Gründe dafür liegen in der rapiden Veränderung des Lebensstils, der vor allem durch zunehmend ungesunde Ernährung und Bewegungsarmut gekennzeichnet ist. [LIU et al., 2007]

Den wichtigsten exogenen Faktor für die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellt die Ernährung dar. Die in den westlichen Industrieländern konsumierte Kost ist häufig hyperkalorisch und zu fettreich, mit einem hohen Anteil an gesättigten Fettsäuren und trägt somit zur Entstehung vieler Risikofaktoren bei. [BIESALSKI, 2004]

## 3. SEKUNDÄRE PFLANZENINHALTSSTOFFE

### 3.1 Definition

Sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe gehören so wie Ballaststoffe und Substanzen in fermentierten Lebensmitteln, zu den bioaktiven Substanzen. Es handelt sich im Allgemeinen um Nahrungsinhaltsstoffe, die nicht zu den Nährstoffen zählen. Man bezeichnet sie daher auch als nicht-nutritive Inhaltsstoffe. [ELMADFA, LEITZMANN, 2004]

Die Bezeichnung „sekundär“ stellt keine Wertung dar, sondern ist ein Ausdruck dafür, dass diese Stoffe nicht in jedem Zellplasma vorkommen, sondern für bestimmte Arten, Gattungen und Familien charakteristisch sind. [NULTSCH, 2000]

Die Zahl der sekundären Pflanzeinhaltsstoffe wird auf ca. 60.000 bis 100.000 Verbindungen geschätzt. Die Einteilung in verschiedene Substanzgruppen erfolgt aufgrund ihrer gemeinsamen Grundstruktur. Durch die Varianz der Restgruppen und die unterschiedliche Anzahl von Grundeinheiten ergibt sich die Vielzahl der Verbindungen. [BIESALSKI, GRIMM, 2007]

## 3.2 Einteilung und Vorkommen

### *Polyphenole*

haben die Phenolgrundstruktur gemeinsam. Zu dieser Gruppe gehören die Flavonoide mit den vier Unterklassen der Flavonole (Quercetin), Flavonole (Catechin), Flavonone (Hesperidin) und Flavone (Luteolin), die Phenolsäuren sowie die Isoflavonoide und Lignane aus der Gruppe der Phytoestrogene. Eine Untergruppe der Flavonoide stellen die Anthocyane dar.

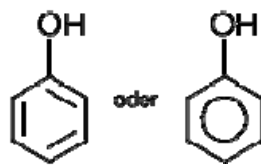


Abb. 3.2.1 Strukturformel Phenole [WIKIPEDIA, 2008]

*Vorkommen:* Flavonoide befinden sich in vielen Obst- und Gemüsesorten und im Getreide, vor allem in den Randschichten, beispielsweise in Zwiebeln, Kohl, Äpfel, Broccoli oder Hülsenfrüchten, außerdem sind sie im Rotwein enthalten. Anthocyane kommen in rot, blau und violett gefärbten Obst- und Gemüsesorten sowie in deren Säften und Weinen vor. Rote und schwarze Hülsenfrüchte weisen ebenfalls einen Gehalt an Anthocyanen auf.

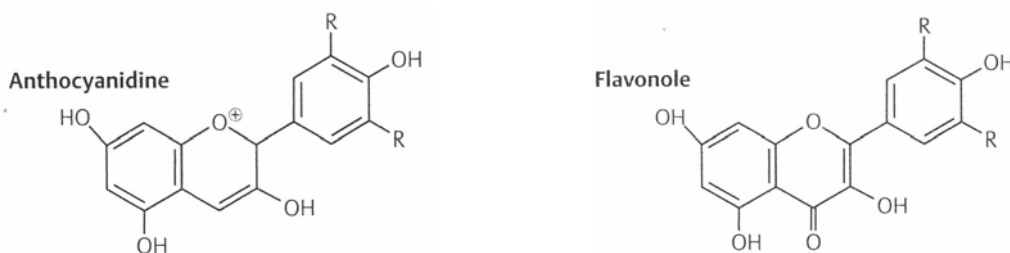


Abb. 3.2.2 Strukturformeln Anthocyanidine und Flavonole [BIESALSKI, GRIMM, 2007]



### **Carotinoide**

stellen Tetraterpene dar, die aus acht Isoprenoideinheiten aufgebaut sind. Man unterscheidet die sauerstofffreien Carotine ( $\alpha$ - und  $\beta$ -Carotin und Lycopin) und die sauerstoffhaltigen Xantophylle. Während erstere relativ hitzestabil sind, wird die zweite Gruppe durch Kochen und Erhitzen weitgehend zerstört.



Abb. 3.2.3 Strukturformel Carotinoide [BIESALSKI, GRIMM, 2007]

*Vorkommen:* Carotinoide kommen in orange-rot-gelbem Obst und Gemüse, wie Aprikosen und Karotten vor, finden sich aber, in Form der Xantophylle auch in grünblättrigem Gemüse, wie Spinat und Grünkohl.

### **Phytosterole**

haben eine dem tierischen Cholesterin ähnliche Struktur.  $\beta$ -Sitosterin, Stigmasterin, Campesterin und Sitostanol sind Vertreter der Phytosterole.

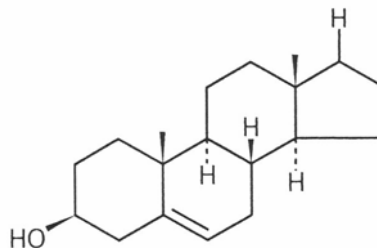


Abb. 3.2.4 Strukturformel Phytosterole [BIESALSKI, GRIMM, 2007]

*Vorkommen:* Phytosterole kommen hauptsächlich in fettreichen Pflanzenteilen vor. Beispiele dafür sind Sonnenblumenkerne, Maiskeimlinge, Sesamsaaten, Sojabohnen. Im Getreide, Nüssen und nativen Pflanzölen sind ebenfalls Phytosterole enthalten. Durch Raffination der Öle wird ihr Gehalt aber verringert.

### **Phytoestrogene**

In diese Gruppe gehören die Isoflavonoide wie das Genistein und Daidzein, Lignane und Coumestane.

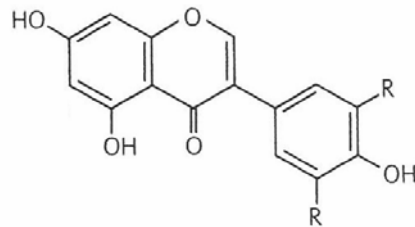


Abb. 3.2.5 Strukturformel Isoflavone [BIESALSKI, GRIMM, 2007]

*Vorkommen:* In Soja und Klee sind Isoflavonoide enthalten, während man Lignane im Leinsamen, Roggenmehl, Ölsaaten und in geringen Mengen auch im Gemüse und im Maismehl findet.

### **Sulfide**

sind schwefelhaltige Verbindungen. Der bekannteste Vertreter ist das fettlösliche Allicin, das durch thermische oder enzymatische Zersetzung aus Vorstufen, wie dem wasserlöslichen Alliin entsteht. Weitere fettlösliche Sulfide sind Diallylsulfid und Ajoen.



Abb. 3.2.6 Strukturformel Sulfide [BIESALSKI, GRIMM, 2007]

*Vorkommen:* Die Allylsulfide findet man im Knoblauch (hier ist ursprünglich Alliin enthalten), Zwiebel und Lauch.

### **Phytinsäure**

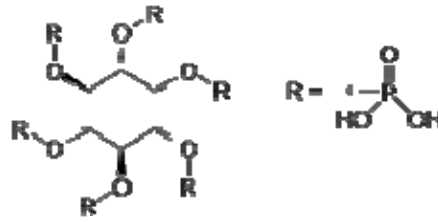


Abb. 3.2.7 Strukturformel Phytinsäure [WIKIPEDIA, 2008]

*Vorkommen:* Phytinsäure kommt in Weizenkeimflocken, Vollkorngetreide, Dinkel, Grünkern, Buchweizen, Amaranth, Quinoa, Reis und Graupen vor. [BIESALSKI, GRIMM, 2007, ELMADFA, LEITZMANN, 2004]

### **Saponine**

sind Bitterstoffe, die auch als Lebensmittelzusatzstoffe verwendet werden.

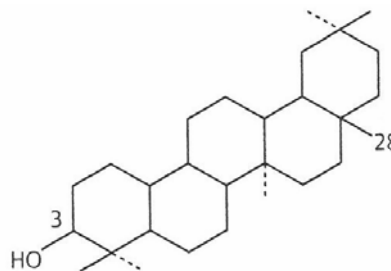


Abb. 3.2.8 Strukturformel Triterpen [BIESALSKI, GRIMM, 2007]

*Vorkommen:* Saponine kommen vor allem in Hülsenfrüchten, wie Kichererbsen oder Sojabohnen vor, zu einem geringen Teil aber auch im Spinat und in Haferflocken.

### **Glucosinolate**

Die biologisch wirksamen Abbauprodukte sind Isothiocyanate, Thiocyanate und Indole. Diese entstehen bei der Spaltung der Glucosinolate durch die Myrosinase. Glucosinolate sind hitzelabil.

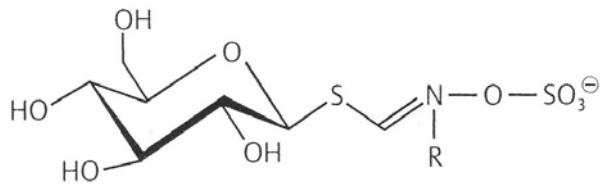


Abb. 3.2.9 Strukturformel Glucosinolate [BIESALSKI, GRIMM, 2007]

*Vorkommen:* Vor allem in der Familie der Kreuziferen (Kreuzblütler) findet man Glucosinolate. Hier sind sie für den typischen Geschmack von Senf, Kren, Kresse oder Kohl verantwortlich.

### **Monoterpene**

bestehen aus zwei Isopreneinheiten und sind bedeutende Aromastoffe in der Lebensmittelindustrie. Zu dieser Gruppe gehören beispielsweise Menthol, Carvon und Limonen.

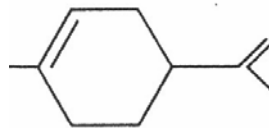


Abb. 3.2.10 Strukturformel D-Limonen [BIESALSKI, GRIMM, 2007]

*Vorkommen:* Monoterpene sind Hauptbestandteile ätherischer Öle und kommen im Orangen- und Grapefruitsaft, in den Schalen der Zitrusfrüchte und im Ingwer vor.

### **Proteaseinhibitoren**

sind Polypeptidketten, die durch Erhitzen oder Keimen zerstört werden. Aufgrund ihrer Struktur verhindern sie die Proteaseaktivität.

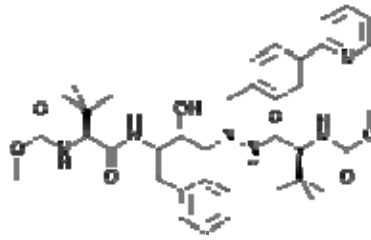


Abb. 3.2.11 Strukturformel Atazanavir [WIKIPEDIA, 2008]

*Vorkommen:* In relativ großer Menge sind Proteaseinhibitoren in Sojabohnen enthalten. Außerdem noch in weißen Bohnen, Kartoffel und Getreidekörnern.

### 3.3 Funktionen in der Pflanze

Sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe gehören nicht zur molekularen Grundausstattung der Pflanzenzelle. Sie werden nur in bestimmten Geweben oder Organen gebildet und nur in bestimmten Entwicklungsstadien, häufig spielen auch Umweltfaktoren eine Rolle. Die Bildung dieser Stoffe ist eine Leistung von differenzierten Pflanzen; jede Art hat praktisch ein spezifisches Spektrum an diesen Inhaltsstoffen, dieses wird häufig als taxonomisches Merkmal verwendet. [SCHOPFER, BRENNICKE, 2006]

Sie kommen in den Pflanzen zwar nur in sehr geringen Mengen vor, erfüllen dort aber zahlreiche Aufgaben und dienen im sekundären Stoffwechsel als Abwehr-, Farb-, Duft- und Aromastoffe und als Wachstumsregulatoren. [BIESALSKI, GRIMM, 2007]

Erst im 19. und 20. Jahrhundert wurden diese sekundären Metaboliten genauer untersucht und ihre Bedeutung erkannt.

Terpene stellen für viele Pflanzenfresser Toxine und Abwehrstoffe dar. Phenole haben mehrere wichtige Funktionen, so verstärkt Lignin die Zellwände mechanisch, Flavonoidpigmente sind ein Schutzschild gegen ultraviolette

Strahlung und Lockstoffe für Bestäuber und Verbreiter von Früchten. Beide wirken als Abwehrstoffe gegen Herbivore und Pathogene.

Stickstoffhaltige sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe, wie Glucosinolate, schützen Pflanzen vor pflanzenfressenden Tieren. [TAIZ, ZEIGER, 2007]

### 3.4 Funktionen beim Menschen

Die folgende Tabelle zeigt die den sekundären Pflanzeninhaltsstoffen zugeordneten Wirkungen beim Menschen:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Flavonoide	■	■	■	■	■				
Anthocyane	■		■	■		■			
Carotinoide	■		■		■				
Phytosterole	■							■	
Phytoestrogene	■		■						
Sulfide	■	■	■	■	■	■	■	■	
Phytinsäure	■		■		■			■	■
Saponine	■	■			■	■		■	
Glucosinolate	■	■	■		■			■	
Monoterpene	■								
Proteaseinhibitoren	■		■			■			

1 antikanzerogen

4 antithrombotisch

7 Blutdruck regulierend

2 antimikrobiell

5 immunmodulierend

8 Cholesterol senkend

3 antioxidativ

6 entzündungshemmend

9 Blutglucose stabilisierend

[BIESALSKI, GRIMM, 2007]

Die Aufnahme einer pflanzenbetonten Kost liefert dem Menschen viele sekundäre Pflanzenstoffe. Wahrscheinlich können diese Stoffe erst in der Addition die ihnen zugeordneten Schutzwirkungen entfalten. [SCHAUDER, OLLENSCHLÄGER, 2006]

Der Schwerpunkt der Forschung auf dem Gebiet der Ernährung hat sich in den letzten Jahren geändert. Früher stand die Festsetzung von Bedarfswerten, die Identifikation und Korrektur von Ernährungsdefiziten oder chemischer bzw. mikrobiologischer Kontaminationen der Nahrung im Vordergrund. Jetzt liegt der Fokus auf der Entwicklung einerseits von funktionellen, gesundheitsfördernden Nahrungsmitteln und Ernährungsempfehlungen, zur Aufrechterhaltung von Gesundheit und Wohlbefindens und andererseits von Diäten für spezielle Bevölkerungsgruppen. Aus diesem Grund sind auch sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe ins Zentrum des Interesses gerückt.

Während die Essentialität von Vitaminen schon lange bekannt ist, dürften sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe im Bezug auf das Wachstum, die Entwicklung und die Aufrechterhaltung der Körperfunktionen nicht lebensnotwendig sein. Trotzdem gibt es zunehmend Hinweise darauf, dass sie das Potential haben, im zunehmenden Alter das Erkrankungsrisiko zu reduzieren und die Gesundheit aufrechterhalten zu können. Das bedeutet, dass es durch die Zufuhr sekundärer Pflanzeninhaltsstoffe nicht unbedingt zu einer Verlängerung der Lebensspanne kommt, dass sie aber die Chancen erhöhen, die genetisch festgelegte Lebenszeit mit einer höheren Qualität und einer verringerten Inzidenz für chronische, altersabhängige Krankheiten zu erreichen.

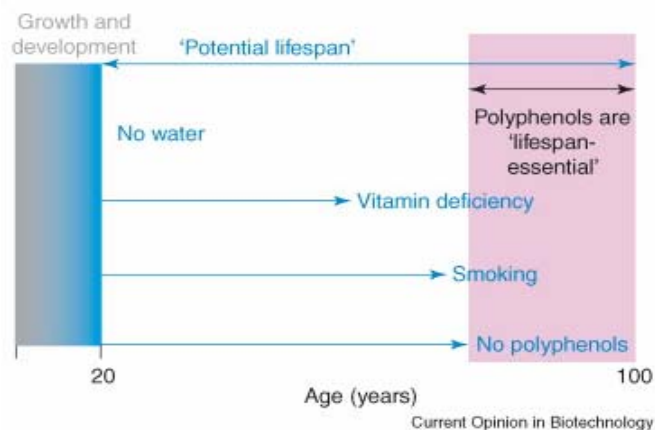


Abb. 3.4.1 Auswirkungen von sekundären Pflanzeninhaltsstoffen [HOLST, WILLIAMSEN, 2008]

Inwiefern sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe, die für sie postulierten Wirkungen überhaupt zeigen, hängt von verschiedenen Parametern ab, die im Folgenden anhand von Beispielen erläutert werden.

Ein Einflussfaktor ist die Bioverfügbarkeit. Das bedeutet, dass nicht die aufgenommene Dosis sondern die für den Organismus verfügbare bzw. verwertbare Menge entscheidend ist. Diese Menge kann bei verschiedenen Personen verschiedene Wirkungen auslösen, abhängig von der individuellen Prädisposition. Das Alter hat Einfluss auf diese Prädisposition und somit auch auf den Nährstoffbedarf, inklusive dem Bedarf an sekundären Pflanzeninhaltsstoffen. [HOLST, WILLIAMSON 2008]

Der nächste Parameter, der die Wirksamkeit bzw. den Gehalt an sekundären Pflanzeninhaltsstoffen beeinflusst, ist die Behandlung bzw. Verarbeitung der Pflanzen.

Sojakeime sind eine sehr gute Quelle für bioaktive Substanzen und eine interessante Alternative als Ausgangsprodukt für fermentierte Nahrungsmittel. Während der Fermentation mit Milchsäurebakterien wurden die antioxidativen Eigenschaften der Sojakeime bestimmt und mit der Konzentration und den strukturellen Veränderungen der Isoflavone, Saponine, Phytosterole und Tocopherole in Verbindung gesetzt. Die fermentierten Sojakeime zeigten unter anderem eine stärkere Wirkung gegenüber dem Superoxid-Anion Radikal als die rohen Sojakeime. Im Vergleich mit den traditionellen Produkten, auf Getreidebasis, haben Sojakeime einen höheren Gehalt an Isoflavonen, Saponinen, Phytosterolen und Tocopherolen. Diese Inhaltsstoffe tragen zum antioxidativen Potential bei und werden bei der Milchsäurefermentation konserviert. [HUBERT et al., 2008]

KALOUSTIAN et al. [2008] haben acht verschiedene Pflanzenprodukte (Saubohne, Sellerie, Kohl, Zucchini, Karotte, Karfiol, Zwiebel und Paprika) im



Hinblick darauf untersucht, welche Auswirkung 30 minütiges Kochen im Wasser auf ihren Gehalt an Phytosterolen hat.

$\beta$ -Sitosterol hat in allen Proben den höchsten Anteil an den Phytosterolen ausgemacht, sein Gehalt ist, abgesehen von den Saubohnen und den Zucchini, durch das Kochen leicht gestiegen. Außer im Kohl ist die Konzentration von Campesterol praktisch gleich geblieben. Stigmasterol hat im roten Paprika einen leichten Anstieg, bei den anderen Gemüsen aber keine Veränderung gezeigt. Der Gesamtgehalt an Phytosterolen ist bei Kohl, Zucchini, Sellerie, gelber Zwiebel und rotem Paprika nach dem Kochen angestiegen, bei Saubohnen und Karfiol hat er abgenommen. Bezieht man die Menge an Phytosterolen nach dem Kochen auf die Trockenmasse, so haben alle untersuchten Pflanzen mehr Phytosterole enthalten. Das bedeutet, dass gekochte Gemüse mehr Schutz bieten könnte.

Auch das Zusammenspiel der einzelnen sekundären Pflanzenstoffe beeinflusst deren Wirksamkeit.

Weine gehören zu den Getränken, die einen hohen Gehalt an Phenolen aufweisen. Verschiedene sizilianische Rotweine wurden im Hinblick auf ihre antioxidative Kapazität untersucht, um einen möglichen Zusammenhang zwischen dieser Kapazität und dem Jahrgang bzw. der Traubensorte zu evaluieren. Außerdem wurde die Korrelation zwischen den einzelnen Flavonoid-Komponenten und der antioxidativen Wirksamkeit untersucht. Die zu diesem Thema früher durchgeführten Studien haben unterschiedliche und verwirrende Ergebnisse gebracht. Hier wurde nun eine geringe Korrelation zwischen den phenolischen Komponenten und der antioxidativen Kapazität festgestellt. Weine, wie Syrah oder Nero D'Avola von 2003 hatten eine geringere antioxidative Wirkung und einen höheren Gehalt an Polyphenolen. Andere, wie der Merlot und der Cabernet Sauvignon von 2003 waren reicher an Polyphenolen und zeigten eine höhere antioxidative Aktivität. Im Gegensatz dazu enthielten der Syrah von 2002 und der Merlot von 2004 weniger Polyphenole, hatten aber eine größere antioxidative Wirkung.

Für diese Ergebnisse könnte es folgende Erklärungen geben:

Den Einfluss der verschiedenen flavonoiden und nicht-flavonoiden Untergruppen.

Den Polymerisationsgrad und das Verhältnis zwischen monomeren und polymeren Formen.

Den möglichen Synergismus oder Antagonismus unter den verschiedenen Polyphenolklassen und die radikalischen Moleküle, die im Wein enthalten sind.

[DI MAJO et al., 2008]

### **3.5 Unerwünschte Wirkungen beim Menschen**

Trotz viel versprechender Untersuchungsergebnisse darf nicht vergessen werden, dass Pflanzen auch negative Auswirkungen auf den menschlichen Organismus haben können. Die Tatsache alleine, dass eine Substanz in der Natur vorkommt, stellt nicht sicher, dass ihr Genuss nicht auch gesundheitsschädliche Folgen nach sich ziehen kann.

Beispielsweise war die Phytinsäure lange Zeit nur wegen ihrer Eigenschaft als Komplexbildner mit Mineralstoffen bekannt. [BIESALSKI, GRIMM, 2007]

Wie schon im Kapitel 3.4 festgestellt, zeigen viele sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe, so wie auch einige Vitamine eine antioxidative Aktivität in vitro, was ihnen die allgemeine Bezeichnung „Antioxidantien“ eingebracht hat. Das hat wiederum dazu geführt, dass die gesundheitsfördernden Aspekte von Obst und Gemüse oft betont werden. Aber ein Zuviel einer „guten“ Sache kann auch schlecht sein. Das belegen Daten von Untersuchungen über die Effekte von hoch dosierten Antioxidantien, einzeln oder in Kombination. Diese Resultate waren nicht nur enttäuschend sondern auch alarmierend.

Die meisten Auswirkungen von Mikronährstoffen im Allgemeinen und von Antioxidantien im Besonderen folgen einer U-Kurve. Das bedeutet, dass eine geringe oder defizitäre Versorgung ebenso ein erhöhtes Krankheitsrisiko nach

sich zieht, wie eine exzessive Zufuhr. Dazwischen gibt es, auch bei den Pflanzeninhaltsstoffen, eine optimale, protektive Menge, die sich in einem mehr oder weniger breiten Rahmen bewegt. [HOLST, WILLIAMSON 2008]

Während seiner antioxidativen Aktivität wird Quercetin (aus der Familie der Flavonoide) selbst oxidiert, dabei entsteht das Quercetin-Quinon (QQ). Semiquinon-Radikale und Quinone können Protein-Thiole arylieren und haben somit toxische Wirkung. QQ ist sehr reaktionsfreudig und kann mit GSH sofort ein Addukt bilden (GSQ). Diese Bildung kann weder durch Ascorbinsäure noch durch das Enzym DT-Diaphorase verhindert werden. GSQ ist aber nicht stabil und zerfällt schon nach kurzer Zeit wieder zu GSH und QQ. So lange der GSH Spiegel hoch ist, kann er als Schutz für andere Thiolgruppen wirken, in dem er als QQ-Fänger wirkt. Bei einer niedrigen GSH Konzentration kann QQ aber mit anderen Thiolgruppen reagieren. Der Schutz könnte aber ohnehin nur von kurzer Dauer sein, weil sich GSH und QQ nur zum Zeitpunkt und am Ort der Entstehung verbinden und GSH das QQ letztendlich zu anderen Thiolen transferiert. Diese Bindung an andere Thiole kann aber toxische Effekte, wie eine erhöhte Membran-Permeabilität oder veränderte Enzymaktivität nach sich ziehen.

Diese QQ-Toxizität wurde in verschiedenen in vitro Studien gezeigt und als das Quercetin Paradoxon bezeichnet.

Somit sollte bei in vivo Supplementierungen von Quercetin auf diese mögliche Toxizität geachtet werden. Vor allem bei chronischen Krankheiten, wo über eine längere Zeit supplementiert wird, muss die sicherere, tolerierbare und effiziente Quercetin-Supplementation noch festgestellt werden. [BOOTS et al., 2008]

Nahrungsmittel können mit Polyphenolen angereichert werden, diese sollten aber nur von Personen konsumiert werden, für die sie empfohlen werden und nicht von Risikogruppen, wie Kindern oder Schwangeren. Bei der Verwendung von Supplementen, die eine hohe (d.h. pharmakologische) Menge an Polyphenolen enthalten können sehr leicht hohe Konzentrationen erreicht werden;

in diesen Fällen könnten toxikologische Tests nötig sein, um eine sichere Aufnahmemenge festzusetzen.

Auch wenn große Mengen an Nahrungsmitteln, die einen hohen Gehalt an „guten“ Pflanzeninhaltsstoffen, wie beispielsweise Polyphenolen haben, konsumiert werden, ist das Risiko für diese Stoffe gering. Andere Inhaltsstoffe dürfen aber nicht ausser Acht gelassen werden, z.B. der Alkohol im Wein.

[ERDMANN JR. et al., 2007]

Die Auswirkungen der sekundären Pflanzeninhaltsstoffe müssen genau und sorgfältig beobachtet werden. Es werden Interventionsstudien empfohlen, mit besonderem Augenmerk darauf, Mega-Dosen zu vermeiden. Das gilt sowohl für in vivo als auch für in vitro Studien. [HOLST, WILLIAMSON 2008]

#### 4. SEKUNDÄRE PFLANZENINHALTSSTOFFE UND HERZ-KREISLAUF-ERKRANKUNGEN

Sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe können dazu beitragen, das Krankheitsrisiko für Zivilisationskrankheiten, zu denen auch Herz-Kreislauf-Erkrankungen gezählt werden, zu senken. Obwohl die Erkenntnisse über positive Effekte vorwiegend aus in vitro- und Tierexperimenten stammen, gibt es zunehmend Hinweise, dass eine Ernährung, die auf pflanzlicher Kost basiert, wichtig für die Prävention von chronischen Krankheiten ist. [ELMADFA, LEITZMANN, 2004, BIESALSKI, GRIMM, 2007, DEWELL et al., 2008]

In diesem Kapitel werden Studien vorgestellt, welche die Effektivität von einzelnen sekundären Pflanzenstoffen in der Prävention von kardiovaskulären Krankheiten untersucht haben.

## 4.1 Polyphenole

Der Anteil der schlecht ernährten Menschen unter der älteren Bevölkerung steigt in den entwickelten Ländern steil an. Fast 44 % der sonst gesunden Personen sind davon betroffen. Malnutrition, sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht, und vor allem im Bezug auf die Versorgung mit Mikronährstoffen, spielt bei der Prognose kardiovaskulärer Krankheiten und der steigenden Lebenserwartung eine wichtige Rolle. Es gibt zunehmend Hinweise, dass eine an Vitamin C und B-Vitaminen, Polyphenolen und Omega-3-Fettsäuren reiche Ernährung den zellulären antioxidativen Status aufrechterhält. Dieser Faktor nimmt im Alter normalerweise ab. Folglich könnte eine adäquate Aufnahme von Mikronährstoffen, entweder durch eine ausgewogene Ernährung oder in Form von Supplementen, ältere Menschen vor kardiovaskulären Krankheiten schützen.

Es ist allerdings sehr schwierig, die genaue Aufnahmemenge an Polyphenolen zu beurteilen. Das liegt einerseits an methodischen Schwierigkeiten bei der Mikronährstoff-Analyse, andererseits daran, dass der Konsum von Nahrungsmitteln, die Polyphenole enthalten sehr stark variiert. Schätzungen gehen von einer Polyphenol-Aufnahme von 1g/Tag aus, sofern mehrere Portionen Obst und Gemüse verzehrt werden. Diese Zufuhrmenge ist bei älteren Menschen kleiner, weil diese generell weniger Obst und Gemüse zu sich nehmen. Es muss auch noch beachtet werden, dass eine an Polyphenolen reiche Nahrung nicht unbedingt zu einer höheren biologischen Aktivität führen muss, weil auch die Absorptionsrate dieser Pflanzenstoffe stark variiert. So kommen die meisten Polyphenole in Form von Glykosiden in der Nahrung vor, absorbiert werden aber nur die entsprechenden Aglycone.

Weiters ist die Absorption von Polyphenolen, die Nahrungsmitteln zugesetzt werden, oft gering. Daher sollte besser auf eine angemessene Ernährung als auf Supplemente gesetzt werden.

Obwohl zahlreiche in vitro Studien gezeigt haben, dass Polyphenole wirksame Radikalfänger sind und auch die Oxidation von LDL-Cholesterol verhindern können, wird diese Aussage von in vivo Studien nicht immer unterstützt.

Neben den antioxidativen Eigenschaften verfügen Polyphenole auch über Enzym modulierende Wirkungen. So hemmen einige Polyphenole Cyclohexogenasen und Lipoxygenasen, und somit die Plättchenaggregation und entzündliche Prozesse.

Mehrere epidemiologische Untersuchungen haben ergeben, dass eine Ernährung mit einem hohen pflanzlichen Anteil sowohl den Ausbruch als auch die Entwicklung von altersabhängigen Krankheiten reduziert. [HERTOG et al. 1993, ARTS et al. 2001]

Dafür sind zwar in erster Linie die pflanzlichen Fette und Proteine verantwortlich, aber die Unterstützung durch andere pflanzliche Komponenten, zu denen u.a. die Polyphenole zählen, dürfte ebenfalls wichtig sein.

Das beste Mittel für einen gesunden Alterungsprozess des Herzens ist eine Ernährung mit einer angemessenen Energiebilanz, einer richtigen Proportion der Makronährstoffe, zusammen mit einer adäquaten Aufnahme an Mikronährstoffen. [VISIOLI, HAGEN, 2007]

Aus der Gruppe der Polyphenole sind es vor allem die Flavonoide, die als wirksame Faktoren einer Antioxidantien-Therapie vorgeschlagen werden. Bisher wurden über 5000 verschiedene natürlich vorkommende Flavonoide identifiziert und es werden immer mehr. Außerdem findet man hohe Mengen an Flavonoiden in vielen antioxidativen Supplementen und Medikamenten, die Kräuter enthalten. [BOOTS et al., 2008]

In epidemiologischen Studien wurde der Zusammenhang sowohl zwischen der Aufnahme von flavonoidreichen Nahrungsmitteln, wie Tee oder Wein, und kardiovaskulären Krankheiten untersucht, also auch der zwischen der Gesamtaufnahme von Flavonoiden und dem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Unter den Teesorten wird vor allem dem schwarzen Tee ein Zusammenhang mit koronaren Herzkrankheiten und Myocardinfarkt zugeschrieben. Schätzungen sagen aus, dass der Mehr-Konsum von drei Tassen Tee pro Tag das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen in den USA und in Kontinentaleuropa um durchschnittlich 11 % reduziert hat. Die Bewertung der aufge-

nommenen Menge an Tee ist allerdings schwierig. Als Grundlage sollte hier die Menge von trockenen Teeblättern herangezogen werden. Wie viel davon aber für eine Tasse verwendet wird, ist sehr unterschiedlich und auch die Größe der Tassen variiert, was schließlich zu Fehlinterpretationen führen kann.

Etwas genauere Aussagen über die Aufnahmemenge sind bei Wein möglich. Dafür gibt es hier wegen der verschiedenen Traubensorten und Herstellungsmethoden Unterschiede im Flavonoidgehalt.

Bereits 1979 waren Weintrauben Gegenstand von Studien: In Frankreich gab es eine wesentlich geringere Rate von Herzinfarkten, obwohl die lokale Ernährung einen hohen Anteil an gesättigten Fetten enthielt. Dieses „French paradox“ wurde der schützenden Wirkung von Rotwein, der täglich konsumiert wird, zugeschrieben. Die dafür verantwortlichen Inhaltsstoffe sind wahrscheinlich Flavane, Anthocyane, Proanthocyane und Flavonole, die die Plättchenaggregation verhindern.

Der Genuss von Rotwein während der Mahlzeit unterdrückt zudem die Aktivierung von proinflammatorischen Zellen in der postprandialen Phase.

Obwohl es bereits eine sehr große Menge an Informationen zu Flavonoiden und deren Zusammenhang mit einem verminderten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen gibt, müssen weitere Forschungen angestellt werden. Diese sollten neben grundlegenden Erkenntnissen über Flavonoide (Wirkungsweise, die Rolle der Leber beim enterohepatischen Kreislauf der Flavonoide, etc), die Flavonoidaufnahme (Ermittlung der Hauptaufnahmekategorie der verschiedenen Flavonoidklassen, etc.) und eine Risikoabschätzung beinhalten. Da nicht alle Flavonoide im selben Ausmaß auf kardiovaskuläre Krankheiten wirken, sollte auch die Identifizierung der diesbezüglich wirksamsten Flavonoide Gegenstand der Untersuchungen sein.

[ERDMANN JR. et al., 2007]

Quercetin wird eine protektive Wirkung gegen verschiedene Krankheiten zugeschrieben. Dazu gehören neben kardiovaskulären Erkrankungen auch Osteoporose, einige Krebsarten und Lungenkrankheiten.

In vitro hat sich Quercetin als exzellentes Antioxidants erwiesen. Es ist wegen seiner beiden antioxidativ wirksamen dreidimensionalen aktiven Gruppen innerhalb seines Moleküls, der wirksamste Radikalfänger der Flavonoid-Familie. Diese beiden aktiven Gruppen sind die Katecholgruppe im B-Ring und die OH-Gruppe auf Position drei des AC-Rings.

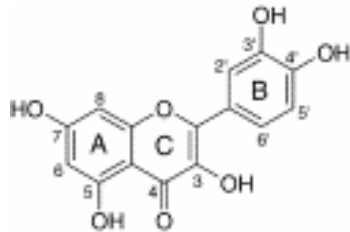


Abb. 4.1.1 Strukturformel Quercetin [BOOTS et al., 2008]

Der Beitrag, den Quercetin zur gesamten antioxidativen Kapazität des Plasmas leistet, ist mehr als sechsmal höher als der, den Vitamin C und Harnsäure zusammen erbringen.

Die antiinflammatorische Kapazität von Quercetin ist sehr hoch. Verschiedene in vitro Studien haben gezeigt, dass Quercetin in der Lage ist, die LPS (Lipopolysaccharid) induzierte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen zu verhindern; beispielsweise die Produktion von TNF in den Makrophagen und die von IL-8 in Lungenzellen. [GERAETS et al., 2007] Weiters konnte Quercetin in Gliazellen den LPS-induzierten mRNA Level von TNF und IL-1 verringern.

Der Grund für diese antiinflammatorischen Effekte könnte in der Interaktion zwischen oxidativem Stress und Entzündung liegen. ROS (reaktive Sauerstoffspezies) sind nicht nur beim Auftreten von oxidativen Stress beteiligt sondern auch bei der Promotion des inflammatorischen Prozesses, weil sie Transkriptionsfaktoren aktivieren, die die Produktion von Zytokinen, wie TNF induzieren. Das bedeutet, dass das Abfangen der ROS nicht nur den oxidativen Stress verhindert, sondern auch Entzündungen abschwächt. [BOOTS et al., 2008]

Eine in vitro Studie von LODI et al. [2008] beobachtete, dass das Anhaften von im Blut zirkulierenden Monocyten an vaskuläre Endothelzellen ein wichtiger und



kritischer Schritt sowohl bei Entzündungen als auch bei Arteriosklerose ist. Er wird durch Querverbindungen von Adhäsionsmolekülen, die auf der Oberfläche beider Zelltypen expremiert werden, vermittelt. Ob die Expression der Adhäsionsmoleküle durch Flavonoide und deren Metabolite vermindert werden kann, war Gegenstand dieser Untersuchung. Es wurde fest-gestellt, dass Flavonoide und die Konjugate, die im menschlichen Plasma nach einer Mahlzeit, reich an Flavonoiden, normalerweise vorkommen, die Expression dieser Schlüsselmoleküle verhindern kann. Diese Resultate zeigen, dass eine ernährungsmäßige und/oder pharmakologische Intervention mit Flavonoiden eine Strategie für die Prävention oder die Behandlung von kardiovaskulären Krankheiten sein könnte.

Für eine Querschnittstudie in den USA mit 8335 Teilnehmern  $\geq 19$  Jahren (ohne schwangere und/oder stillende Frauen) wurden Daten der NHANES Studie 1999 – 2002 verwendet. Die Flavonoidaufnahme wurde von der USDA Flavonoid-Database veranschlagt und mit einem 24-h-Recall in NHANES 1999 – 2000 abgestimmt. Dabei hat sich gezeigt, dass Frauen, ältere Menschen, Schwarzafrikaner, Raucher und Personen mit einem höheren BMI oder einem schlechteren körperlichen Trainingszustand eine höhere CRP Konzentration im Serum aufwiesen. Die Aufnahme von Äpfeln und Gemüse war umgekehrt proportional der CRP Konzentration. Ebenso verhielt es sich sowohl mit dem Gesamtgehalt an Flavonoiden als auch mit Flavonol, Anthocyanid und Isoflavonoid. Unter den untersuchten Flavonoiden waren Quercetin, Kaempferol, Malvidin, Peonidin, Daidzein und Genistein umgekehrt proportional der CRP Konzentration. Diese Resultate legen nahe, dass eine Ernährung, mit einem hohen Flavonoidgehalt Entzündungs-vermittelte chronische Krankheiten reduzieren könnte. [OCK et al., 2008]

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine Untersuchung von 34.489 postmenopausalen Frauen im Rahmen der „Iowa Women’s Health Study“. Die Teilnehmerinnen hatten zu Beginn der Studie keine kardiovaskulären Krankheiten und wurden über die Verwendung eines Food Frequency Questionnaires

informiert. Die Aufnahme der gesamten Flavonoide und sieben Unterklassen wurde in Quintile kategorisiert, Nahrungsmittelquellen wurden in Häufigkeitskategorien gruppiert. Das proportionale Risiko wurde für kardiovaskuläre Krankheiten, für koronare Herzkrankheiten, für Schlaganfall und für die Gesamtsterblichkeit nach 16 Jahren follow-up erhoben. Es gab eine umgekehrte Proportionalität zwischen der Anthocyanzufuhr und dem Auftreten kardiovaskulärer Krankheiten, koronarer Herzkrankheiten und der Gesamtmortalität; zwischen dem Flavanonkonsum und der Häufigkeit koronarer Herzkrankheiten; und zwischen der Aufnahme an Flavonen und der Gesamtmortalität; zwischen der Flavonidaufnahme und dem Tod durch Schlaganfall gab es keine Assoziation.

Der Konsum einzelner, flavonoidreicher Nahrungsmittel zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit der Abnahme an Todesfällen: Kleie als Nahrungszusatz ist assoziiert mit Schlaganfall und kardiovaskulären Krankheiten; nur Äpfel, nur Birnen oder beide bzw. Rotwein reduzieren die Rate an koronaren Herzkrankheiten und kardiovaskulären Erkrankungen; Grapefruit ist assoziiert mit koronaren Herzkrankheiten; Erdbeeren und Schokolade stehen in Zusammenhang mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen. [MINK et al., 2007]

FLAMMER et al. [2007] untersuchten die antioxidativen Eigenschaften von dunkler Schokolade in einer doppelblinden, randomisierten Studie mit 22 herztransplantierten Personen. Traditionelle Risikofaktoren, hoher oxidativer Stress und eine verminderte antioxidative Verteidigung spielen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Arteriosklerose, vor allem auch bei transplantierten Herzen. Arteriosklerose wird durch eine geschwächte endotheliale Funktion und eine erhöhte Plättchenaktivität gefördert. Somit kann dunkle Schokolade, die einen hohen Gehalt an Flavonoiden aufweist, eine protektive Wirkung gegenüber Arteriosklerose zeigen. Die Effekte, die der Genuss von dunkler Schokolade im Bezug auf die koronare vaskuläre Funktionalität und die Funktion der Plättchen bringt, wurden mit denen des Konsums einer kakaofreien Kontrollschokolade verglichen. Zwei Stunden nach

der Aufnahme von 40 g dunkler Schokolade (70 % Kakaogehalt) nahm die Plättchenadhäsion ab, signifikant war die Verbesserung der Endothel abhängigen koronaren Vasomotorik und die Zunahme des Durchmessers der koronaren Arterien. Im Vergleich dazu gab es in der Kontrollgruppe keine diesbezüglichen Veränderungen. Die eben beschriebenen sofortigen Verbesserungen waren mit einer signifikanten Reduktion von Parametern des oxidativen Stresses im Serum verbunden und korrelierten positiv mit Veränderungen der Konzentration von Epicatechin (Flavonoid im Kakao) im Serum.

In einer komparativen, doppelblinden Studie wurden die Konzentrationen von oxidiertem LDL und Plasma LDL im Zusammenhang mit der Aufnahme verschiedener Mengen (13, 19,5 und 26 g/Tag) von Kakaopulver, das reich an Katechinen und Procyaniden ist, verfolgt. 160 Teilnehmer erhielten vier Wochen lang entweder Kakaopulver mit einem geringen Polyphenolgehalt (Placebo-Kakao Gruppe) oder Kakaopulver mit einem hohen Polyphenolgehalt in den oben beschriebenen Mengen. Das Pulver wurde in Form eines mit heissem Wasser hergestellten Getränkes zweimal pro Tag konsumiert. Zu Beginn der Studie und vier Wochen später wurden Blutproben entnommen und die Plasmalipide gemessen. In den drei Kakaogruppen nahm mit hohen Polyphenolgehalten die Konzentration von oxidiertem LDL ab. 131 Teilnehmer hatten am Beginn der Studie eine LDL Konzentration von  $\geq 3,23$  mmol/l, bei den Kakaogruppen sank der Wert von LDL um 5 %, von oxidiertem LDL um 22,8 % und von Apo B um 6 % im Vergleich zu den Ausgangswerten, während die HDL-Konzentration um 7 % stieg. [BABA et al., 2007]

Auch Beeren gelten als sehr gute Quelle für Polyphenole. Daneben enthalten sie auch noch andere bioaktive Substanzen wie Vitamin C. Der Konsum anderer Nahrungsmittel (wie Kakao, Tee und Rotwein), die einen hohen Gehalt an Polyphenolen aufweisen, wurde in Studien bereits als möglicher protektiver Faktor gegen kardiovaskuläre Krankheiten untersucht. Ob auch der Genuss von Beeren ähnliche Effekte hat, ist unbekannt. In dieser einfachblinden,

randomisierten, placebo-kontrollierten Studie wurden die Auswirkungen von Beeren auf den Blutdruck, die Serumlipide und die hämostatische Funktion betrachtet. 72 Teilnehmer mittleren Alters konsumierten acht Wochen lang eine moderate Menge an Beeren oder an Kontrollprodukten.

Der Konsum von Beeren hemmte die Plättchenfunktion; die Plasmabiomarker der Plättchenaktivität, der Koagulation und der Fibrinolyse änderten sich nicht. Das HDL-Cholesterol im Serum stieg in der Beerengruppe signifikant an, aber das Gesamtcholesterol und die Triglyceride blieben gleich. Der systolische Blutdruck nahm signifikant ab, vor allem bei den Teilnehmern die hier bereits zu Beginn der Studie einen erhöhten Wert hatten. Die Polyphenol- und Vitamin C-Konzentration nahm zu, andere Ernährungs-Biomarker, wie Folat, Tocopherole, Natrium und Kalium, blieben unverändert. Die Ergebnisse zeigen, dass der regelmäßige Konsum von Beeren eine Rolle in der Prävention der kardiovaskulären Krankheiten spielen könnte. [ERLUND et al., 2008]

Die zur Gruppe der Carotinoide zählenden Lycopene sind unter anderem der Inhaltsstoff bei Tomaten, dem man den Großteil der gesundheitsfördernden Wirkung dieses Gemüses zugeschrieben hat. Dabei enthalten Tomaten eine Vielzahl von sekundären Pflanzeninhaltsstoffen. Daher haben SHEN et al. [2007] untersucht, ob Lycopene als einzige einen gesundheitsfördernden Beitrag leisten, oder ob andere Substanzen zusätzliche oder synergistische Effekte zeigen.

Flavonoide, aus der Gruppe der Polyphenole, kommen in Form von Flavonolen im Gewebe der Tomaten hauptsächlich als Konjugate vor. Tomaten und verwandte Produkte sind reich an konjugiertem Quercetin und Kamperol. Polyphenole, die mit der Nahrung aufgenommen werden, können eine wichtige exogene Verteidigung gegen oxidativen Stress darstellen.

Phenolische Inhaltsstoffe wurden mit antioxidativer Kapazität assoziiert und spielen eine wichtige Rolle als Schutz vor Lipidperoxidation. Flavonoide sind sehr effiziente Radikalfänger, das kann mit ihrer Fähigkeit, Eisen, das die Lipidperoxidation katalysiert, zu reduzieren und zu chelatieren zusammen hängen.

In dieser Studie wurden die Phenole von kleinen (*Lycopersicon esculentum* Mill cv. Santa) und großen (*L. esculentum* Mill cv. Farmers301) Tomaten, beide in frischem Zustand und nach einer Hitzebehandlung (bei 85°C 6 – 30 Minuten blanchiert und getrennt in kochendem Wasser 10 bzw 30 Minuten blanchiert und erhitzt) untersucht. Zusätzlich wurden die antioxidative Kapazität der Phenole und deren Effekte auf andere Carotinoide betrachtet. In einer klinischen Humanstudie wurden der antioxidative Plasmastatus, der Blutlipidstatus und der Level der Phenole nach der Aufnahme von frischen Tomaten, Tomatenjuice oder eines Lycopenhaltigen Getränks über sechs Wochen erhoben.

Die Resultate haben gezeigt, dass der Phenolgehalt in den blanchierten und erhitzten Tomaten am höchsten war. Die enthaltenen Phenole zeigten eine gute antioxidative Aktivität (57 – 72 %) und begünstigten auch die antioxidative Wirkung anderer Carotinoide (81 – 100 %). Die antioxidative Kapazität wurde mittels Linolsäure-Oxidation bestimmt.

In dieser Humanstudie haben die antioxidative Gesamtkapazität und der Phenolgehalt im Plasma nach der Gabe von frischen Tomaten und Tomatenjuice zugenommen, ebenso der Wert für HDL-Cholesterol. Triglyceride und LDL-Cholesterol sind gesunken. Der Genuss des Lycopenge Getränks führt zu keinen signifikanten Veränderungen.

Die Ergebnisse lassen vermuten, dass Tomatenphenole eine wichtige Rolle in der Gesundheitsförderung spielen könnten. Die Funktion dieser Inhaltsstoffe sollte Inhalt weiterer Forschungen sein. SHEN et al. [2007]

## **4.2 Carotinoide**

Carotinoide sind natürlich vorkommende organische Pigmente. Ihnen wird wegen ihrer antioxidativen Aktivität, therapeutische Wirkung bei der Behandlung von kardiovaskulären Krankheiten zugesprochen. Prospektive, randomisierte Studien konnten diesen Effekt im Bezug auf  $\beta$ -Carotin bei Risikopatienten aber nicht bestätigen. Ursache dafür könnte die unterschiedliche antioxidative

Kapazität der einzelnen Carotinoide sein. Diese resultiert aus der strukturabhängigen Interaktion mit biologischen Membranen. Astaxanthin, Zeaxanthin, Lutein und  $\beta$ -Carotin wurden in Bezug auf ihre Wirkung auf die Lipidperoxidation untersucht. Dafür haben MC NULTY et al. [2008] Membranmodelle verwendet, die mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren angereichert wurden. Für jedes der fünf Carotinoide wurde der Grad der Lipidperoxidation als prozentuale Zu- oder Abnahme der Lipidhydroperoxide im Vergleich mit Kontrollen angegeben. Dabei konnte eine starke Korrelation zwischen dem Grad der Lipidperoxidation und der Regelmäßigkeit der Phospholipid-Anordnung in der Membran, die von den Carotinoiden beeinflusst wurde, festgestellt werden.

Astaxanthin (ein polares Carotinoid) hat die Membranstruktur erhalten und dabei die Lipidperoxidation um 41 % reduziert. Im Gegensatz dazu haben die anderen Carotinoide die Bilayer-Struktur der Membran zerstört und prooxidative Aktivitäten gezeigt. Am deutlichsten war das bei Lycopon (119 %), gefolgt von  $\beta$ -Carotin (87 %), Zeaxanthin (21 %) und Lutein (18 %) zu erkennen.

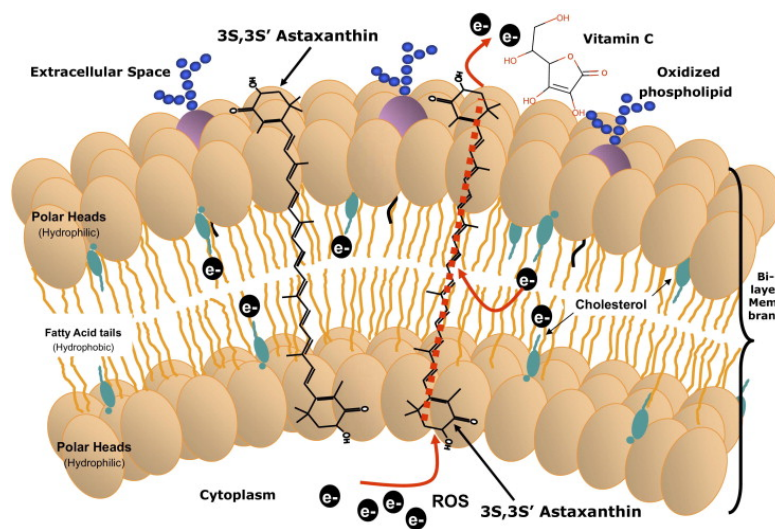


Abb. 4.2.1 Ausrichtung von polarem Astaxanthin in der Bilayermembran [PASHKOW et al., 2008]

Auch frühere Studien haben schon einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Lipidperoxidation und der Membranstruktur festgestellt. Durch den Zusatz von polaren Carotinoiden haben die Ordnung innerhalb der Membran zu- und die Permeabilität gegenüber kleinen Molekülen, wie dem Sauerstoff abgenommen.

Da sich Astaxanthin nur durch eine Ketogruppe am terminalen Ring von Zeaxanthin unterscheidet, ist anzunehmen, dass diese Gruppen für die biologische Aktivität wichtig sind.

In großen, prospektiven Humanstudien hat  $\beta$ -Carotin die Inzidenz für kardiovaskuläre Krankheiten in verschiedenen teilnehmenden Gruppen erhöht, dazu gehörten gesunde Personen, Raucher und Patienten mit bekannten oder vermuteten Herzkrankheiten. In anderen Untersuchungen hat  $\beta$ -Carotin eine autooxidative und prooxidante Wirkung. Astaxanthin hat dagegen in verschiedenen Modellen kardioprotektive Effekte gezeigt. Solche „Zusatznutzen“ einiger Carotinoide könnten ihren antioxidativen Fähigkeiten zuzuschreiben sein. [MC NULTY et al., 2008]

Eine andere Studie hat sich mit oxygenierten Carotinoiden, den Xanthophyllen und im Besonderen mit Astaxanthin und den Möglichkeiten es als Therapeutikum für Herz-Kreislauf-Erkrankungen einzusetzen, beschäftigt. Neben dem oxidativen Stress spielt auch die Entzündung eine wesentliche Rolle bei zahlreichen Erscheinungsformen von kardiovaskulären Krankheiten, wie der endothelialen Dysfunktion. Im Vergleich mit anderen Antioxidantien, wie Vitamin E oder Lutein, reduziert Astaxanthin die Oxidation von LDL-Cholesterol. Dieser Schutz von LDL wurde auch bei einer ex vivo Analyse von menschlichen LDL-Partikel bestätigt.

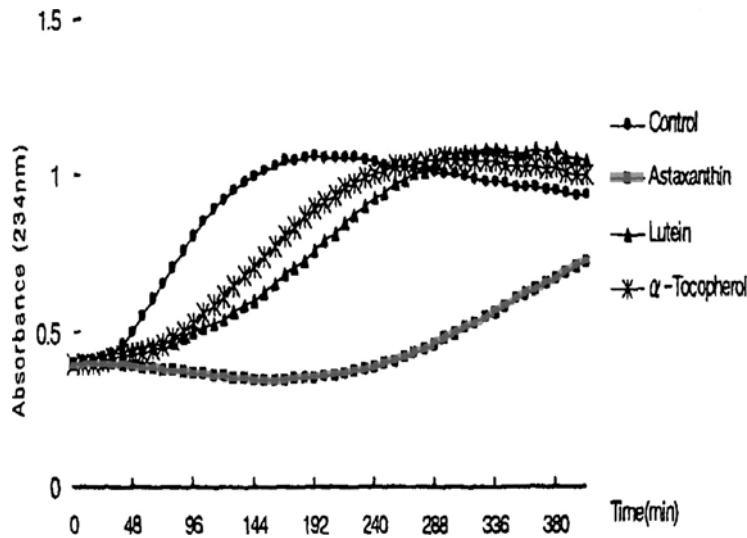


Abb. 4.2.2 Astaxanthin verzögert die Bildung von OxLDL, gemessen an der Diene Bildung bei 234 nm [PASHKOW et al., 2008]

Die antioxidative Kapazität von Astaxanthin konnte neben der Lipidperoxidation auch andere biologische Funktionen modulieren, wie beispielsweise den Schutz von Gewebe vor Lichtschädigungen.

Eine Überproduktion von ROS und RNS (reaktive Sauerstoff- bzw. Stickstoffspezies) aktiviert Signalwege, die nicht nur zu einer Zunahme des oxidativen Stresses sondern auch zu einer Mehrproduktion von pro-inflammatorischen Cytokinen, Mediatoren und Enzymen führen. Ein wichtiger Bestandteil eines dieser Signalwege ist der Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B, der beispielsweise die Produktion von Interleukin-1 $\beta$  erhöht. Xantophyll-Carotinoide sind wahrscheinlich in der Lage eine zu große Menge an ROS und RNS zu unterdrücken bzw. zu modulieren, was Auswirkungen auf den entzündlichen Prozess zur Folge hat. Im Gegensatz zu einer hier angewandten Therapie mit Arzneimittel, kommt es beim Einsatz der Pflanzenstoffe zu keinen Nebenwirkungen.

Die Resultate unterstützen die Ansicht, dass Astaxanthin über antioxidative und antiinflammatorische Potentiale verfügt. Daher eignet sich dieses Carotinoid für die Entwicklung von Therapeutika für kardiovaskulären oxidativen Stress und kardiovaskuläre Entzündungen.



Trotzdem müssen die genauen Effekte der Xantophyll Carotinoide, im Besonderen des Astaxanthins, auf biologische, klinische Zielgrößen noch geklärt werden. [PASHKOW et al., 2008]

Entzündungsparameter, wie TNF- $\alpha$  und die Interleukine IL-1 $\beta$  und IL-8 fördern die Bindung von LDL-Cholesterol an das Endothel und erhöhen die Expression der Adhäsionsmoleküle der Leukozyten während der Arteriogenese. Welche Effekte Lycopene auf die von TNF- $\alpha$  induzierten Signale in menschlichen Nabelendothelzellen haben, war Gegenstand der hier beschriebenen Studie.

Die von TNF- $\alpha$  induzierte Expression der Adhäsionsproteine, die sehr stark in den atherogenen Prozess involviert sind, wurde in den untersuchten Endothelzellen von Lycopenen unterdrückt.

Eine weitere Analyse hat ergeben, dass Lycopene unter anderem auch die Expression des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B abschwächt, was wiederum eine verminderte Expression von Adhäsionsproteinen und -genen zur Folge hat.

Im Rahmen einer funktionalen Studie haben Lycopene dosisabhängig, die Adhäsion der Monozyten an das Endothel abgeschwächt, sich aber nicht auf deren Adhäsion an die extrazelluläre Matrix ausgewirkt. Da gerade die Interaktion zwischen Monocyten und Endothel eine wesentliche Rolle bei der Arteriogenese spielt, zeigen die in dieser Studie gewonnen Erkenntnisse, dass Lycopene nicht nur eine antiinflammatorische Aktivität besitzen, sondern erklären teilweise auch, warum sie eine protektive Wirkung bei kardiovaskulären Krankheiten haben. [HUNG et al., 2008]

Wie bereits im Kapitel 4.1 erwähnt, wird eine hohe Aufnahme von Tomatenprodukten oft mit einem verminderten Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten assoziiert. Mehrere epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Lycopene, das wichtigste Carotinoid in Tomaten, bei der Prävention von Arteriosklerose und Herz-Kreislauf-Erkrankungen die größte Bedeutung haben könnte.

21 gesunde Personen (5 Männer und 16 Frauen) haben an einer Interventionsstudie teilgenommen, in der der Einfluss einer vermehrten

Aufnahme von Tomaten auf die Plasmalipide und die LDL Oxidation untersucht wurde. Die Teilnehmer waren zwischen 20 und 49 Jahre alt, der BMI (durchschnittlich 23,5 – SD 2,3 kg/m<sup>2</sup>) und das Gewicht (im Durchschnitt 67 kg) haben sich während der Studie nicht verändert.

Nach einer zwei-wöchigen Periode, in der sich die Studienteilnehmer normal ernährten, hielten sie über drei Wochen eine „tomatenfreie Diät“ ein. Während dieser Zeit enthielt die Nahrung weder Tomaten, noch Produkte aus Tomaten, wie Ketchup, noch Gemüse und Obst mit einem hohen Lycopengehalt, wie Wassermelonen, Marillen, Hagebutten und Guave. Danach folgten drei Wochen, in denen täglich 400 ml Tomatensaft und 30 g Tomatenketchup konsumiert wurden. Damit wurden täglich durchschnittlich 27 mg Lycopene mit der Nahrung aufgenommen. Ansonsten behielten die untersuchten Personen ihre Ernährungsgewohnheiten der ersten beiden Wochen bei.

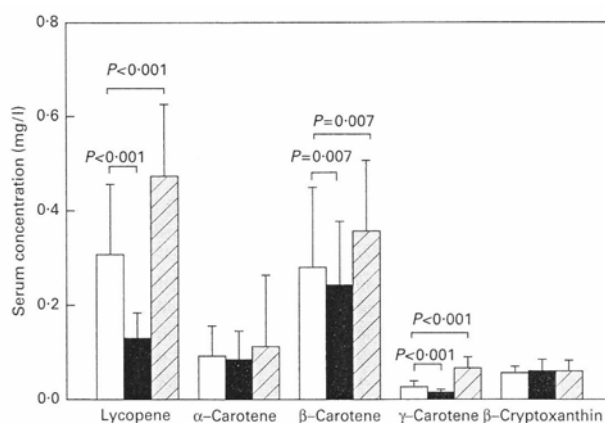


Abb. 4.2.3 Serumspiegel der Carotinoide, während der ersten zwei Wochen, der tomatenfreien bzw. –reichen Diät [SILASTE et al., 2007]

Als Folge dieser erhöhten Carotinoidwerte nach den „tomatenreichen Wochen“ nahm die Gesamtcholesterol-Konzentration um 5,9 % und die LDL-Cholesterolkonzentration um 12,9 % ab. Außerdem erhöhte sich die Resistenz der LDL-Partikel gegenüber Oxidation, was einen weiteren möglichen Mechanismus im Rahmen der protektiven Wirkung darstellen könnte.

Diese vielversprechenden, Ergebnisse sollten Anlass sein, große klinische Interventionsstudien und auch Studien, die die zugrunde liegenden Mechanismen der Schutzwirkungen zum Inhalt haben, durchzuführen. Nicht zuletzt deshalb, weil Tomaten und daraus hergestellte Produkte preisgünstig sind und keine Nebenwirkungen zur Folge haben. [SILASTE et al., 2007]

In einer randomisierten kontrollierten Studie mit 98 Personen mit Prostatakrebs im Frühstadium wurde untersucht, ob eine vegane, sehr fettarme Ernährung die Aufnahme von protektiven Ernährungsfaktoren, wie antioxidativen Vitaminen, Carotinoiden, etc. erhöht und die von pathogenen Ernährungsfaktoren, wie gesättigter Fettsäuren und Cholesterol, reduziert. Von je 43 Teilnehmern in einer Interventions- und Kontrollgruppe wurde zu Beginn, und von je 37 Teilnehmern ein Jahr danach, ein 3-Tages-Ernährungsprotokoll erhoben.

Die Analyse der Protokolle hat ergeben, dass in der Interventionsgruppe der Konsum von pathogenen Ernährungsfaktoren signifikant gesunken ist, im Fall von Cholesterol von 200 auf 10 mg/Tag. Gleichzeitig ist die Aufnahme von protektiven Nahrungsbestandteilen signifikant gestiegen. Im Fall der Lycopene beispielsweise von 8,7 auf 34,5 µg/Tag, was einer Vervierfachung gleichkommt. Diese Steigerung ist hauptsächlich auf den täglichen Konsum von Gemüsesaft auf Tomatenbasis zurückzuführen. Eine hohe Lycopenaufnahme und der damit verbundene hohe Plasmaspiegel an diesem Carotinoid sind nicht nur mit einem verminderten Risiko für Prostatakrebs assoziiert, es gibt auch Anzeichen für eine präventive Funktion von Lycopene, eventuell auch in Kombination mit anderen Carotinoiden, im Bezug auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen. [DEWELL et al., 2008]

In vitro erhöhen Lutein und Zeaxanthin die Widerstandskraft von LDL gegenüber Oxidation, im Mäusemodell reduzieren sie die Lipidperoxidation und die Aortenläsionen. [RIBAYA-MERCADO et al., 2004]

Oxidativer Stress und Hyperlipidämie sind Faktoren, die bei Bluthochdruck eine wichtige Rolle spielen und auch an der Entstehung von sekundären

Komplikationen beteiligt sind. Ob der Genuss von Tomaten, die viel Lycopin enthalten, hier von Nutzen sein kann, wurde bei 40 Personen, die an Hypertonie 1. Grades (140 – 160 mmHg) litten, untersucht.

Zu Beginn hatten die Hypertoniker im Vergleich zur Kontrollgruppe, die aus 50 gleichaltrigen Personen bestand, signifikant geringere Werte bei der Aktivität von antioxidativ wirkenden Plasmaenzymen, wie der Superoxid-Dismutase (SOD), der Glutathion-Peroxidase (GSH-Px) und der Glutathion-Reduktase (GR), außerdem eine sehr hohe Peroxidationsrate und ebenfalls sehr hohe Konzentrationen an Gesamtcholesterol und Triglyceriden. Nach 60 tägiger Einnahme von täglich 200 g reifen, gekochten Tomaten in der Hypertonikergruppe zeigte sich eine signifikante Verbesserung bei den Enzymwerten und eine Abnahme der Peroxidationsrate. Beim Lipidprofil konnten allerdings keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden.

Diese Ergebnisse zeigen, dass Tomaten-Lycopin zwar ein beträchtliches Potential als natürliches Antioxidans hat aber nicht als Therapeutikum gegen Hyperlipidämie bei Hypertonikern eingesetzt werden kann. [BOSE, AGRAWAL, 2007]

Im Rahmen einer kleinen Studie mit Nahrungs-Supplementen konsumierten sechs gesunde männliche Probanden über einen Zeitraum von drei Monaten jeweils 60 mg Lycopin/Tag. Am Ende dieser Periode konnte eine signifikante Reduktion um 14 % bei den LDL-Cholesterolverwerten beobachtet werden. Im Gegensatz dazu hat eine randomisierte Cross-Over Interventionsstudie gezeigt, dass eine Supplementierung mit 20 – 150 mg/Tag Lycopin aus Tomatenprodukten keine Veränderungen beim Gesamtcholesterol, LDL- oder HDL-Cholesterol gebracht hat. [KALIORA, 2007]

Während es viele Studien gibt, die sich mit der antioxidativen Kapazität von  $\beta$ -Carotin,  $\alpha$ -Tocopherol und Vitamin C beschäftigen, sind Untersuchungen, die andere Carotinoide oder  $\gamma$ -Tocopherol zum Inhalt haben, sehr selten. Die Zutphen Elderly Study, eine insgesamt über 30 Jahre dauernde, bevölkerungsbasierte, prospektive Kohortenstudie hatte zum Ziel, die

Auswirkungen der Aufnahme von sechs verschiedenen Carotinoiden ( $\alpha$ - und  $\beta$ -Carotine, Luteine, Lycopene,  $\beta$ -Cryptoxanthin und Zeaxanthin),  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Tocopherol und Vitamin C im Bezug auf die Mortalität bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu beurteilen.

1985 wurden die Daten von 559 Männern mit einem Durchschnittsalter von 72 Jahren, die frei von chronischen Krankheiten waren, erhoben. Nach 15 Jahren waren 197 an der Folge von Herz-Kreislauf-Erkrankungen verstorben.

Nach Analysen der Daten wurde festgestellt, dass die Aufnahme von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Carotin umgekehrt proportional zur Sterblichkeit auf Grund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen war. Die hauptsächliche Quelle für diese Carotinoide waren Karotten; der Genuss dieses Gemüses war ebenfalls mit einem geringeren Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen assoziiert. Dagegen konnten bei den vier anderen Carotinoiden, bei Vitamin E und C keine Zusammenhänge mit der Mortalität festgestellt werden. Auch andere Kohortenstudien haben ähnliche Ergebnisse gebracht.

Studien, welche den Zusammenhang zwischen im Blut zirkulierenden Carotinoiden und kardiovaskulären Krankheiten untersucht haben, zeigten uneinheitliche Resultate. [BUIJSSE, 2007]

Personen mit einem  $\alpha$ - und  $\beta$ -Carotingehalt von  $> 0,65 \mu\text{mol/l}$  im Blut hatten ein um mehr als 50 % vermindertes Risiko für Arteriosklerose, verglichen mit Personen, deren Plasma-Carotinkonzentration  $0,4 \mu\text{mol/l}$  betrug. [D'ODORICO et al., 2000]

Diese Hypothese wurde nicht durch alle Studien belegt.

$\alpha$ - und  $\beta$ -Carotin wurden als die wichtigsten Antioxidantien betrachtet. Das kann daran liegen, dass diese Substanzen bevorzugt verwendet werden, um die von RNS induzierte Oxidation der LDL-Partikel zu verhindern. Sinkt deren Konzentration im Plasma und in den LDL, werden die Lipoproteine leichter oxidiert. Allerdings ist nicht geklärt, wie wichtig RNS für die LDL Oxidation in vivo sind. [BUIJSSE, 2007]

Carotinoide dürften das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen über viele Wege beeinflussen, so zeigten sie auch Auswirkungen auf Entzündungen, oxidativen Stress und auf die endotheliale Funktion. Daher sind weitere Untersuchungen durchaus berechtigt. [BUIJSSE, 2007]

### **4.3 Phytosterole**

Bereits in den 1950er Jahren wurde die Cholesterolsenkende Wirkung von Phytosterolen in Sojabohnen entdeckt. Diese Pflanzeninhaltsstoffe wirken durch die Reduktion der Absorption von Cholesterols, indem sie es aus den Mizellen verdrängen und mit ihnen um Transporter konkurrieren. Davon ist sowohl das mit der Nahrung aufgenommene, als auch das im enterohepatischen Kreislauf entstandene Cholesterols betroffen.

Studien wurden mit Zufuhrmengen von 0,8 g bis 4 g Phytosterols pro Tag durchgeführt, dabei wurden 10 bis 15 %ige Senkungen der LDL-Cholesterolskonzentration erzielt. Als optimale Dosis wurde aufgrund einer Meta-Analyse von 41 Untersuchungen 2 g/Tag festgelegt. Diese Menge führt zu einer 10 %igen Reduktion von LDL-Cholesterols. Höhere Dosen haben keinen zusätzlichen Effekt, sie könnten, mit Ausnahme der Stanole, sogar nachteilige Folgen haben.

Eine erhöhte Plasmakonzentration von Phytosterolen könnte zu vorzeitig auftretenden koronaren Arterienerkrankungen führen. Speziell darauf ausgelegte Untersuchungen haben diese Theorie aber widerlegt. [NTANIOS et al. 2003]

In früheren Studien wurde postuliert, dass Phytosterole gemeinsam mit Nahrungsmitteln, die Cholesterols enthalten, aufgenommen werden sollen. [MATTSON et al. 1982] Neue Untersuchungsergebnisse zeigen, dass es keinen Unterschied macht, ob die tägliche Dosis an Pflanzensterolen auf einmal oder aufgeteilt über den Tag eingenommen wird und ob die Aufnahme gemeinsam mit den Mahlzeiten erfolgt. [QUÍLEZ et al. 2003]

Durch die verminderte Cholesterolabsorption kommt es zwar zu einem relativen Cholesterolmangel, was eine gesteigerte Biosynthese von Cholesterol und eine erhöhte LDL-Rezeptoraktivität zur Folge hat. Als Summe ergibt sich aber trotzdem eine verminderte Cholesterolkonzentration.

Die Wirkung von Phytosterol variiert unter den Patienten, was aber unabhängig von der Cholesterolaufnahme sein dürfte, da diese im Vergleich mit der Synthese in der Galle nur den kleineren Teil der Cholesterolmenge ausmacht. [BRUFAU, 2008]

Zusätzlich zu den eben beschriebenen Wirkungen besitzen Pflanzensterole auch antiinflammatorische und antiatherogene Aktivität und eventuell auch antioxidative Kapazität. [FERNANDES, CHABRAL, 2007]

Da eine erhöhte LDL-Cholesterol Konzentration das Risiko für Herzkrankheiten erhöht, könnten Nahrungsmittel, die mit Phytosterolen angereichert sind, die Entwicklung von Arteriosklerose verhüten. Phytosterole wurden zwar als sichere Substanzen eingestuft, trotzdem sind weitere Nachforschungen nötig. [BRUFAU, 2008]

Ob ein hoher oder geringer Cholesterolgehalt in der Nahrung die Wirkung von Phytosterolen beeinflusst, wurde in einer semirandomisierten, doppelblinden Crossover Studie untersucht. 22 Männer und post-menopausale Frauen mit Hypercholesterolämie bekamen vier verschiedene Diäten. Jede Diät wurde 28 Tage lang verabreicht, dazwischen lag jeweils eine vierwöchige Wash-out Periode. Jeder Teilnehmer erhielt somit eine Diät mit einem geringen (80 mg Cholesterol/1000 kcal) bzw. hohen (200 mg Cholesterol/1000 kcal) Cholesterolgehalt ( $C^-S^-$  bzw.  $C^+S^-$ ) und eine mit 22 mg Phytosterolen/kg KG angereicherte Diät, wieder jeweils in Verbindung mit einem geringen bzw. hohen Cholesterolgehalt ( $C^-S^+$  bzw.  $C^+S^+$ ). Die Blutproben wurden jeweils am ersten und an den beiden letzten Tagen jeder Phase entnommen. Gemessen wurden Gesamtcholesterol, LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol, Triglyceride, Campesterol und  $\beta$ -Sitosterol. [KASSIS et al., 2008]

Die Ergebnisse haben gezeigt, dass die Wirkung der Phytosterole unabhängig vom Cholesterolgehalt der Nahrung war, weil keine Interaktion zwischen den beiden Substanzen gefunden wurde. Es gab jedoch signifikante, unabhängige Effekte auf Gesamtcholesterol, LDL- und HDL-Cholesterol und Triglyceride. So verringerte sich die Konzentration der Triglyceride nach Aufnahme der Phytosterole. Der Gehalt an  $\beta$ -Sitosterol im Plasma erhöhte sich als Folge der Phytosterol-Supplementation.

Diese Studie zeigt, dass Cholesterol und Pflanzensterole zwar unabhängig voneinander Auswirkungen auf die Plasmacholesterolspiegel haben, die Effektivität der Phytosterole aber nicht durch verschiedene Cholesterolgehalte in der Nahrung beeinflusst wird. [KASSIS et al., 2008]

Pflanzensterole, die in ihrer chemischen Struktur dem tierischen Cholesterol sehr ähnlich sind, kommen als Pflanzensterole und als deren gesättigte Form, den Pflanzenstanolen in der Natur vor. Beide Substanzen liegen entweder in ihrer freien Form (als Teil der Zellwände) oder verestert (als Speicherprodukt von Zellen) vor. Diesen Inhaltsstoffen wird eine LDL-Cholesterol reduzierende Wirkung zugeschrieben, wenn pro Tag 1,5 – 3 g konsumiert werden. Bei einer Aufnahme von mehr als drei Gramm täglich kann es zu einer signifikanten Abnahme des Carotinoidgehalts im Blut kommen.

Die typische Ernährung in den westlichen Ländern ermöglicht allerdings nur eine Aufnahme von 150 – 400 mg pro Tag, Vegetarier erreichen eher den höheren Wert. Um die Versorgung mit Phytosterolen zu verbessern dürfen in der EU derzeit einige Nahrungsmittel, die den folgenden 4 Kategorien angehören, angereichert werden. Dazu zählen bestimmte Roggenbrote, scharfe Soßen und Salat Dressings, inklusive Mayonnaise, bestimmte Milchprodukte und *yellow fat spreads*.

Der Großteil der Konsumenten, der diese angereicherten Lebensmittel zu sich genommen hat, war älter als 45 Jahre und litt unter zu hohen Blutcholesterolwerten, gehörte also der Zielgruppe an. Andererseits wurden diese Nahrungsmittel auch von ganzen Familien und somit auch einigen Kindern aufgenommen. Obwohl diesbezügliche Informationen auf den Produkten auf-



schiene, hat ein großer Prozentsatz der Konsumenten den bereits oben beschriebenen Zusammenhang zwischen Phytosterinen und einem sinkenden Carotinoidgehalt im Plasma nicht verstanden.

Zur Zeit besteht keine Gefahr eine zu hohe Dosis an Phytosterolen mit der Nahrung aufzunehmen. In Deutschland haben z.B. nur 1 - 2 % der Konsumenten drei oder mehr angereicherte Produkte zu sich genommen.

Wie länderspezifische Zukunftsmodelle zeigen, könnte beispielsweise die männliche Bevölkerung Finnlands bereits durch den Konsum von zwei angereicherten Produkten (Margarine und Joghurt oder Margarine und Käse oder Roggenbrot und Käse) bis zu 4,5 g Phytosterol/Tag aufnehmen. Bei der Aufnahme von vier angereicherten Produkten pro Tag kann die Phytosterolzufuhr auf bis zu 8,9 g steigen.

Obwohl in Zukunft eine größerer Vielfalt an, mit Phytosterolen angereicherten Nahrungsmitteln auf den Markt kommen wird, dürfte der relativ hohe Preis eine natürliche Barriere gegen einen exzessiven Konsum darstellen. [EFSA, 2008]

In einer doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Cross-over Studie mit einer Einführungs- und zwei Interventionsphasen von jeweils vier Wochen, wurden die Auswirkungen des Konsums von fettarmen, mit Pflanzensterolen angereicherten Produkten untersucht. 46 Frauen und Männer mit einer leichten Hypercholesterolämie ansonsten aber gutem Gesundheitszustand, im Alter von 20 bis 70 Jahren und mit einem BMI von 20 bis 35 kg/m<sup>2</sup>, haben an der Studie teilgenommen. Sie haben 20 g fettarme Margarine (35 % Fett) und 250 ml fettarme Milch (0,7 % Fett), die zusammen 2,3 g Pflanzensterole pro Tag enthielten, konsumiert.

Nach Ende des Beobachtungszeitraumes haben die Mitglieder der Kontrollgruppe im Vergleich zur Placebogruppe bei Gesamtcholesterol eine um 5,5 % und bei LDL-Cholesterol eine um 7,7 % geringere Konzentration erzielt. Das Serum Apolipoprotein B war signifikant um 4,6 %, das Verhältnis Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I um 3,4 % reduziert. Es hat allerdings keine Auswirkungen auf das C-reaktive Protein und das Lipoprotein (a) gegeben. [MADSEN et al., 2007]

Es gibt auch wissenschaftliche Ansätze, dass erhöhte Konzentrationen von Pflanzensterolen im Blutkreislauf koronare Herzkrankheiten verursachen könnten, weil sie nach ihrer Absorption die Entstehung von Arteriosklerose unterstützen könnten. [FASSBENDER et al., 2008, PATEL, 2008]

Erhöhte Plasmawerte von Pflanzensterolen wurden mit einer höheren Inzidenz für koronare Herzkrankheiten, mit einer positiven Familiengeschichte dafür und der Ablagerung von diesen Sterolen im Gewebe von Gefäßwänden assoziiert. [MIETTINEN et al., 2005, RADHAKRISHNAN et al., 2000]

Plasma Sitosterol-Konzentrationen von  $> 5,25 \mu\text{mol/l}$  bzw. Campesterol-Konzentrationen  $> 11,18 \mu\text{mol/l}$  werden als hoch eingestuft. [ASSMANN et al., 2006]

Außerdem leiden Patienten mit Sitosterolämie an frühzeitigen Erkrankungen der Koronararterien. Diese Krankheit wird autosomal rezessiv vererbt und kommt außerordentlich selten vor. Es kommt dabei zu einer gesteigerten Absorption von Sterolen aus der Nahrung, der Organismus verliert seine Fähigkeit zwischen Cholesterol und Sterolen zu unterscheiden und beide werden in vermindertem Ausmaß in die Galle ausgeschieden. Sitosterolämie ist unter anderem mit gesteigerter koronarer Arteriosklerose oder Hämolyse assoziiert.

Andere Studien zeigen aber wieder keine Auswirkungen der Sitosterolämie auf Arteriosklerose oder der Familiengeschichte für koronare Herzkrankheiten.

Im Rahmen der LASA Studie (Longitudinal Aging Study Amsterdam) wurde eine Kohorte von 1242 Personen im Alter zwischen 65 und 89 Jahren untersucht. Es wurden die Konzentrationen von Sitosterol, Campesterol, Brassicasterol und Stigmasterol erhoben. Der Wert für Pflanzensterol (und dessen Verhältnis zu Cholesterol) war bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit signifikant niedriger. Außerdem konnte eine hohe Plasmakonzentration von Sitosterol mit einem merklich reduzierten Risiko für koronare Herzkrankheiten assoziiert werden. Weder bei Pflanzenstanolen (Sitostanol oder Campestanol) noch bei den Markern für die Cholesterolsynthese (Lathosterol, Lanosterol und Desmosterol),

noch bei deren Verhältnis zu Cholesterol gab es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass Pflanzensterole einen neutralen oder sogar protektiven Effekt auf die Entwicklung von koronaren Herzkrankheiten haben könnten, was aber noch in Interventionsstudien bestätigt werden muss. [FASSBENDER et al., 2008, PATEL, 2008]

38 Personen mit einem durchschnittlichen Alter von  $58 \pm 8$  Jahren, die an einer leichten Hypercholesterolämie litten, wurden über acht Wochen beobachtet, in wieweit die Aufnahme von Phytosterolen mit Sojamilch Auswirkungen zeigt. Dafür bekamen sie während des gesamten Zeitraums der Studie täglich 400 ml Sojamilch, vier Wochen lang ein mit 1,6 g Phytosterolen/Tag angereichertes Produkt, vier Wochen ein Placebo. Während der acht Wochen sollten die Teilnehmer ihre normale Ernährung und körperliche Aktivität beibehalten. Am Ende des Untersuchungszeitraums wurden Blutproben entnommen.

Das Körpergewicht hat sich während der Studie nicht verändert, die Phytosterole brachten aber Veränderungen bei den Plasmalipiden. Es kam zu einer Reduktion des Gesamtcholesterols um 5,5 %, des LDL-Cholesterols um 6,4 % und der Triglyceride um 8,3 % und des Endothelins-1 von 5,2 % auf 4,56 %. Keine Änderungen gab es bei HDL-Cholesterol, TNF- $\alpha$ , IL-6 und CRP. [ILHA et al., 2008]

BANULS-MORANT et al. [2008] haben in ihrer Studie Phytosterole nicht nur im Hinblick auf ihre Effekte auf das Lipidprofil sondern auch auf die Größe der LDL-Partikel untersucht. Es nahmen 93 Patienten (27 Männer und 66 Frauen) teil, die eines der folgenden Kriterien erfüllten: LDL > 160 mg/dL, LDL > 130 mg/dL und zwei oder mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren und in der Phase der sekundären Prävention LDL-Werte zwischen 100 und 130 mg/dL. Während der gesamten Studiendauer wurde eine standardisierte Ernährung verabreicht, nach drei Monaten erfolgte eine randomisierte Teilung der Gruppe. Während ein Teil nur die schon davor konsumierte Ernährung weiterhin zu sich nahm, erhielt der andere zusätzlich 2 g Phytosterole in Form von angereicherter Milch.

Anschließend wurden Gesamtcholesterol, Triglyceride, LDL-Cholesterol, Apo B und die Größe der LDL-Partikel gemessen.

In der Phytosterol-Gruppe konnte auch hier eine Abnahme des Gesamtcholesterols (um 9,8 %) und des LDL-Cholesterols (um 11,6 %) beobachtet werden. Es wurden aber keine Veränderungen bei der Größe der LDL-Partikel festgestellt.

Auch bei der folgenden Untersuchung wurde Milch als Träger für Pflanzensterole verwendet.

In einer randomisierten, einfachblinden Studie wurden Männer und Frauen im Alter zwischen 25 und 75 Jahren in zwei Gruppen eingeteilt. 22 gesunde Personen (10 Frauen und 12 Männer zwischen 27 und 50 Jahren) und 34 Patienten (zwischen 40 und 72 Jahren) mit Hypercholesterolämie. 19 Personen der zweiten Gruppe bekamen, so wie die gesunden Teilnehmer Milch, die mit Phytosterolen angereichert war. Dadurch kam es zu einer täglichen Aufnahme von 2 g Phytosterolen. Als Kontrollgruppe wurden die restlichen 15 Hypercholesterolämie-Patienten beobachtet.

Zu Beginn und nach 15 bzw. 30 Tagen wurde das Lipidprofil erhoben. Die gesunden Personen hatten nach 15 Tagen verringerte Werte für Gesamtcholesterol und LDL-Cholesterol, nach 30 Tagen gab es keine signifikante Veränderung mehr. Während es in der Kontrollgruppe zu keinen Änderungen kam, nahm in der Hypercholesterolämie-Gruppe, die angereicherte Milch konsumierte, das Gesamtcholesterol und die LDL-Cholesterol Konzentration nach 15 Tagen signifikant ab. Nach 30 Tagen konnte in dieser Gruppe aber wieder eine Steigerung bei diesen Parametern festgestellt werden. [GONCALVES et al., 2007]

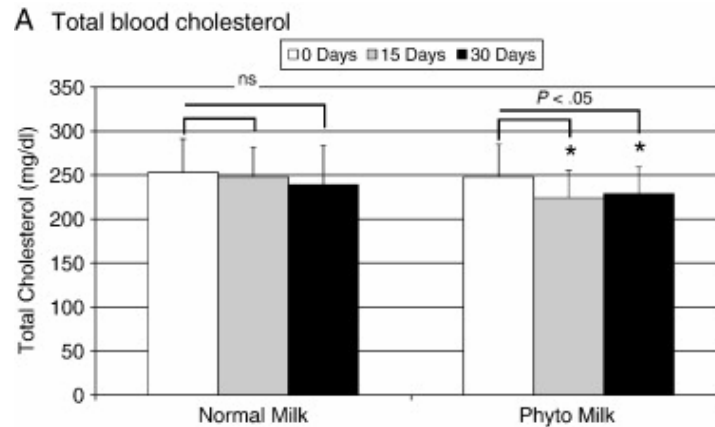


Abb. 4.3.1 Gesamtcholesterol nach 15 und 30 tägiger Intervention mit angereicherter und nicht-angereicherter Milch bei Patienten mit Hypercholesterolämie. [GONCALVES et al., 2007]

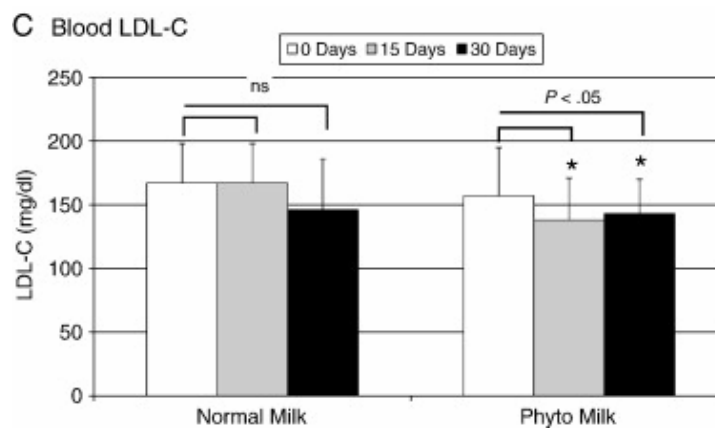


Abb. 4.3.2 LDL-Cholesterol nach 15 und 30 tägiger Intervention mit angereicherter und nicht-angereicherter Milch bei Patienten mit Hypercholesterolämie. [GONCALVES et al., 2007]

Die positiven Auswirkungen von Pflanzensterolen auf den Cholesterolspiegel sind bekannt. Die günstigen Effekte von  $\omega$ -3 Fettsäuren auf Triglyceride ebenfalls, während deren Wirkung auf LDL-Cholesterol nicht eindeutig geklärt ist. Das Ziel der im folgenden beschriebenen Studie war es, die Folgen des Konsums eines Joghurt-Drinks (mit 2 g Phytosterolen) und von Kapseln (mit 2 g

$\omega$ -3 Fettsäuren), in Kombination oder individuell, auf Plasmalipide und die Größe der LDL-Partikel, zu beschreiben.

202 Inder, die an einer milden Form der Hypercholesterolämie litten, im Alter zwischen 35 und 55 Jahren haben an einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie teilgenommen und wurden dafür in vier Gruppen eingeteilt. Die Intervention dauerte vier Wochen.

Die anschließenden Messungen haben ergeben, dass der Konsum von Joghurt und/oder Ölkapseln die Triglyceride senkt. Zu einer Reduktion des LDL-Cholesterols kam es durch die Aufnahme des mit Phytosterolen angereicherten Joghurts. Bei den Studienteilnehmern, die höhere Blutglucosewerte aufwiesen, kam es durch den Konsum des Joghurts und der Kombination von Joghurt und Ölkapseln ebenfalls zu einer Senkung des LDL-Cholesterols. Bei der Größe der LDL-Partikel gab es keine Änderungen. [KHANDELWAL, 2008]

#### **4.4 Phytoestrogene**

Estrogene oder Östrogene haben eine Phenolgrundstruktur und gehören zu den weiblichen Sexualhormonen. Es handelt sich dabei um C<sub>18</sub>-Steroidhormone, die in Form von Estradiol, Estron und Estriol in den Ovarien gebildet werden. Zu mehr als 95 % sind die Estrogene im Blut an Proteine gebunden. Nach Bindung an einen zyto-plasmatischen Rezeptor (ER- $\alpha$  und ER- $\beta$ ) fördern sie das Wachstum der weiblichen Sexualorgane (anaboler Effekt). Außerdem prägen sie die sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale. [MUTSCHLER et al., 2007, RIOS et al., 2008]

Estrogene spielen im kardiovaskulären System möglicherweise eine protektive Rolle. Diese Annahme wird durch die geringere Inzidenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei prämenopausalen Frauen im Vergleich mit postmenopausalen erhärtet. Das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten nach der Menopause ist das Resultat von Veränderungen im Lipidprofil, der Blutgerinnung, der Fibrinolyse und der Blutgefäße. [QIAO et al., 2008, RIOS et al., 2008]

Weiters zeigen bevölkerungsbasierte Studien Unterschiede bei der Entstehungsgeschichte von kardiovaskulären Krankheiten zwischen Frauen und Männern. Vor allem dann, wenn dabei der Hormonstatus oder das Alter eine Rolle spielen. Auch diese Tatsache ist ein Hinweis darauf, dass die endogene Synthese von Estrogenen das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen reduziert. [KARAS 2007]

Den körpereigenen Estrogenen sind die Phytoestrogene strukturell sehr ähnlich, weshalb sie auch eine Affinität zu den Estrogenrezeptoren haben. Dabei können sie an beide Rezeptortypen binden, zeigen aber unterschiedliche Effekte. Während sie im Uterus und in der Leber keine Wirkung haben, unterstützen sie in den Blutgefäßen, wo ER- $\alpha$  und ER- $\beta$  ähnliche Aufgaben haben, die Funktionen des Estrogens durch Bindung an die Rezeptoren. Estrogen stimuliert die im Endothel lokalisierte eNOS (endotheliale Stickoxidsynthetase), die eine Weitstellung der Gefäße und somit eine bessere Durchblutung bewirkt. Nach Abfall der Estrogenkonzentration in der Menopause können Isoflavone durch Steigerung der ER- $\beta$  helfen, den Blutfluß und die eNOS Funktion im Gefäßendothel zu verbessern. [CRUZ et al., 2008, MCCARTY 2006]

Neben den oben erwähnten Aufgaben spielen die Estrogene auch eine wichtige Rolle bei der Regulation des Körperfetts. Sie beeinflussen dessen Verteilung und den Stoffwechsel im Fettgewebe, indem sie die Lipolyse steigern und die Expression der Gene, die die Lipidablagerung in den Adipozyten regulieren, anpassen. Das geschieht hauptsächlich durch die Estrogenrezeptoren ER- $\alpha$  und ER- $\beta$ .

Genistein ist das in der Sojabohne am häufigsten vorkommende Isoflavon. Bei weiblichen Mäusen konnte nach der Entfernung der Ovarien, durch Gabe von Genistein eine verminderte Nahrungsaufnahme, geringeres Körper- und Fettpolstergewicht festgestellt werden.

In vivo wurde bereits gezeigt, dass Genistein das Potential hat, Adipositas entgegenzuwirken und die Apoptose von Fettgewebe zu induzieren. In vitro konnte es die Lipidablagerungen verhindern und die Lipolyse steigern. In dieser

Studie wurde nun die Wirkung von Genistein auf die Estrogenrezeptoren und die Differenzierung und Expression von Genen, die spezifisch auf Adipozyten wirken, untersucht. Dafür wurden Kulturen humaner Präadipozyten verwendet. Abhängig von der Dosis zeigte sich bereits beim Einsatz von 6,25  $\mu\text{M}$  Genistein eine verminderte Lipidakkumulation, die bei 50  $\mu\text{M}$  fast völlig verhindert wurde. Die Lebensfähigkeit der Zellen wurde bei einer geringen Genistein-Konzentration gesteigert, bei höheren Konzentrationen aber verringert – bei 50  $\mu\text{M}$  beispielsweise um mehr als 50 %. [PARK et al., 2008]

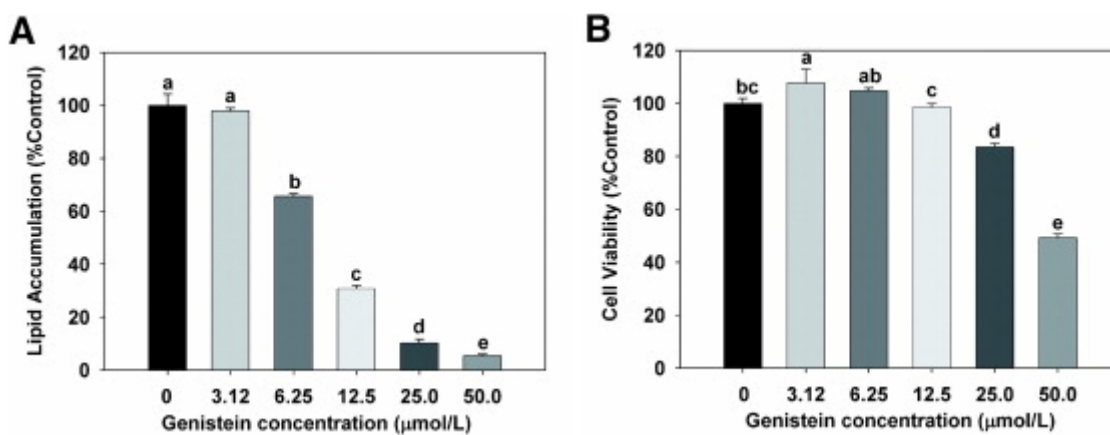


Abb. 4.4.1 Auswirkungen verschiedener Genistein-Konzentrationen auf die Lipidakkumulation und die Lebensfähigkeit der Zellen [PARK et al., 2008]

Die verminderte Lipidakkumulation war mit einer verminderten Enzymaktivität und einer Verringerung der Expression von adipozyten-spezifischen Genen assoziiert.

Durch diese Veränderungen während der Differenzierungsphase kam es auch zu einer geringeren Expression von ER- $\alpha$  und ER- $\beta$ . Die genaue Wirkung der Estrogenrezeptoren in der Adipogenese ist zwar noch nicht völlig geklärt, vorhergehende Studien zeigen aber eine diesbezüglich positive Wirkung im Fettgewebe. Daher könnte der anti-adipogenetische Effekt von Genistein in dieser Studie zum Teil auf eine Verringerung von ER- $\beta$  zurückzuführen sein. [PARK et al., 2008]



SLOW et al. [2007] haben einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Konsum von Soja-Isoflavonen und der erhöhten Expression von antioxidativ wirksamen Genen in den Blutgefäßen untersucht. Die Tatsache, dass Bevölkerungen, mit einem hohen Anteil an Soja in ihrer Nahrung eine geringere Inzidenz für kardiovaskuläre Krankheiten haben, gibt Anlass zur Vermutung, dass sich Isoflavone, wie Genistein oder Daidzein positiv auf die Gesundheit des Herz-Kreislauf-Systems auswirken. Es wurde Literatur, die sich mit den molekularen Mechanismen, der Wirkung von Estrogenen, Isoflavonen und Polyphenolen beschäftigt, zusammengefasst. Dabei geht es um die intrazelluläre Signalübertragung für die Produktion von Stickoxid und die transkriptionelle Aktivierung von Genen mit antioxidativen Eigenschaften, die Zellen, z. B. in Gefäßen stimulieren. Isoflavone können intrazelluläre Signalwege aktivieren, die zu einer erhöhten Stickoxid-Bioverfügbarkeit und einer Hochregulation der antioxidativ wirksamen Gene führen. Diese intrazelluläre Signalkaskade könnte der grundlegende Mechanismus für die Wirkung der Phytoestrogene sein, was zur Aufrechterhaltung der Redox-Homöostase in den Blutgefäßen beiträgt.

Eine Untersuchung von zwölf postmenopausalen Frauen mit kardiovaskulären Krankheiten (ca. 1 Jahr nach einem Myocard-Infarkt) im Vergleich mit einer Kontrollgruppe, bestehend aus 14 Frauen im gleichen Alter ohne diese Erkrankungen hat ergeben, dass in der ersten Gruppe die ER- $\beta$  in den Gefäßwänden dominieren. Eine erhöhte Konzentration von Phytoestrogenen führte hier zu einer verbesserten Gefäßerweiterung.

Im Gegensatz dazu war bei der Kontrollgruppe ER- $\alpha$  vorherrschend, die oben beschriebene Wirkung konnte hier nicht beobachtet werden.

Eine Supplementierung mit Phytoestrogenen könnte daher bei postmenopausalen Frauen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen von Nutzen sein. Bei gesunden Frauen wären Präparate, mit ER- $\alpha$  spezifischer Affinität zielführender. [CRUZ et al., 2008]

Im Rahmen einer Meta-Analyse von ZHAN und HO [2005] wurden Studien, die zwischen 1995 und 2002 auf PUBMED veröffentlicht wurden, herangezogen. Es wurden 23 geeignete Untersuchungen ausgewählt, die folgende Kriterien erfüllten: Die Menge der konsumierten Soja-Isoflavone war angegeben, die Studien waren kontrolliert und hatten ein randomisiertes Crossover- oder Parallel-Design und die Anfangskonzentration der Lipide im Blut war festgehalten.

Die Zusammenfassung der ausgewählten Studien brachte folgende Ergebnisse: Durch den Konsum von Sojaprotein kam es zu Senkung des Gesamtcholesterins um 3,77 %, LDL-Cholesterin verminderte sich um 5,25 % und die Triglyceride um 7,27 % während die HDL-Cholesterin-Konzentration um 3,30 % anstieg.

Die Reduktion des Gesamtcholesterins war bei Männern ausgeprägter als bei Frauen, bei pre- und perimenopausalen Frauen höher als bei Postmenopausalen. Bei Hypercholesterolämie-Patienten zeigte sich ebenfalls eine stärkere Verringerung als bei Personen mit einem Cholesterinspiegel im Normbereich.

Bereits der Konsum von  $\geq 40$  mg Isoflavon aus Sojaprotein pro Tag hatte Auswirkungen auf die LDL- und Gesamtcholesterin-Konzentration, die Effekte waren bei aufgenommenen Mengen von  $\geq 80$  mg aber größer.

Während der Anfangsphase der Verabreichung von Sojaprotein waren die beschriebenen Effekte größer als im weiteren Verlauf der Intervention. Dafür könnte eine physiologische Adaption an eine länger andauernde höhere Aufnahme verantwortlich sein, oder die nachlassende Konsequenz der Teilnehmer bei längerem Andauern der Diät. Die Steigerung der HDL-Konzentration konnte erst bei einer Interventionsdauer von über 12 Wochen festgestellt werden. [ZHAN, HO, 2005]

In drei Studien [DEWELL et al. 2002, HODGSON et al. 1998, SIMONS et al. 2000] wurden Tabletten mit einem Soja-Isoflavon-Gehalt zwischen 55 und 150 mg verwendet. Hier zeigten sich keine signifikanten Effekte auf die Cholesterin-Konzentrationen. CLARKSON et al. [1998] hatten dafür drei mögliche Erklärungen: Durch die Extraktion mit Alkohol könnten aktive Wirkstoffe entfernt

werden; die Isoflavone wurden während der Aufbereitung inaktiviert oder es gibt Faktoren im Sojaprotein, die die Wirkung von Isoflavon erst ermöglichen.

Der Konsum von Phytoestrogen-reicher Nahrung sollte daher der Einnahme von Supplementen vorgezogen werden. Produkte aus Sojabohnen, wie reife oder geröstete Sojabohnen oder Sojamehl sind ausgezeichnete Quellen für Isoflavone und liefern zwischen 5,1 und 5,5 mg Isoflavon/g Sojaprotein. Grüne Sojabohnen oder *Tempeh* sind mit 3,3 mg/g bzw. 3,1 mg/g ebenfalls gute Lieferanten für Isoflavon. Tofu oder Sojamilch können immer noch 2 mg Isoflavon/g Sojaprotein zur Verfügung stellen. [BEECHER et al. 2000, HORN-ROSS et al. 2000]

Die Meta-Analyse zeigt, dass der Konsum von Sojaprotein, das Isoflavone enthält, mit einer signifikanten Verringerung der Konzentration von Gesamt- und LDL-Cholesterol und Triglyceriden und einer Erhöhung des HDL-Cholesterols assoziiert ist. Diese Veränderungen sind aber von Parametern wie Geschlecht, Ausgangskonzentration der Blutlipide, Interventionsdauer und Art der Intervention abhängig. [ZHAN, HO, 2005]

Im Rahmen einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie von RIOS et al. [2008] erhielten von 47 brasilianischen postmenopausalen Frauen im Alter von 57 bis 66 Jahren, 25 Teilnehmerinnen 40 mg Soja-Isoflavone und 22 Teilnehmerinnen 40 mg Casein Placebo. Diese Substanzen wurden über einen Zeitraum von sechs Monaten einmal täglich verabreicht. Gemessen wurden variable Faktoren der Hämostase, wie die Gerinnungsfaktoren VII und X, Fibrinogen, Thrombin- Antithrombin-Komplex, Prothrombinfragmente 1 und 2, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1, D-Dimer und die natürlichen Antikoagulantien wie Protein C und Protein S. Außerdem wurde die Konzentration der Isoflavone (Genistein und Daidzein) im Harn bestimmt. Diese Größen waren Marker für die Compliance und die Absorption.

Faktor VII ist ein Vitamin K abhängiger Gerinnungsfaktor, der nach den Ergebnissen einer anderen Studie als unabhängiger Einflussfaktor die kardiovaskuläre Mortalität bei älteren Frauen mit geringem Risiko beeinflusst. Aufgrund von Studien über Hormonersatztherapien mit Estrogen kann ange-

nommen werden, dass sich die Erhöhung dieses Faktors negativ auswirken kann.

Auch der Gerinnungsfaktor X ist Vitamin K abhängig. In seiner aktivierten Form katalysiert er die Umwandlung von Prothromin in Thrombin. In der Leiden Thrombophilia Studie wurde eine erhöhte Konzentration des Faktors X mit einem erhöhten Risiko für Venenthrombose assoziiert.

Fibrinogen ist ein Glykoprotein, das im Rahmen der Blutgerinnung in das stabile Fibrin umgewandelt wird. Eine erhöhte Konzentration wird direkt mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten in Verbindung gebracht, weil sie zu einer vermehrten Fibrinbildung und einer Zunahme der Plättchenaggregation und der Plasmaviskosität führt. [RIOS et al. 2008]

Das D-Dimer ist ein Spaltprodukt des Fibrins und ein Marker für den Fibrin-Turnover. Seine Konzentration ist bei Thrombosen und Arteriosklerose erhöht und erhöhte Werte können eine nachfolgende Herz-Kreislauf-Erkrankung ankündigen.

Prothrombinfragmente 1 und 2 und der Thrombin-Antithrombin-Komplex sind Marker für eine erhöhte Gerinnungsneigung. Patienten mit einem akuten koronaren Krankheitsbild haben bei diesen Markern erhöhte Plasmawerte.

Der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 unterstützt die Thrombenbildung und die Entwicklung von akuten und chronischen kardiovaskulären Krankheiten.

Am Ende der Studie zeigte die „Isoflavon-Gruppe“ eine statisch signifikante Verringerung bei den Prothrombinfragmenten 1 und 2 und eine signifikante Zunahme bei den Werten für D-Dimer. Beide Gruppen hatten signifikant verringerte Werte für Antithrombin und Protein C und S. Die Gerinnungsfaktoren und Fibrinogen erfuhren keine signifikanten Veränderungen.

Auch diese Resultate unterstützen nicht die Annahme, dass Isoflavone eine signifikante estrogene Wirkung auf die Koagulation und Fibrinolyse bei postmenopausalen Frauen haben. Weitere Forschungen sind nötig, um die Sicherheit und Effektivität der Isoflavone besser beurteilen zu können. [RIOS et al. 2008]

Verschiedene Studien haben auf die kardioprotektive Wirkung von Genistein hingewiesen. In vitro führt dieses Isoflavon zu einer Entspannung der Arterien durch einen Endothel unabhängigen Mechanismus [LEE, MAN, 2003] und zu einer Hemmung der Plättchenaggregation. [KONDO et al. 2003] Im Tiermodell verhindert es die Arteriosklerose der Aorta. [LEE et al. 2004]

An einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie nahmen 104 gesunde, normalgewichtige, postmenopausale Frauen mit Osteopenie teil. Nach einer vierwöchigen Diät ohne Sojaprodukte und Gemüse bekamen 53 Patienten täglich 54 mg Genistein und 51 Patienten eine identische Placebo-Tablette. Beide Gruppen erhielten Kalzium (500 mg/Tag) und Vitamin D (400 IU/Tag) Supplemente. Zu Beginn und nach sechs- bzw. zwölf-monatiger Behandlung wurden die Werte für D-Dimer, Prothrombinfragmente 1 und 2 und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 gemessen. Zu Beginn der Studie gab es diesbezüglich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Nach sechs bzw. zwölf Monaten hatte die „Genistein-Gruppe“ signifikant niedrigere D-Dimer Werte, während es weder bei den Prothrombinfragmenten 1 und 2 noch beim Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 Unterschiede gab. [TRIFILETTI et al., 2008]

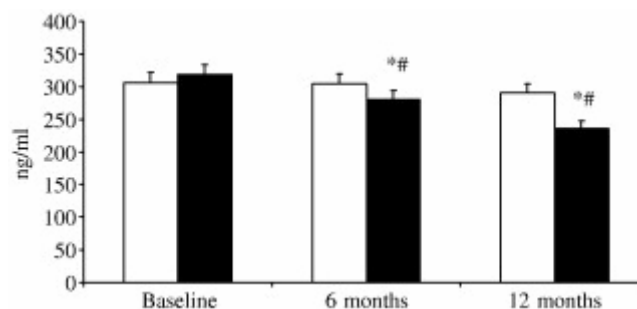


Abb. 4.4.2 Plasmalevel von D-Dimer in der „Genistein-Gruppe“ (schwarz) und in der Placebo-Gruppe (weiß) im Vergleich mit den Ausgangswert [TRIFILETTI et al., 2008]

Die Konzentration von D-Dimer ist als unabhängiger Faktor mit Herzerkrankungen bei postmenopausalen Frauen assoziiert. Die Reduktion von D-Dimer könnte mit einem verminderten Fibrinogengehalt, wie er in anderen Studien festgestellt wurde, in Zusammenhang stehen.

Genistein hat keinen Einfluss auf den Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1, was bedeutet, dass es weder positive noch negative Auswirkungen auf die Fibrinolyse gibt. Im Gegensatz zur Hormonersatztherapie, die eine erhöhte Konzentration des Inhibitors zur Folge hat.

Diese Ergebnisse zeigen, dass Genistein eine kardioprotektive Rolle spielt. Um die Auswirkungen dieses Phytoestrogens auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen beurteilen zu können, sind aber weitere prospektive, randomisierte klinische Untersuchungen nötig. [TRIFILETTI et al., 2008]

In den folgenden beiden Studien werden das Isoflavon Lignan, das im Leinsamen enthalten ist, und seine Auswirkungen auf kardiovaskuläre Krankheiten genauer untersucht.

Das pflanzliche Lignan wird im Colon zum Enterodiol und Enterolakton (ENL) metabolisiert. Diesen beiden Substanzen wird eine kardioprotektive Wirkung zugeschrieben. Eine hohe Serumkonzentration an ENL bei gesunden Männern wurde mit einem verminderten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und einer damit verbundenen geringeren Mortalität assoziiert. [VANHARANTA et al. 1999] Andere Studien haben beispielsweise ergeben, dass der Konsum von Leinsamen das Serumcholesterol bei gesunden und hyperlipidämischen Menschen senken kann. [ARJMANDI et al. 1998] Isoliertes pflanzliches Lignan und ein aus Leinsamen isolierter Lignankomplex haben zu einer Reduktion des Gesamtcholesterols und des LDL-Cholesterols sowie zu einer Erhöhung des HDL-Cholesterols in Kaninchen mit Hyperchoesterolämie geführt, gleichzeitig wurde die Entwicklung der Arteriosklerose durch diese Hypercholesterolämie gesenkt. [PRASAD, 2005]

Der Einfluss von Lignan im Bezug auf den Entzündungsprozess ist ein wichtiger Faktor bei der Entwicklung der Arteriosklerose. Ein erhöhter Wert für C-

reaktives Protein übt ebenfalls einen wichtigen Einfluss auf kardiovaskuläre Krankheiten aus und ist wahrscheinlich an der Pathogenese der Arteriosklerose oder Entzündung beteiligt. Die Produktion von CRP wird durch IL-6 und andere proinflammatorische Proteine angeregt. In vitro Studien haben gezeigt, dass CRP die Expression von Adhäsionsmolekülen in den arteriellen Endothelzellen fördert. Diese Moleküle vermitteln die Adhäsion von Leukozyten, was vermutlich den ersten Schritt des artiosklerotischen Prozesses darstellt. [PASCERI et al. 2000]

22 gesunde postmenopausale Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 61 Jahren haben an einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Crossover Studie teilgenommen. Untersucht wurde die Rolle von pflanzlichem Lignan auf die Entzündungsmarker.

Die Teilnehmerinnen konsumierten neben ihrer normalen Nahrung täglich einen Muffin mit oder ohne Lignankomplex (500 mg/Tag) aus Leinsamen über jeweils sechs Wochen, getrennt durch eine sechswöchige Wash-out Periode.

Bei der Konzentration des C-reaktiven Proteins konnte zwischen den „Lignan-Perioden“ und den „Placebo-Perioden“ ein Unterschied von ungefähr 15 % festgestellt werden. Die Werte für CRP waren nach der „Lignan-Periode“ um diesen Prozentsatz geringer. [HALLUND et al., 2008]

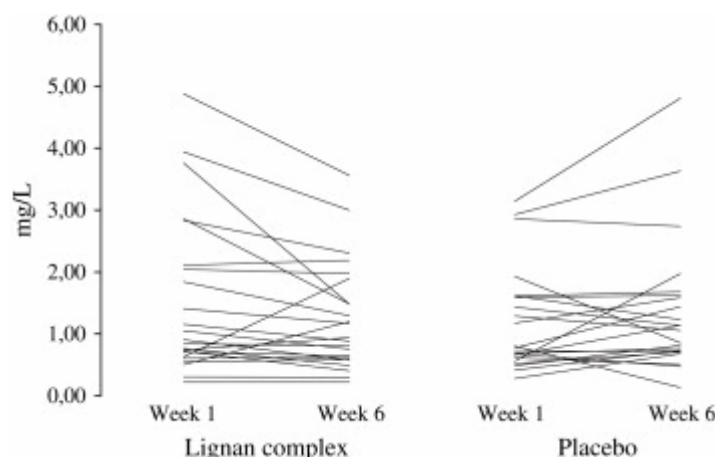


Abb. 4.4.3 CRP-Plasmakonzentration der einzelnen Teilnehmer während der Lignan- bzw. Placebo-Intervention [HALLUND et al., 2008]

Bei den anderen Markern ergab sich keine Differenz zwischen den Perioden, was im Widerspruch zu den erwarteten Daten steht, da, wie oben beschrieben, ein enger Zusammenhang zwischen CRP und den anderen Entzündungsfaktoren besteht.

Diese Ergebnisse zeigen, dass der Konsum eines Muffins, angereichert mit einem Lignankomplex eine Verringerung des C-reaktiven Proteins zur Folge haben kann. Was diese Auswirkung genau bedeutet, muss aber in weiteren Studien untersucht werden. [HALLUND et al., 2008]

Auch DODIN et al. [2008] haben das kardioprotektive Potential von Leinsamen bzw. des darin enthaltenen Lignans untersucht. Der Schwerpunkt lag hier auf dem Fettsäureprofil im Plasma, den Markern für den Lipoproteinmetabolismus, die Hämostase, die Entzündung und den Insulin- und Glucosemetabolismus.

199 gesunde menopausale Frauen haben an einer zwölf Monate dauernden, placebo-kontrollierten Studie teilgenommen. Sie erhielten täglich entweder 40 g Leinsamen oder Weizenkeimplacebo. Die halbe Menge wurde mittels angereichertem Brot, die andere in Form von gemahlenem Getreide aufgenommen. Zu Beginn und nach zwölf Monaten wurden die Werte für Fettsäuren, Apolipoprotein A-1 und B, Lipoprotein (a), LDL-Partikelgröße, Fibrinogen, C-reaktives Protein, Insulin und Glucose erhoben.

Nach dem Konsum von Leinsamen kam es zu einer erhöhten Plasmakonzentration an  $\alpha$ -Linolensäure, Docosapentaensäure und  $\omega$ -3 Fettsäuren, das Verhältnis  $\omega$ -6: $\omega$ -3 Fettsäuren nahm signifikant ab. Apolipoprotein A-1 und Apolipoprotein B wurden durch Leinsamen um 4,4 % bzw. 3 % erhöht, durch Weizenkeime um 11,6 % bzw. 7 %. In beiden Gruppen wurden eine Erhöhung von Lipoprotein (a) und eine Verringerung der LDL-Partikelgröße festgestellt.

Im Gegensatz zur vorher vorgestellten Studie kam es hier in keiner der beiden Gruppen zu einer signifikanten Veränderung der Konzentration von C-reaktivem Protein.

In Asien ist der Anteil an Isoflavonen in der täglichen Nahrung wesentlich höher als in westlichen Ländern. Dort konnte auch ein Zusammenhang zwischen den



Werten für Lipide und der Aufnahme von Isoflavonen mit der Nahrung festgestellt werden. Inwiefern sich der Gehalt von Isoflavonen in einer westlich orientierten Ernährungsform auf Plasmalipide, Glucose und Insulin auswirkt, wurde in der folgenden Studie untersucht. 301 Frauen zwischen 60 und 75 Jahren nahmen an der bevölkerungsbasierten Querschnittstudie teil. Mittels Food Frequency Questionnaire wurde ein Jahr lang die Aufnahme von Isoflavonen im Rahmen der üblichen Ernährungsweise aufgezeichnet. Anschließend wurden die Werte für Gesamtcholesterol, LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol, Triglyceride, Lipoprotein (a), Nüchtern-glucose und Insulin bestimmt. Eine im Rahmen einer westlichen Ernährungsweise hohe Aufnahme von Isoflavonen war mit einem geringeren Lipoprotein (a) assoziiert. Ansonsten gab es keine Unterschiede zu den Personen, die weniger Isoflavone aufnahmen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass selbst ein hoher Anteil an Phytoestrogenen in der westlichen Ernährung nur begrenzte Auswirkungen auf die Plasmalipide hat. [KREJKAMP-KASPERS et al., 2005]

In ihrem Review haben CARLSON et al. [2008] die Effektivität von pflanzlichen Substanzen bei der Behandlung von Symptomen in der Menopause bzw. solchen die generell mit dem Alterungsprozess in Verbindung stehen, wie z.B. Hyperlipidämie, Anstieg des arteriellen Blutdrucks oder Insulin-Resistenz zusammengefasst. Auch diese Untersuchungen fanden vor dem Hintergrund der Tatsache statt, dass mit Beginn der Menopause die Inzidenz für Hypertonie und kardiovaskuläre Krankheiten bei Frauen drastisch ansteigen und diese ungefähr das Niveau der männlichen Bevölkerung erreichen.

Es wurden Artikel herangezogen, die sich mit spezifischen pflanzlichen Nahrungsbestandteilen und Aspekten wie Blutdruck, Kontrolle des Blutzuckers und Lipiden beschäftigt haben.

Der Genuss von Soja führte sowohl zu einer Senkung der Konzentration von Plasmalipiden als auch des arteriellen Blutdrucks. Diese Beobachtungen wurden bei postmenopausalen Frauen und Männern gleichen Alters gemacht. Außerdem zeigte der Konsum protektive Effekte im Bezug auf Herzkrankheiten

und Arteriosklerose der Arteria carotis (Halsschlagader) und der koronaren Gefäße. Das Nüchterninsulin und auch das glykosylierte Hämoglobin wurden gesenkt.

In den hier berücksichtigten Artikeln konnten einigen pflanzlichen Inhaltsstoffen positive Einflüsse auf die Behandlung von menopausalen und anderen altersbedingten Symptomen, wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder metabolischen Krankheiten, zugeschrieben werden. [CARLSON et al. 2008]

## **4.5 Sulfide**

Wie bereits in Kapitel 3.2 beschrieben, ist der bekannteste Vertreter dieser Gruppe das Allicin aus dem Knoblauch. In der Folge werden daher Studien vorgestellt, die sich mit der Wirkung von Knoblauch auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen beschäftigen.

Knoblauch wird schon seit vielen Jahrtausenden in der Kräutermedizin eingesetzt. Zahlreiche Studien haben sich mit seiner Wirkung im Bereich der Herz-Kreislauf-Erkrankungen auseinandergesetzt. Obwohl diese Untersuchungen weder im Bezug auf die verwendete Dosis, noch auf die Zubereitung des Knoblauchs und der Interventionsdauer mit Knoblauch ident waren, haben die meisten von ihnen ähnliche Ergebnisse gebracht: Knoblauch könnte die Konzentration von Cholesterol und Triglyceriden bei Personen mit erhöhten Werten senken und damit zu einer Verminderung von Risikofaktoren für Arteriosklerose beitragen. [RAMAA et al. 2006, ZHANG et al. 2001]

In der folgenden Studie wurde die mögliche Rolle von Knoblauch, auch in Verbindung mit antioxidativ wirksamen Vitaminen, im Bezug auf Blutdruck (in vivo) und die Produktion von Stickoxid (in vitro) untersucht. Stickoxid (NO) wirkt gefäßerweiternd und gefäßrelaxierend und könnte dadurch zur Senkung des Blutdrucks bei Personen mit leichter Hypertonie beitragen. Sechs Teilnehmer erhielten für jeweils eine Woche Vitamin C (2 g/Tag), Knoblauch (2,5 g/Tag) oder eine Kombination von beiden, jeweils in Tablettenform, unterbrochen jeweils durch eine einwöchige Wash-out Periode. Außerdem wurden die

Auswirkungen von Knoblauchextrakt, Knoblauchinhaltsstoffen (Alliin, Allyldisulfid, Diallyltrisulfid) oder Antioxidantien (Vitamin C, E und C + E) und deren Kombinationen auf die NO Produktion in den Endothelzellen betrachtet.

Vitamin C wirkte sich weder auf den diastolischen noch den systolischen Blutdruck aus, Knoblauch senkte zwar den systolischen nicht aber den diastolischen Wert. Die Einnahme beider Substanzen führte zu einer Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Nach dem Ende der Intervention erreichte der Blutdruck aber innerhalb von 24 Stunden den Ausgangswert.

Auf zellulärer Ebene erhöhte sich die NO Produktion aufgrund der Knoblauchinhaltsstoffe um etwa das zweifache, Vitamin C oder E oder beide steigerten die Produktion nur leicht, die Kombination aller Substanzen erhöhte die Stickoxid Bildung um ungefähr das dreifache.

Diese zellulären Effekte könnten die oben beschriebenen Auswirkungen der verschiedenen Supplemente auf den Blutdruck erklären. [MOUSA et al., 2007]

Bei Patienten, die unter hohem Blutdruck leiden, ist der Konsum von Knoblauch in Form von Tabletten weit verbreitet. Das Ziel der Studie von CAPRAZ et al. [2007] war es, die Verwendungshäufigkeit von Knoblauch bei Personen mit Hypertonie zu ermitteln und die akuten Auswirkungen der Einnahme von Knoblauch oder von Knoblauchtabletten auf den Blutdruck zu untersuchen. Im ersten Teil der Untersuchung wurden anhand von Fragebögen die Verwendung von Knoblauch bzw. Knoblauchtabletten und die Patientencharakteristika erhoben. Es wurden insgesamt 7703 Patienten (4344 Männer, 3359 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 54 Jahren befragt. Diese Personen litten im Mittel seit 9,7 Jahren an Hypertonie. Über 53 % haben dabei angegeben, dass sie Knoblauch verwenden. Im zweiten Teil der Studie betrachtete man die akuten Effekte der aufgenommenen Substanzen auf den Blutdruck.

75 Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt. Die erste erhielt ein Placebo, die zweite eine Knoblauchzehe und die dritte Gruppe konsumierte zwölf Knoblauchtabletten. Zehn Minuten vor der einmaligen Verabreichung der Präparate bzw. der Knoblauchzehe wurde der Blutdruck gemessen, danach wieder im Abstand von zehn Minuten über insgesamt 70 Minuten.

In keiner der drei Gruppen konnte eine signifikante Auswirkung auf die Blutdruckwerte festgestellt werden und es gibt hier auch keine Anhaltspunkte, dass die Aufnahme von Knoblauch oder Knoblauchtabletten langfristig positive Effekte auf den Blutdruck haben könnten. Um Empfehlungen aussprechen zu können, sind weitere Studien nötig. [CAPRAZ et al. 2007]

Die unterschiedlichen Auswirkungen von rohem Knoblauch und Knoblauch-Supplementen auf den Cholesterolspiegel wurde an 192 Erwachsenen mit leichter Hypercholesterolämie (130 – 190 mg/dl) untersucht. Die Patienten wurden in vier Gruppen eingeteilt. Diese erhielten entweder ein Placebo, rohen Knoblauch oder Knoblauch-Supplemente in Form von Pulver oder Extrakt. Die Knoblauchprodukte entsprachen einer durchschnittlich großen Knoblauchzehe von 4 g und wurden über sechs Monate an *sechs Tagen pro Woche* konsumiert. Jedes Monat wurde der Nüchternwert der Blutlipide erhoben.

Keine Darreichungsform zeigte statistisch signifikante Auswirkungen auf die LDL-Cholesterol Konzentrationen. Die Werte für HDL-Cholesterol, Triglyceride sowie das Verhältnis Gesamtcholesterol zu HDL-Cholesterol blieben ebenfalls unverändert.

Die Autoren der Studie räumen allerdings ein, dass man diese Ergebnisse nicht generalisieren sollte. Einerseits war die hier verwendete Knoblauchmenge relativ gering andererseits hatten die Teilnehmer keine stark erhöhten Blutlipidwerte. Eventuell würden höhere Dosen Wirkung zeigen bzw. wären Effekte bei Patienten mit höheren Blutlipid-Konzentrationen zu erkennen. [GARDNER et al., 2007]

YP et al. [2008] haben drei wichtige Inhaltsstoffe des Knoblauchöls, Diallylsulfid (DAS), Diallyldisulfid (DADS) und Diallyltrisulfid (DATS) im Bezug auf ihre Wirkung auf Adhäsionsmoleküle untersucht. Diese Moleküle spielen bei der Arteriogenese eine Schlüsselrolle, deren Expression wird durch oxidiertes LDL-Cholesterol und verschiedene Entzündungs-Zytokine gefördert.

Humane Zellkulturen wurden für 16 Stunden mit den verschiedenen Sulfiden und anschließend für weitere 24 Stunden jeweils mit 40 mg/l ox-LDL inkubiert.

Die Expression der Adhäsionsmoleküle E-Selektin und VCAM-1 wurden in der Reihenfolge durch DATS > DADS > DAS unterdrückt. DADS und DATS haben die Adhäsion von Zellen um 27 bzw. 33 % vermindert und die Produktion von zellulären Peroxiden um 43 bzw. 50 % verringert. [LEI et al., 2008]

Auch die Exposition gegenüber verschiedenen Kontaminanten und toxischen Metallen kann zur Entstehung von kardiovaskulären Krankheiten beitragen. Ein Metall von großem Interesse ist Cadmium (Cd), das in der Industrie häufig eingesetzt wird und in der Umwelt akkumuliert. Neben Belastungen, die durch eine berufliche Tätigkeit hervorgerufen werden, sind Menschen durch Zigarettenrauch, Umweltverschmutzung und Konsum von kontaminierten Speisen und Getränken diesem Element ausgesetzt.

Im Zusammenhang mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen wird Cadmium mit Störungen wie Arteriosklerose, Hypertonie, Schlaganfall oder Herzstillstand assoziiert. [MURUGAVEL und PAVEL 2007]

Epidemiologische und experimentelle Studien lassen vermuten, dass die Exposition gegenüber Cadmium zu Fettstoffwechselstörungen führen kann. Die genauen pathophysiologischen Mechanismen, die diesen Störungen zugrunde liegen sind aber noch nicht vollständig geklärt. [JANIK, GAWLIK, 1993, SATARUG, MOORE, 2004]

Diallyl-Tetrasulfid (DTS) ist eines der fettlöslichen Inhaltsstoffe von Knoblauch und wird als Schlüsselsubstanz bei der Wirkung dieses Nahrungsmittels angesehen. Wird Knoblauch zerkleinert entsteht DTS durch Enzymtätigkeit aus Allicin. [MURUGAVEL und PAVEL 2007]

In dieser Studie von MURUGAVEL und PAVEL [2007] wurden bei acht Wochen alten Wistar Ratten durch die drei Wochen dauernde Verabreichung von drei mg Cadmium/kgKG/Tag erhöhte Werte für Gesamtcholesterol, VLDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, Triglyceride, freie Fettsäuren und Phospholipide bzw. verringerte Werte für HDL-Cholesterol im Plasma induziert. Die Intervention zeigte auch Auswirkungen auf die Leber. Es kam zu einer Erhöhung des Cholesterols, der freien Fettsäuren und der Triglyceride. Die Konzentration der Phospholipide nahm signifikant ab.

Da die Leber sowohl bei der Fett- als auch bei der Glucosehomeostase eine Schlüsselrolle spielt, könnte die Akkumulation von Cadmium in diesem Organ der Grund für deren Dysfunktion und die beobachteten Störungen sein.

Nach der oralen Gabe von 40 mg DTS/kgKG/Tag kam es zu einer Reduktion von Cholesterol, freien Fettsäuren, Triglyceriden, VLDL- und LDL-Cholesterol und zu einer Zunahme von HDL-Cholesterol.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Anhäufung von Cadmium in der Leber zu metabolischen Störungen führen kann, die Abnormitäten bei der Lipid- und Lipoproteinkonzentration zur Folge haben. Als Folge davon erhöht sich das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten. DTS hat lipidsenkende Eigenschaften, die die Inzidenz für Arteriosklerose als Folge von Umweltbelastungen, wie Cadmium verringern. Um den zugrunde liegenden molekularen Mechanismus und die regulatorischen Funktionen von DTS im Bezug auf toxische Metalle zu klären, müssen aber weitere Forschungen angestellt werden. Diese Studie zeigt, dass im Gemüse natürlich vorkommende bioaktive Substanzen das Risiko für Herzkrankheiten reduzieren können. [MURUGAVEL und PAVEL 2007]

MOHAMMAD et al. [2008] haben an hyperlipidämischen Ratten die Auswirkungen von Knoblauch auf hämostatische Parameter untersucht. 30 Ratten wurden auf drei Gruppen zu je zehn Tieren aufgeteilt. Die Kontrollgruppe erhielt die normale Nahrung, den beiden anderen wurde Futter mit einem hohen Cholesterolanteil verabreicht. Nach acht Wochen litten die Ratten dieser Gruppen an Hyperlipidämie. Jetzt wurden Blutgerinnungsparameter, wie Fibrinogen, aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Prothrombinzeit und Plättchenzahl bestimmt. Außerdem wurden die Werte für Gesamtserumcholesterol, Serumtriglyceride, HDL- und LDL-Cholesterol gemessen.

Eine dieser beiden Gruppen erhielt destilliertes Wasser und wurde als Kontrollgruppe eingesetzt, die andere bekam über vier Wochen täglich 200mg Knoblauch/kgKG. Vor und am Ende dieser Behandlung wurden die oben beschriebenen Werte wieder gemessen.

Nach der vierwöchigen Behandlung der hyperlipidämischen Ratten mit Knoblauch zeigte sich eine signifikante Reduktion bei Fibrinogen, Gesamtserumcholesterol, Serumtriglyceriden, LDL-Cholesterol und eine Steigerung bei HDL-Cholesterol. Es kam zu einer Verlängerung der Prothrombinzeit und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit, die Plättchenzahl war signifikant verringert.

In dieser Untersuchung zeigte Knoblauch ein antiatherogenes und anti-thrombotisches Potential, was ihn als Nahrungsbestandteil für Personen mit Hyperlipidämie interessant macht. [MOHAMMAD et al. 2008]

Neben seinen Wirkungen auf Cholesterol, Lipide und Blutdruck werden dem Knoblauch, und auch dem Zwiebel, antidiabetische und antithrombotische Effekte sowie Einflüsse auf einen zu hohen Homocysteinspiegel zugeschrieben. Daneben soll er antimikrobiell, antioxidativ, antikarzinogen, antimutagen, antiasthmatisch, immunmodulierend und präbiotisch wirken.

CORZO-MARTINEZ et al. [2007] haben in ihrem Review die wichtigsten biologischen Aktivitäten der beiden Gemüse bzw. der daraus erzeugten Produkte, wie Öl oder Pulver zusammengefasst.

Viele Studien mit Ratten oder Kaninchen zeigen, dass der Konsum von Knoblauch zu einer Reduktion des Gesamtcholesteroles, des LDL-Cholesterols und des VLDL-Cholesterols und zu einer Erhöhung des HDL-Cholesterols führt. Für den Cholesterol und Lipid senkenden Effekt werden in erster Linie Allicin und seine Derivate verantwortlich gemacht. Die Wirkung beruht auf der Hemmung der Cholesterolsynthese in der Leber und der Steigerung der Gallensäuren-Synthese aus Cholesterol und der Ausscheidung.

Die Ergebnisse bezüglich der antihypertonen Wirkung sind sowohl bei Tier- als auch bei Humanstudien widersprüchlich, auch was den Wirkungsmechanismus betrifft. Die Intervention mit Knoblauchöl bei 70 Bluthochdruck-Patienten hat bei immerhin 67 % zu einem verbesserten Zustand geführt. [CORZO-MARTINEZ et al. 2007]

Die Verwendung von Knoblauch als natürliches Heilmittel ist laut einer Studie bei amerikanischen Frauen mit Diabetes weit verbreitet. Der Konsum von Knoblauch (und auch Zwiebel) könnte auch helfen, die therapeutische Wirkung diesbezüglicher Medikamenten zu steigern und somit deren Dosis zu verringern. [JOHNSON et al. 2006]

Die Plättchenaggregation konnte durch Knoblauch verringert werden. Das Ausmaß dieser Wirkung variiert mit dem Gehalt an organischen Sulfidkomponenten.

Knoblauch (und Zwiebel) sollten in einer ausgewogenen Ernährung nicht nur wegen seiner organoleptischen Eigenschaften, sondern auch wegen seiner möglichen und/oder bestätigten biologischen Aktivitäten konsumiert werden. [CORZO-MARTINEZ et al. 2007]

## 4.6 Phytinsäure

Diabetes Mellitus ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Ob sich die Aufnahme von Phytinsäure auf die Blutglucose auswirkt, war Gegenstand der folgenden Studie.

30 männliche, diabetische KK Mäuse wurden in drei Gruppen aufgeteilt und acht Wochen lang mit verschiedenen Diäten gefüttert. Die Nahrung enthielt entweder kein Phytat (P0), 0,5 % (P5) oder 1,0 % (P10) Natriumphytat. Gemessen wurden die Nahrungsaufnahme, Körper- und Organgewicht, Hämoglobin A<sub>1c</sub>, Insulin und Blutglucose nüchtern und stichprobenartig.

Bei den ersten drei Parametern gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Blutglucose war bei den Phytatgruppen bei beiden Messarten geringer, eine signifikante Änderung im Bezug auf P0 war aber nur bei der P10 Gruppe feststellbar. Die Konzentration von Hämoglobin A<sub>1c</sub> war in beiden Phytatgruppen signifikant geringer als in P0. 30 Minuten nach der Ver-



abreichung einer Glucoseinjektion konnten bei P5 und P10 signifikant niedrigere Glucosewerte festgestellt werden.

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass Phytinsäure eine Möglichkeit darstellt, Blutglucose zu kontrollieren und somit bei der Behandlung von Diabetes und anderen Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels eingesetzt werden kann. [LEE et al., 2006]

Die Autoren untersuchten auch die Auswirkungen von Phytat auf den Fettstoffwechsel bei älteren Nagetieren. Die Folgen wurden anhand der Lipidkonzentrationen im Serum und in der Leber, der Fette im Kot und der Lipidabsorption untersucht.

Durch den starken Anstieg der Lebenserwartung hat der Anteil an älteren Menschen an der Bevölkerung rapide zugenommen. Damit ist auch eine gesteigerte Inzidenz für altersbedingte Krankheiten (wie z.B. Arteriosklerose) verbunden, welche unter anderem mit dem Fettstoffwechsel in Zusammenhang stehen. Inwieweit Interventionen die Konzentrationen für Serumlipide, wie Gesamtcholesterol, LDL-Cholesterol oder HDL-Cholesterol beeinflussen können, war und ist Gegenstand vieler Studien, in der vorliegenden Studie wurden ausschließlich ältere Tiere verwendet.

40 männliche ICR Mäuse, 15 Monate alt, wurden in vier Gruppen eingeteilt. Über zwölf Wochen erhielt die Kontrollgruppe (P0) Futter ohne Phytinsäure, die drei anderen (P5, P10 und P15) bekamen Nahrung mit 0,5 %, 1,0 % und 1,5 % Gehalt an Natriumphytat. Der Gehalt von 0,5 % Phytinsäure entspricht dem der humanen Ernährung.

Im Bezug auf die Nahrungsaufnahme und das Körper- und Organgewicht gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Im Vergleich mit der P0 Gruppe waren die Konzentrationen von LDL-Cholesterol, Gesamtcholesterol und Triglyceride der Leber sowie die Absorptionsraten der Gesamtfette und des Cholesterols in der P15 Gruppe geringer. Das HDL-Cholesterol war in allen Phytat-Gruppen höher als in P0. Mit zunehmenden Phytinsäuregehalt in der Nahrung nahm das Ausmaß der Leberfette ab. Der Kot der Mäuse

der P10 und P15 Gruppe enthielt mehr Gesamtfett, Triglyceride und Gesamtcholesterol.

Diese Resultate zeigen, dass die Serum- und Leberfette bei älteren Mäusen durch eine phytathaltige Nahrung verbessert wurden. Die Reduktion des Gesamtcholesteroles im Serum und in der Leber kann teilweise durch die Zunahme des fäkalen Cholesterols oder der Gallensäuren erklärt werden. Das bedeutet, dass Phytate bei der Behandlung von älteren Patienten mit Hyperlipidämie und bei der Prävention von damit assoziierten Krankheiten von Nutzen sein könnten.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen zeigen Studien, dass Phytinsäure durch ihre komplexbildenden Eigenschaften die Bioverfügbarkeit von Mineralstoffen senkt. Deshalb müssen weitere Untersuchungen klären, wie sich eine Phytat-Supplementierung, die den Gehalt von 1,0 % der Nahrung übersteigt, auf diese Bioverfügbarkeit auswirkt. [LEE et al., 2007]

## **4.7 Saponine**

Im Rahmen der folgenden Studie wurden hauptsächlich die Wirkungen von Saponinen auf den Entzündungsprozess im Verlauf von bestimmten Krebsarten untersucht. Da dieser Prozess aber auch bei der Entwicklung von kardiovaskulären Krankheiten eine entscheidende Rolle spielt, wird diese Untersuchung dennoch hier vorgestellt.

Die antientzündlichen Eigenschaften von natürlich vorkommenden sekundären Pflanzeninhaltsstoffen sind mit einer signifikanten in vivo und in vitro Risikoreduktion für bestimmte Krebsarten assoziiert. Im Tierversuch mit Mäusen wurden die Effekte von Saponinen aus Sojabohnen auf die Produktion von proinflammatorischen Mediatoren, wie Prostaglandinen (PGE) oder Stickoxid (NO) in LPS (Lipopolysaccharid) – stimulierten peritonealen Makrophagen betrachtet. Dafür wurden die Zellen ( $2 \times 10^6$ /ml) mit 100 ng/ml LPS und 30 – 100 µg/ml Saponine für 16 Stunden inkubiert.

Nach dieser Zeit kam es, abhängig von der verwendeten Dosis, zu einer signifikanten Verringerung der Freisetzung von NO, TNF- $\alpha$  und PGE<sub>2</sub>. [KANG et al., 2005]

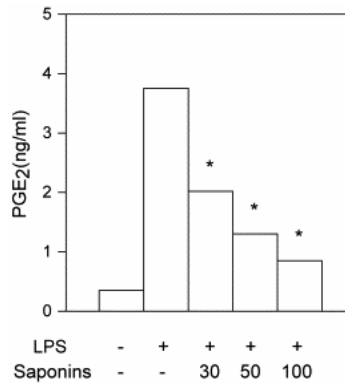


Abb. 4.6.1 Freisetzung von PGE<sub>2</sub> durch LPS-stimulierte Makrophagen bei verschiedenen Saponinkonzentrationen. [KANG et al., 2005]

Außerdem unterdrückten die Saponine die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B, der die Expression von Genen, die unter anderem an der Entzündungsentwicklung beteiligt sind, reguliert. Das bedeutet, dass es auch zur Unterdrückung der Transkription der inflammatorischen Zytokin-Gene über den NF- $\kappa$ B Pfad kommt. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Saponine der Sojabohne bei der Entwicklung von präventiven Wirkstoffen gegen entzündliche Krankheiten von Nutzen sein könnten. [KANG et al., 2005]

## 5. SCHLUSSBETRACHTUNG

Die Zahl der Todesfälle aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wird sich bis zum Jahr 2030 weiter erhöhen.

Bei der Entstehung dieser Krankheiten spielt die Arteriosklerose eine wichtige Rolle. Zwei wesentliche Einflüsse auf deren Entwicklung sind der oxidative Stress und Entzündungsreaktionen. Zu den weiteren Risikofaktoren zählen Hypertonie, Lipidstatus, C-reaktives Protein, Diabetes mellitus Typ 2, Übergewicht und Adipositas, Rauchen, Alkohol und mangelnde körperliche Fitness.

Viele dieser Risikofaktoren können durch den Lebensstil beeinflusst bzw. verringert werden. Dabei nimmt die Ernährung eine zentrale Stelle ein.

Sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe sind bioaktive Substanzen, die für einzelne Pflanzenarten charakteristisch sind. Sie erfüllen dort zahlreiche Aufgaben im Bereich der Abwehr oder des Wachstums. Außerdem wirken sie als Farb-, Duft- und Aromastoffe. Das Ausmaß ihrer Wirkung auf den menschlichen Organismus ist von verschiedenen Faktoren, wie die Art der Zubereitung oder der Zeitpunkt der Ernte abhängig.

Polyphenole, zu denen unter anderem die Flavonoide gezählt werden, kommen vor allem in Randschichten von Obst, Gemüse und Getreide vor. Außerdem im schwarzen Tee, Rotwein und Kakao. In verschiedenen Studien wurden ihre Auswirkungen auf den oxidativen Status, Enzyme, Blutdruck, Blutfette und somit ihre Effekte auf die Entstehung und Entwicklung von kardiovaskulären Krankheiten untersucht. In vitro konnte eine reduzierte Oxidation von LDL-Cholesterin festgestellt werden, was sich in vivo aber nicht immer bestätigt hat. Im Bezug auf die Lipidkonzentration im Blut hat beispielsweise der Konsum von Beeren oder Kakao eine Erhöhung des HDL-Cholesterins gebracht, aber im Fall der Beeren keine Auswirkungen auf das Gesamtcholesterin oder die Tri-

glyceride gezeigt. Durch die Enzym modulierende Wirkung der Polyphenole kam es zu einer verminderten Plättchenaggregation und somit zu einer Reduktion der entzündlichen Prozesse.

Denselben Effekt zeigten Flavonoide durch eine Senkung der Konzentration von C-reaktivem Protein.

Flavonoide haben sich in Studien als wirksame Antioxidantien erwiesen, dabei war das Quercetin in vitro nicht nur der effektivste Radikalfänger sondern zeigte auch hohe antiinflammatorische Kapazität indem es die Produktion der pro-entzündlichen Zytokine verhindert hat.

Ein hoher Flavonoid-Anteil in der Ernährung war mit einem verminderten Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten, koronaren Herzkrankheiten und einer verringerten Gesamtmortalität assoziiert. Keine Korrelation gab es im Bezug auf Schlaganfall.

Bei den Carotinoiden unterscheidet man die sauerstofffreien Arten ( $\alpha$ - und  $\beta$ -Carotin und Lycopin) im orange-rot-gelben Obst und Gemüse und die sauerstoffhaltigen Formen (Xantophylle), die man auch im grünblättrigen Gemüse findet.

Auch bei diesen Pflanzeninhaltsstoffen ist die antioxidative Wirkung von großem Interesse. Im Bezug auf  $\alpha$ - und  $\beta$ -Carotin ist die Studienlage sehr uneinheitlich.

Während  $\beta$ -Carotin bei bestimmten Personengruppen, zu denen neben gesunden Personen, Raucher und Patienten mit bekannten oder vermuteten Herzkrankheiten gehören, die Inzidenz für kardiovaskuläre Krankheiten sogar erhöhen kann bzw. autooxidative und prooxidative Wirkung zeigt, hat in einer anderen Studie eine hohe Aufnahme von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Carotin zu einem geringeren Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen geführt. Personen mit einer Plasma  $\alpha$ - und  $\beta$ -Carotin-Konzentration von  $> 0,65 \mu\text{mol/l}$  hatten um 50 % weniger Arteriosklerose, verglichen mit Personen mit einer Carotin-Konzentration von  $< 0,4 \mu\text{mol/l}$ .

Das zu den Xantophyllen zählende Astaxanthin konnte im Vergleich mit anderen Carotinoiden aufgrund seiner polaren Struktur die Lipidperoxidation im

Membranmodell am stärksten reduzieren. Zudem verfügt es auch über antiinflammatorisches Potential.

Die in den Tomaten und deren Produkten in hoher Konzentration vorkommenden Lycopene zeigten ebenfalls eine protektive Wirkung auf kardiovaskuläre Krankheiten. Durch ihr antiinflammatorisches Potential war ihr Konsum mit einer verminderten Expression der Adhäsionsproteine und Adhäsion der Monozyten an das Endothel assoziiert. Teilweise kam es auch zu einer Verringerung der Werte für LDL- und Gesamtcholesterol.

Die chemische Struktur der Phytosterole, wie  $\beta$ -Sitosterin, Stigmasterin, Campesterin und Sitostanol ist der des tierischen Cholesterols sehr ähnlich. Man findet diese Substanzen vor allem in fettreichen Pflanzenteilen, im Getreide, in Nüssen und nativen Pflanzenölen. Phytosterole haben eine Cholesterol senkende Wirkung, zudem noch antiinflammatorische und antiatherogene und eventuell auch antioxidative Aktivität.

Die empfohlene Aufnahmemenge von 2g/Tag wird durch westliche Ernährung nicht erreicht, daher werden definierte Nahrungsmittel mit Phytosterolen angereichert. Die Gefahr einer Überdosierung besteht derzeit nicht und auch die Annahme, dass eine erhöhte Phytosterolkonzentration im Blut koronare Herzkrankheiten verursachen könnte, wurde nicht bestätigt. Eine hohe Plasmakonzentration von Sitosterol konnte sogar mit einem reduzierten Risiko assoziiert werden.

Bei Patienten mit leicht ausgeprägter Hypercholesterolämie führte der Konsum von Phytosterolen in Form von angereicherten Produkten wie Milch oder Joghurt zu einer Senkung der Konzentrationen von Gesamtcholesterol, LDL-Cholesterol und Triglyceriden. Die Größe der LDL-Partikel wurde ebenso wenig beeinflusst, wie die Werte für C-reaktives Protein oder HDL-Cholesterol.

Die Wirkung der Phytosterole ist sowohl vom Cholesterolgehalt der Nahrung als auch vom Zeitpunkt der Aufnahme dieser Substanzen unabhängig, weil es keine Interaktion zwischen Phytosterolen und Cholesterol gibt.

Phytoestrogene werden zu den weiblichen Sexualhormonen gezählt und sind den körpereigenen Estrogenen strukturell sehr ähnlich. Ihre Gruppe umfasst die Isoflavonoide (Genistein und Daidzein) in Soja und Klee, die Lignane im Leinsamen, Roggenmehl und Ölsaaten sowie die Coumestane.

Neben ihren geschlechtsspezifischen Aufgaben dürften sie im kardiovaskulären System eine protektive Rolle spielen, da das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen nach der Menopause bei Frauen stark erhöht ist.

Studien mit postmenopausalen Teilnehmerinnen im Bezug auf das Lipidprofil und die Hämostase haben unterschiedliche Ergebnisse gebracht. Im Gegensatz zu in vitro Studien kam es bei den Humanstudien zu keinen Auswirkungen auf die Koagulation und Fibrinolyse. Beim Lipidprofil kam es zu einer Verminderung des Gesamt- und LDL-Cholesterols, zu einer Erhöhung der  $\alpha$ -Linolensäure, der Docosapentaensäure, der  $\omega$ -3 Fettsäuren und teilweise des HDL-Cholesterols. Das Verhältnis  $\omega$ -3: $\omega$ -6 wurde gesenkt. Effekte auf die Konzentration von C-reaktivem Protein wurden nicht festgestellt.

Im Bezug auf die Regulation des Körperfetts wirkte Genestein Adipositas entgegen. Die Apoptose von Fettgewebe wurde erhöht während die Lipidakkumulation und die Lebensfähigkeit der Fettzellen gesenkt wurde.

Während eine Studie einem erhöhten Anteil an Phytoestrogenen in der Nahrung nur begrenzte Effekte bescheinigt, zeigt eine andere positive Auswirkungen durch den vermehrten Konsum von Soja auf die Plasmalipide, den arteriellen Blutdruck, Herzkrankheiten oder die Koronargefäße.

Allicin ist der prominenteste Vertreter der schwefelhaltigen Sulfide. Es entsteht aus Vorstufen, wie Alliin und kommt hauptsächlich im Knoblauch, Zwiebel und Lauch vor.

Der Genuss von Knoblauch kann die Konzentration von Cholesterol, VLDL- und LDL-Cholesterol und Triglyceriden senken, wenn diese Werte erhöht sind. Diese Erkenntnisse wurden sowohl in Tierversuchen als bei Humanstudien gewonnen, können aber nicht immer bestätigt werden. Es gibt auch Untersuchungen, wo keine Auswirkungen auf LDL-, HDL-Cholesterol oder Triglyceride feststellbar waren.

Durch die Gabe von 40 mg DTS/kgKG/Tag bzw. 200 mg Knoblauch/kgKG/Tag an Ratten, die an Hyperlipidämie litten kam es zu einer Reduktion der Lipide. Hingegen führte der Konsum von einer Knoblauchzehe von 4 g bei Erwachsenen mit leichter Hypercholesterolämie (130 – 190 mg/dl) zu keiner signifikanten Änderung der Blutlipide.

Auch die Ergebnisse im Bezug auf die Blutdruckwerte sind uneinheitlich. Während bei Patienten mit Hypertonie der Blutdruck unverändert blieb, konnte eine kombinierte Aufnahme von Knoblauch und antioxidativ wirksamen Vitaminen den Blutdruck verringern und die Stickoxid-Produktion erhöhen.

In humanen Zellkulturen verringerten sich nach Zugabe von Sulfiden die Expression der Adhäsionsmoleküle und die Adhäsion von Zellen. Im Tierversuch kam es zu einer verminderten Plättchenaggregation und zu einer Verlängerung der Prothrombinzeit und der aktivierten partiellen Thomboplastinzeit.

In Tierversuchen wurden die Auswirkungen von mit dem Futter aufgenommener Phytinsäure auf die Blutglucose und den Fettstoffwechsel untersucht. Dafür wurden verschiedenen Konzentrationen der Phytinsäure verabreicht.

Aufgrund der Ergebnisse könnte Phytinsäure eventuell zur Kontrolle der Blutglucose bei Diabetes eingesetzt werden.

Bei einem Gehalt von 1,5 % Natriumphytat im Futter verbesserten sich die Serum- und Leberfette bei älteren Mäusen.

Bei der Verabreichung der Phytinsäure müssen aber ihre komplexbildende Eigenschaften beachtet werden.

Die vor allem in Hülsenfrüchten vorkommenden Saponine sind Bitterstoffe, die als Lebensmittelzusatzstoffe verwendet werden.

In einem Tierversuch mit Mäusen führte der Konsum von Saponinen aus Sojabohnen dosisabhängig zu einer verringerten Freisetzung der proinflammatorischen Mediatoren und zu einer Unterdrückung der Expression von Genen, die an der Entzündungsentwicklung beteiligt sind.



Die hier vorgestellten Studien zeigen, dass die Aufnahme von sekundären Pflanzeninhaltsstoffen bei der Entstehung und der Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine wichtige und protektive Rolle spielen kann. Die einzelnen Pflanzeninhaltsstoffe beeinflussen in einem sehr unterschiedlichen Ausmaß die verschiedenen Risikofaktoren, die für kardiovaskuläre Krankheiten verantwortlich gemacht werden.

Die bei den Untersuchungen erzielten Ergebnisse sind sehr unterschiedlich und oft auch widersprüchlich. Es sind noch wesentlich mehr Humanstudien nötig.

Um diese Ergebnisse zu erzielen, ist die im Rahmen des westlichen Ernährungsstils aufgenommene Menge von sekundären Pflanzeninhaltsstoffen vermutlich zu gering. Auch bei einem hohen Konsum von an diesen Substanzen reichen Substanzen besteht keine Gefahr der Überdosierung.

Diese ist aber bei der Gabe von Supplementen gegeben, außerdem ist wahrscheinlich auch das Zusammenspiel mehrerer Inhaltsstoffe, wie sie in der Pflanze vorkommen, nötig, um die erwünschten Effekte zu erzielen.

Des Weiteren dürfen bei der Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen auch von der Ernährung unabhängige Risikofaktoren wie das Rauchen oder mangelnde körperliche Fitness nicht vergessen werden.

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wird in Zukunft große Bedeutung für die Weltgesundheit haben. Die Ernährung nimmt dabei eine zentrale Stelle ein.

Sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe sind für den Menschen zwar nicht essentiell können aber im Bezug auf viele Risikofaktoren positive Wirkung haben. Viele dieser Stoffe zeigen antioxidative oder antiinflammatorische Effekte, beeinflussen das Lipidprofil oder den Blutdruck.

Die Wirkung dieser Substanzen ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Dazu gehören beispielsweise der Zeitpunkt der Ernte oder die Art der Zubereitung der Pflanze aber auch das Alter oder der Gesundheitszustand der Menschen. So zeigen Sulfide und Phytosterole vor allem bei Personen mit Hyperlipidämie eine Lipid senkende Wirkung.

Die zu den Polyphenolen zählenden Flavonoide haben sich als wirksame Antioxidantien erwiesen, wodurch sie das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten senken können. Unter den Carotinoiden zeigten vor allem Lycopon und Astaxanthin protektive Eigenschaften während  $\beta$ -Carotin auch pro- bzw. autooxidativ wirksam war. Vor allem bei Frauen nach der Menopause könnten Phyto-estrogene das dann erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten senken und sich auch positiv auf die Regulation des Körperfetts auswirken.

Trotz vieler positiver Ergebnisse gibt es auch zahlreiche Untersuchungen die keine kardioprotektiven Wirkungen der Pflanzeninhaltsstoffe zeigen.

Eine präventive oder therapeutische Wirksamkeit von sekundären Pflanzeninhaltsstoffen ist wahrscheinlich erst bei Mengen möglich, die mit der üblichen Nahrung in unseren Breiten nicht aufgenommen werden. Daher wäre der Einsatz von Supplementen sinnvoll. Es gibt allerdings noch nicht genügend Forschungsergebnisse, um diesbezüglich konkrete Empfehlungen auszusprechen und damit die Gefahr von Überdosierungen zu verhindern.

## 7. SUMMARY

The prevention of cardiovascular disease (CVD) will be a very important issue for public health in the future. There “Nutrition” plays a key-role.

Phytochemicals are not essential for humans but they could have protective potential against some of the risk factors of cardiovascular disease. Many substances show antioxidant or anti-inflammatory activities, they may influence lipid profile or blood pressure.

Time of crop or treatment of the plants, as well as the consumer’s age or health status influence the activity of the phytochemicals. Sulfides and plant sterols show lipid reducing effects in hypercholesterolemic individuals.

Flavonoids, member of the polyphenol family turned out to be potential antioxidants and therefore reduce the risk for cardiovascular disease. Among the carotinoids, lycopene and astaxanthin show protective capacity while  $\beta$ -carotene in some cases also acts autoxidative and prooxidative. Phytoestrogens can lower the incidence of CVD and inhibit adipogenesis in postmenopausal women.

Despite many positive results there are numerous studies that do not indicate any cardioprotective activity of phytochemicals.

To reach beneficial effects it could be necessary to consume amounts of phytochemicals that exceed those ingested by diet. The use of supplements may lead to an overdose and does not necessarily provide the natural composition of the plants.

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

ARJMANDI B. H., KHAN S., JUMA S., DRUM M. L., VENKATESH S., SOHN E. et al.: Whole flaxseed consumption lowers serum LDL-cholesterol and lipoprotein(a) concentrations in postmenopausal women. *Nutr Res* 1998; 18: 1203 - 1214

ARTS I. C. W., HOLLMAN P. C. H., BAS BUENO DE MESQUITA H., FESKENS E. J. M., KROMHOUT D.: Dietary catechins and epithelial cancer incidence: The Zutphen elderly study. *International Journal of Cancer* 2001; 92 (2): 298 - 302

ASSMANN G., CULLEN P., ERBEY J., RAMEY D. R., KANNENBERG F., SCHULTE H.: Plasma sitosterol elevations are associated with an increased incidence of coronary events in men: Results of a nested case-control analysis of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2006; 16 (1): 13 - 21

BABA S., NATSUME M., YASUDA A., NAKAMURA Y., TAMURA T., OSAKABE N., KANEGAE M., KONDO K.: Plasma LDL and HDL cholesterol and oxidized LL concentrations are altered in normo- and hypercholesterolemic humans after intake of different levels of cocoa powder. *Journal of nutrition* 2007; 137 (6): 1436 – 1441

BANULS-MORANT C., LOPEZ-RUIZ A., MARTINEZ-TRIGUERO M., MORILLAS-ARINO C., GARCIA-MALPARTIDA K., HERNANDES-MIJARES A.: Phytosterols effects in lipid profile of patients with mild hyperlipidemia. 77<sup>th</sup> Congress of the European Atherosclerosis Society 2008; Poster Sessions PO49 Therapeutic interventions - other; PO49-764

BAUM E., HENSLER S., POPERT U.: Risikofaktoren und Risikoindikatoren für kardiovaskuläre Erkrankungen: Prognoseverbesserung als Maßstab. Z Allg Med 2004; 80: 71 – 76

BEECHER GR, BHAGWAT S, HAYTOWITZ D, HOLDEN JM, MURPHY PA: Database of isoflavone values for foods. J Nutr 2000; 130: 666S

BENINGHOFF, DRENCKHAHN D.: Anatomie, Band 2. 16. Auflage. Verlag Elsevier GmbH, München 2004

BERLIN I.: Smoking-induced metabolic disorders: A review. Diabetes & Metabolism 2008; Available online 12 May 2008

BERRY C., TARDIF J.-C., BOURASSA M. G.: Coronary Heart Disease in Patients With Diabetes: Part I: Recent Advances in Prevention and Noninvasive Management. Journal of American College of Cardiology 2007; 49 (6): 631 - 642

BIESALSKI H. K., FÜRST P., KASPER H., KLUTHE R., PÖLERT W., PUCHSTEIN C., STÄHELIN H. B.: Ernährungsmedizin, 3. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2004

BIESALSKI H. K., GRIMM P.: Taschenatlas der Ernährung, 4. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2007

BISWAS S., GHOSHAL P. K., MANDAL S. C., MANDAL N.: Association of low-density lipoprotein particle size and ratio of different lipoproteins and apolipoproteins with coronary heart disease. Journal of Cardiology 2008; 52 (2): 118 - 126

BOOTS A. W., HAENEN G. R. M. M., BAST A.: Health effects of quercetin: From antioxidant to nutraceutical. European Journal of Pharmacology 2008; 585 (2 – 3): 325 – 337

BOSE K. S. C., AGRAWAL B. K.: Effect of lycopene from tomatoes (cooked) on plasma antioxidant enzymes, lipid peroxidation rate and lipid profile in grade-I hypertension. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2007; 51 (5): 477-481

BRUFAU G., CANELA M. A., RAFECAS M.: Phytosterols: physiologic and metabolic aspects related to cholesterol-lowering properties. *Nutrition Research* 2008; 28 (4): 217 - 225

BUIJSSE B., FESKENS E. J. M., KWAPE L., KOK F. J., KROMHOUT D.: Both  $\alpha$ - und  $\beta$ -carotene, but not tocopherols and vitamin C, are inversely related to 15-year cardiovascular mortality in Dutch elderly men. *Journal of Nutrition* 2007; 138 (2): 344 – 350

CAPRAZ M., DILEK M., AKPOLAT T.: Garlic, hypertension an patient education. *International Journal of Cardiology* 2007; 121: 130 - 131

CARLSON S., PENG N., PRASAIN J. K., WYSS.: Effects of botanical dietary supplements on cardiovascular, cognitive, and metabolic function in males and females. *Gender Medicin* 2008; 5: Suppl 1: S76 – S90

CASTALDO J. E., REED III J. F.: The Lowering of Vascular Atherosclerotic Risk (LOVAR) Program: An Approach to Modifying Cerebral, Cardiac and Peripheral Vascular Disease. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2008; 17 (1): 9 – 15

CHELLAND-CAMPBELL S., MOFFATT R. J., STAMFORD B. A.: Smoking and smoking cessation – The relationship between cardiovascular disease and lipoprotein metabolism: A review. *Atherosclerosis* 2008; 201 (2): 225 – 235

CLARKSON TB, ANTHONY MS: Phytoestrogens and coronary heart disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998; 12: 589 - 604

COBAIN M. R., PENCINA M. J., D'AGOSTINO R. B., VASAN R. S.: Lifetime Risk for Developing Dylipidemia: The Framingham Offspring Studie. The American Journal of Medicine 2007; 120 (7): 623 – 630.e 1

CORZO-MARTINEZ M., CORZO N., VILLAMIEL M.: Biological properties of onion and garlic. Trends in Food Science 2007; 18 (12): 609 - 625

CRUZ M. N., AGEWALL S., SCHENCK-GUSTAFSSON K., KUBLICKIENE K.: Acute dilatation to phytoestrogens and estrogen receptor subtypes expression in small arteries from women with coronary heart disease. Atherosclerosis 2008; 196 (1)

DAVIDSON M. H., TOTH P. P.: High-Density Lipoprotein Metabolism: Potential Therapeutic Targets. The American Journal of Cardiology; 100 (11): Suppl I: S32 – S40

DE FERRANTI S. D., RIFAI N.: C-reactive protein: a non-traditional serum marker of cardiovascular risk. Cardiovascular Pathology 2007; 15 (1): 14 - 21

DEUTSCHES INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE DOKUMENTATION UND INFORMATION (DIMDI):

<http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlamtI2006/fr-icd.htm>, Zugriff: 14.05.2008

DEWELL A., HOLLENBECK CB, BRUCE B.: The effects of soy-derived phytoestrogens on serum lipids and lipoproteins in moderately hypercholesterolemic postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 118 - 21

DEWELL A., WEIDNER G., SUMNER M. D., CHI C. S., ORNISH D.: A Very-Low-Fat Vegan Diet Increases Intake of Protective Dietary Factors and Decreases Intake of Pathogenic Dietary Factors. Journal of American Dietetic Association 2008; 108 (2): 347 - 356

DI MAJO D., LA GUARDIA M., GIAMMANCO S., LA NEVE L., GIAMMANCO M.: The antioxidant capacity of red wine in relationship with its polyphenolic constituents. *Food Chemistry* 2008; 111 (1): 45 – 49

Consumption of Food and Beverages with Added Plant Sterols in the European Union. *The Efsa Journal* 2008; 133: 1 -21

DODIN S., CUNNANE S. C., MÂSSE B., LEMAY A., JACQUES H., ASSELIN G., TREMBLAY-MERCIER J., MARC I., LAMARCHE B., LÉGARÉ F., FOREST J.-C.: Flaxseed on cardiovascular disease markers in healthy menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition* 2008; 24 (1): 23 – 30

ELMADFA I., LEITZMANN C.: Ernährung des Menschen. 4. Auflage. Ulmer Verlag, Wien 2004

ERDMAN JR. J. W., BALENTINE D., ARAB L., BEECHER G., DWYER J. T., FOLTS J., HARNLY J., HOLLMAN P., KEEN C. L., MAZZA G., MESSINA M., SCHALBERT A., VITA J., WILLIAMSON G., BURROWES J.: Flavonoids and heart health: Proceedings of the ILSI North America Flavonoids Workshop, May 31-June 1, 2005, Washington, DC. *Journal of Nutrition* 2007; 137 (3): 718S – 737S

ERLUND I., KOLI R., ALFTHAN G., MARNIEMI J., PUUKKA P., MUSTONEN P., MATTILA P., JULA A.: Favorable effects of berry consumption on platelet function, blood pressure und HDL-cholesterol. *American Journal of Clinical Nutrition* 2008; 87 (2): 562 – 566

FASSBENDER K., LÜTJOHANN D., DIK M. G., BREMMER M., KÖNIG J., WALTER S., LIU Y., LETIÈMBRE M., VON BERGMAN K., JONKER C.: Moderately elevated plant sterol levels are associated with reduced cardiovascular risk – The LASA study. *Atherosclerosis* 2008; 196 (1): 283 – 288



FERNANDES P., CABRAL J. M. S.: Phytosterols: Applications and recovery methods. *Bioresource* 2007; 98 (12): 2335 - 2350

FLAMMER A. J., HERMANN F., SUDANO I., SPIEKER L., HERMANN M., COOPER K. A., SERAFINI M., LÜSCHER T. F., RUSCHITZKA F., NOLL G., CORTI R.: Dark chocolate improves coronary vasomotion and reduces platelet reactivity. *Circulation* 2007; 116 (2): 2376 - 2382

FROSTEGAARD J.: Autoantibodies in atherosclerosis. *Autoantibodies (Second Edition)* 2007; 341 - 347

FRUCHART J.-C., NIERMAN M. C., STROES E. KASTELEIN J.P., DURIEZ P.: New Risk Factors for Atherosclerosis and Patient Risk Assessment. *Circulation* 2004; 109: Suppl III: S15 – S19

FRUCHART J.-C., SACKS F., HERMANS M. P., ASSMANN G., BROWN V., CESKA R., CHAPMAN M. J., DODSON P. M., FIORETTO P., GINSBERG H. N., KADOWAKI T., LABLANCHE J.-M., MARX N., PLUTZKY J., REINER Z., ROSENSON R. S., STAELS B., STOCK J. K., SY R., WANNER C., ZAMBON A., ZIMMET P.: The Residual Risk Reduction Initiative: A Call to Action to Reduce Residual Vascular Risk in Patients with Dyslipidemia. *The American Journal of Cardiology* 2008; 102 (10): 1K – 34K

GARDNER C. D., LAWSON L. D., BLOCK E., CHATTERJEE L. M., KIAZAND A., BALISE R. R., KRAEMER H. C.: Effect of Raw Garlic vs Commercial Garlic Supplements on Plasma Lipid Concentrations in Adults With Moderate Hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 2007; 167: 346 – 353

GERAETS L., MOONEN H. J. J., BRAUERS K., WOUTERS E. F. M., BAST A., HAGEMAN G. J.: Dietary flavones and flavonoles are inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase-1 in pulmonary epithelial cells. *Journal of Nutrition* 2007; 137 (10): 2190 - 2195

GHANDEHARI H., KAMAL-BAHL S., WONG N. D.: Prevalence and extent of dyslipidemia and recommended lipid levels in US adults with and without cardiovascular comorbidities: The National Health and Nutrition Examination Survey. *American Heart Journal* 2008; Available online 15 May 2008

GONCALVES S., MARIA A. V., SILVA-HERDADE A. S., SILVA J. M., SALDANHA C.: Milk enriched with phytosterols reduces plasma cholesterol levels in healthy and hypercholesterolemic subjects. *Nutrition Research* 2007; 27 (4): 200 - 205

GU Q., BURT V. L., PAULOSE-RAM R., YOON S., GILLUM R. F.: High Blood Pressure and Cardiovascular Disease Mortality Risk Among U.S. Adults: The Third National Health and Nutrition Examination Survey Mortality Follow-up Study. *Annals of Epidemiology* 2008; 18 (4): 302 – 309

HAFFNER S. M.: Abdominal Adiposity and Cardiometabolic Risk: Do We Have All the Answers? *The American Journal of Medicine*; 2007; 120 (9): 10 – 16

HALLUND J., TETENS I., BÜGEL S., THOLSTRUP T., BRUUN J. M.: The effect of lignan complex isolated from flaxseed on inflammation markers in healthy postmenopausal woman. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease* 2008; In Press, Corrected Proof, Available online 23 May 2008

HERTOG M. G. L., FESKENS E. J. M., KROMHOUT D., HOLLMAN P. C. H., KATAN M. B.: Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *The Lancet* 1993; 342 (8878): 1007 - 1011

HODGSON JM, PUDDEY IB, BEILIN LJ, et al. Supplementation with isoflavonoid phytoestrogens does not alter serum lipid concentrations: a randomized controlled trial in humans. *Nutrition* 1998; 128: 728 - 32

HOLST B., WILLIAMSON G.: Nutrients and phytochemicals: from bioavailability to bioefficacy beyond antioxidants. *Current Opinion in Biotechnology*; 2008 19(2): 73 – 82

HORN-ROSS PL, BARNES S, LEE M et al: Assessing phytoestrogen exposure in epidemiologic studies: development of a database. *Cancer Control* 2000; 11: 289 - 98

HUBERT J., BERGER M., NEPVEU F., PAUL F., DAYDÉ J.: Effects of fermentation on the phytochemical composition and antioxidant properties of soy germ. *Food Chemistry*; 2008; 109 (4): 709 – 721

HUNG C., HUANG T., CHEN B., SHIEH J., WU P., WU W.: Lycopene inhibits TNF- $\alpha$ -induced endothelial ICAM-1 expression and monocyte-endothelial adhesion. *European Journal of Pharmacology*; 2008; 586 (1 – 3): 275 – 282

ILHA A., NAKANDAKARE E., NUNES V., QUINTAO E., LOTTENBERG A.: Dietary phytosterols reduce plasma endothelin in moderate primary hypercholesterolemia. 77<sup>th</sup> Congress of the European Atherosclerosis Society 2008; Poster Sessions PO49 Therapeutic interventions - other; PO49-762

JANIK A., GAWLIK M.: Behavior of selected indicators of lipid metabolism in kidney and liver of rats continuously exposed to effects of cadmium. *Folia Med Cracov* 1993; 34: 211 - 217

JEE S. H., PARK J., JO I., LEE J., YUN S., YUN J., JANG Y.: Smoking an atherosclerotic cardiovascular disease in women with lower levels of serum cholesterol. *Atherosclerosis*; 2007; 190 (2): 306 – 312

JOHNSON L., STRICH H., TAYLOR A., TIMMERMANN B., MALONE D., TENFEL-SHONE N. et al.: Use of herbal remedies by diabetic Hispanic women in the Southwestern United States. *Phytotherapy Research* 2006; 20: 250 - 255

KALIORA A. C., DEDOUSSIS G. V. Z.: Natural antioxidant compounds in risk factors for CVD. *Pharmacological Research* 2007; 56 (2): 99 - 109

KALOUSTIAN J., ALHANOUT K., AMIOT-CARLIN M.-J., LAIRON D., PORTUGAL H., NICOLAY A.: Effect of water cooking on free phytosterol levels in beans and vegetables. *Food chemistry*; 2008; 107(4): 1379 – 1386

KANG J.-H., SUNG M.-K., KAWADA T., YOO H., KIM Y.-K., KIM J.-S., YU R.: Soybean saponins suppress the release of proinflammatory mediators by LPS-stimulated peritoneal macrophages. *Cancer Letters* 2005; 230 (2): 219 - 227

KASSIS A. N., VANSTONE C. A., ABUMWEIS S. S., JONES P. J. H.: Efficacy of plant sterols is not influenced by dietary cholesterol intake in hypercholesterolemic individuals. *Metabolism* 2008; 57 (3): 339 - 346

KARAS R. H.: Mechanism of action of estrogen on the cardiovascular system. *Treatment of the Postmenopausal Woman* 2007 (Third Edition): 453 - 459

KARLSEN A., RETTERSTOL L., LAAKE P., KJOLSRUD-BOHN S., SANDVIK L., BLOMHOF R.: Effects of a daily intake of one glass of red wine on biomarkers of antioxidant status, oxidative stress and inflammation in healthy adults. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*; 2007; 2 (6): 127 – 133

KHANDELWAL S., DEMONTY I., JEEMON P., LAKSHMY R., MUKHERJEE R., GUPTA R., SNEHI U., NIVEDITHA D., SINGH Y., PASSI S., PRABHAKARAN D., REDDY K. S.: Plant sterols, fish oil omega-3s, and their combination improve the plasma lipid profile in mildly hyperlipidemic Indian adults. 77<sup>th</sup> Congress of the European Atherosclerosis Society 2008; Poster Sessions PO29 Nutrition; PO29-489

KLINKE R., PAPE H., SILBERNAGL S.: Physiologie. 5. Auflage. Georg Thieme Verlag KG, 2005

KONDO K., SUZUKI Y., UMEMURA I. and K.: Genistein, an isoflavone included in soy, inhibits thrombotic vessel occlusion in the mouse femoral artery and in vitro platelet aggregation. *Eur J Pharmacol* 2002; 455: 53 - 57

KREIJKAMP-KASPERS S., KOK L., BOTS M. L., GROBBEE D. E., VON DER SCHOUW Y. T.: Dietary phytoestrogens and plasma lipids in Dutch postmenopausal women; a cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2005; 178 (1): 95 – 100

LEE C. S., KWON S. J., NA S. Y., LIM S. P., LEE J. H.: Genistein supplements inhibits atherosclerosis with stabilization of the lesions in hypercholesterolemic rabbits. *J Korean Med Sc* 2004; 19: 656 - 661

LEE M. Y., MAN R. Y.: The phytoestrogen genistein enhances endothelium-independent relaxation in the porcine coronary artery. *Eur J Pharmacol* 2003; 481: 227 - 232

LEE S.-H., PARK H.-J., CHUN H.-K., CHO S.-Y., CHO S.-M., LILLEHOJ H.-S.: Dietary phytic acid lowers the blood glucose level in diabetic KK mice. *Nutrition Research* 2006; 26 (9): 474 - 479

LEE S.-H., PARK H.-J., CHUN H.-K., CHO S.-Y., JUNG H.-J., CHO S.-M., KIM D.-Y., KANG M.-S., LILLEHOJ H. S.: Dietary phytic acid improves serum and hepatic lipid levels in aged ICR mice fed a high-cholesterol diet. *Nutrition Research* 2007; 27 (8): 505 – 510

LEI Y. P., CHEN H. W., SHEEN L. Y., LII C. K.: Diallyl disulfide and diallyl trisulfide suppress oxidized LDL-induced vascular cell adhesion molecule and E-selectin expression through protein kinase A- and B-dependent signaling pathways. *J Nutr.* 2008; 138 (6): 996 - 1003

LIPPERT H.: Lehrbuch Anatomie. 7. Auflage. Verlag Urban & Fischer München-Jena, 2006

LIU J., GRUNDY S. M., WANG W., SMITH S. C., VEGA G. L., WU Z., ZENG Z., WANG W., ZHAO D.: Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and metabolic syndrome. *American Heart Journal* 2007; 153 (4): 552 - 558

LIVINGSTONE E. H., CHANDALIA M.; ABATE N.: Do current body mass index criteria for obesity surgery reflect cardiovascular risk? *Surgery for Obesity and Related Disease*; 3 (6): 577 – 585

LODI F., TRIBOLO S., NEEDS P., KROON P., HUGHES D.: Effect Of Flavonoids In Preventing Inflammation-Induced Impairment Of Human Vascular Cell Function. 77<sup>th</sup> Congress of the European Atherosclerosis Society 2008; Poster Sessions PO13 Inflammation; PO13-117

MADSEN M. B., JENSEN A.-M., SCHMIDT E. B.: The effect of a combination of plant sterol-enriched foods in mildly hypercholesterolemic subjects. *Clinical Nutrition* 2007; 26 (6): 792 - 798

MANCIA G.: Blood Pressure Reduction and Cardiovascular Outcomes: Past, Present and Future. *The American Heart Journal of Cardiology* 2007; 100 (3) Suppl I: S3 – S9

MARUYAMA C., IMAMURA K., TERAMOTO T.: Assessment of LDL particle size by triglyceride/HDL-cholesterol ratio in non-diabetic, healthy subjects without prominent hyperlipidemia. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2003; 10 (3): 186 - 191

MATHERS C.D., LONCAR D.: Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine* 2006; 3 (11): 2011 – 2030

MCCARTY M. F.: Isoflavones made simple – Genistein’s agonist activity for the beta-type estrogen receptor mediates their health benefits. *Medical Hypothesis* 2006; 66 (6): 1093 - 1114

MCNULTY H., JACOB R. F., MASON P.: Biologic Activity of Carotenoids Related to Distinct Membrane Physicochemical Interactions. *The American Journal of Cardiology* 2008; 101 (10): S20 – S29

MCQUIGG et al.: The Counterweight programme: Prevalence of CVD risk factors by body mass index and the impact of 10 % weight change. *Obesity Research & Clinical Practice* 2008; 2 (1): 15 – 27

MIETTINEN T. A., RAILO M., LEPANTALO M., GYLLING H.: Plant Sterols in Serum and in Atherosclerotic Plaques of Patients Undergoing Carotid Endarterectomy. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 45 (11): 1794 - 1801

MINK P. J., SCRAFFORD C. G., BARRAJ L. M., HARNACK L., HONG C.-P., NETTLETON J. A., JACOBS JR. D. R.: Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: A prospective study in postmenopausal women. *American Journal of Clinical Nutrition* 2007; 85 (3): 895 – 909

MOHAMMAD B. I., HADI N. R.: Effect of garlic on hemostasis in hyperlipidemia. 77<sup>th</sup> Congress of the European Atherosclerosis Society 2008; Poster Sessions PO41 Screening for CV risk – circulating markers; PO49-764

MOUSA A. S., MOUSA S. A.: Cellular effects of garlic supplements and antioxidant vitamins in lowering marginally high blood pressure in human: pilot study. *Nutrition Research* 2007; 27 (2): 119 – 123

MURUGAVEL P., PARI L.: Diallyl tetrasulfide protects cadmium-induced alterations in lipids and plasma lipoproteins in rats. *Nutrition Research* 2007; 27 (6): 356 - 361

MUTSCHLER E., SCHAIBLE H. G., VAUPEL P.: Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des Menschen. 6. Auflage. Wissenschaftliche Verlags-gesellschaft mbH, Stuttgart 2007

NULTSCH W.: Allgemeine Botanik, 11. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2001

OCK K. C., CHUNG S. J., CLAYCOMBE K. J., SONG W. O.: Serum C-reactive protein concentrations are inversely associated with dietary flavonoid intake in U.S. adults. *Journal of Nutrition* 2008; 138 (4): 753 – 760

PARK H. J., DELLA-FERA M. A., HAUSMAN D. B., RAYALAM S., AMBATI S., BAILE C. A.: Genistein inhibts differentiation of primary adipocytes. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2008; In Press, Corrected Proof, Available online 10 June 2008

PASCERI V., WILLERSON J. T., YEH E. T.: Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 179: 269 - 275

PASHKOW F. J., WATUMULL D. G., CAMPBELL C. L.: Astaxanthin: A Novel Potential Treatment for Oxidative Stress and Inflammation in Cardiovascular Disease. *The American Journal of Cardiology* 2008; 101 (10) Suppl 1: S58 – S68

PATEL S. B.: Plant Sterols and stanols: Their role in health and disease. *Journal of Clinical Lipidology* 2008; 2 (2): S11 – S19

PRASAD K.: Hypocholesterolemic and antiatherosclerotic effect of flax lignan complex isolated from flaxseed. *Atherosclerosis* 2005; 179: 269 - 275

PSCHYREMBEL: *Klinisches Wörterbuch*, 261. Auflage, Verlag de Gruyter 2007

QIAO X., MCCONNELL K. R., KHALIL R. A.: Sex steroids and vascular responses in hypertension and aging 2008; 5 Suppl 1: S46 – S64



RADHAKRISHNAN A., RAJARATNAM, GYLLING H., MIETTINEN T. A.: Independent association of serum squalene and noncholesterol sterols with coronary artery disease in postmenopausal women. *Journal of the American College of Cardiology* 2000; 35 (5): 1185 – 1191

RAMAA C. S., SHIRODE A. R., MUNDADA A. S., KADAM V. J.: Nutraceuticals – an emerging era in the treatment and prevention of cardiovascular diseases. *Curr Pharm Biotechnol* 2006; 7: 15 - 23

RAUM E., ROTHENBACHER D., ZIEGLER H., BRENNER H.: Heavy Physical Activity: Risk or Protective Factor for Cardiovascular Disease? A Life Course Perspective. *Annals of Epidemiology* 2007; 17 (6): 417 - 424

REED K. E., WARBURTON D. E. R., MACDONALD H. M., NAYLOR P. J., MCKAY H. A.: Action Schools! BC: A school-based physical activity intervention designed to decrease cardiovascular disease risk factors in children. *Preventive Medicine* 2008; Available online 10 March 2008

REGITZ-ZAGROSEK V., LEHMKUHL E.; MAHMOODZADEH S.: Gender Aspects of the Role of the Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Gender Medicine* 2007; 4: Suppl 2: S162 - S177

RIBAYA-MERCADO J. D., BLUMBERG J. B.: Lutein and Zeaxanthin and Their Potential Roles in Disease Prevention. *Journal of the American College of Nutrition* 2004; 23 (90006): 567S – 587S

RIOS D. R. A., RODRIGUES E. T., CARDOSO A. P. Z., MONTES M. B. A., FRANCESCHINI S. A., TOLOI M. R. T.: Effects of isoflavones on the coagulation and fibrinolytic system of postmenopausal women. *Nutrition* 2008; 24 (2): 120 – 126

SATARUG S., MOOR M. R.: Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1099 - 1103

SCHAUDER P., OLLENSCHLÄGER G.: *Ernährungsmedizin*. 3. Auflage. Verlag Urban & Fischer München-Jena, 2006

SCHOPFER P., BRENNICKE A.: *Pflanzenphysiologie*. 6. Auflage. Verlag Elsevier GmbH, München, 2006

SHEN Y., CHEN S., WANG C.: Contribution of Tomato Phenolics to Anti-oxidation and Down-regulation of Blood Lipids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2007; 55: 6475 – 6481

SILASTE M.-L., ALFTHAN G., ARO A., KESÄNIEMI A., HÖRKKÖ S.: Tomato juice decreases LDL cholesterol levels and increases LDL resistance to oxidation. *British Journal of Nutrition* 2007; 98 (6): 1251 – 1258

SIMONS LA, VON KONIGSMARK M, SIMONS J, CELERMAJER DS: Phytoestrogens do not influence lipoprotein levels or endothelial function in healthy, postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1297 - 301

SLOW R. C. M., LI F. Y. L., ROWLANDS D. J., DE WINTER P., MANN G. E.: Cardiovascular targets for estrogens and phytoestrogens: Transcriptional regulation of nitric oxide synthase and antioxidant defense genes. *Free Radical Biology and Medicine* 2007; 42 (7): 909 - 925

SMITH S. C. JR.: Multiple Risk Factors for Cardiovascular Disease and Diabetes Mellitus. *The American Journal of Medicine* 2007; 120 (3): Suppl 1: S3 – S11

STATISTIK AUSTRIA: *Todesursachenstatistik*, 2007

TAIZ L., ZEIGER E.: Plant Physiology. 4. Auflage. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2007

THOMPSON D. R., OBARZANEK E., FRANKO D. L., BARTON B. A., MORRISON J., BIRO F. M., DANIELS S. R., STRIEGEL-MOORE R. H.: Childhood Overweight and Cardiovascular Disease Risk Factors: The National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. The Journal of Pediatrics 2007; 150 (1): 18 – 25

TRIFILETTI A., GAUDIO A., LASCO A., ATTERITANO M., SCAMARDI R., PIZZOLO M. A., MORABITO N., FRISINA N.: Haemostatic effects of phytoestrogen genistein in postmenopausal women. Thrombosis Research 2008; In Press, Corrected Proof, Available online 14 April 2008

VANHARANTA M., VOUTILAINEN S., LAKKA T. A., VAN DER L.M., ADLERCREUTZ H., SALONEN J. T.: Risk of acute coronary events according to serum concentrations of enterolactone: a prospective population-based case-control study. Lancet 1999; 354: 2112 - 2115

VISIOLI F., HAGEN T. M.: Nutritional strategies for healthy cardiovascular aging: Focus on micronutrients. Pharmacological Research 2007; 55 (3): 199 - 206

WEYCKER D., NICHOLS G. A., O'KEEFFE-ROSETTI M., EDELSBERG J., KHAN Z. M., KAURA S., OSTER G.: Risk-Factor Clustering and Cardiovascular Disease Risk in Hypertensive Patients. American Journal of Hypertension 2007; 20 (6): 599 – 607

WHO: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>, Zugriff: 20.12.2008

WIKIPEDIA: <http://de.wikipedia.org/wiki/Phenol>, Zugriff: 10.07.2008

WIKIPEDIA: <http://de.wikipedia.org/wiki/Atazanavir>, Zugriff: 10.07.2008

WIKIPEDIA: <http://de.wikipedia.org/wiki/Phytins%C3%A4ure>, Zugriff:  
10.07.2008

WILLCOX B. J., CURB J. D., RODRIGUEZ B. L.: Antioxidants in Cardiovascular Health and Disease: Key Lessons from Epidemiologic Studies. The American Journal of Cardiology 2008; 101 (10): 75 - 86

XU W., ZHANG X., GAO Y., XIANG Y., GAO L., ZHENG W., SHU X.: Joint effect of cigarette smoking and alcohol consumption on mortality. Preventive Medicine 2007; 45 (4): 313 319

ZHAN S., HO S. C.: Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. The American Journal of Clinical Nutrition 2005; 81: 397 – 408

ZHANG X. H., LOWE D., GILES P., FELL S., CONNOCK M. J., MASLIN D. J.: Gender may affect the action of garlic oil on plasma cholesterol and glucose levels of normal subjects. J Nutr 2001; 131: 1471 - 1478

# LEBENS LAUF

---

## Persönliche Daten

Name: Eva Kristandl  
Geburtsdaten: 5. August 1965, Lilienfeld  
Staatsbürgerschaft: Österreich  
Familienstand: ledig, keine Kinder  
Adresse: Grinzinger Straße 19/2/1  
1190 Wien  
Telefon: 0676 – 392 38 60  
e-Mail: [e.kristandl@gmx.at](mailto:e.kristandl@gmx.at)

---

## Ausbildung

1971 – 1975 Volksschule, 1190 Wien  
1975 – 1979 Gymnasium, 1190 Wien  
1979 – 1984 HAK, 1080 Wien  
1984 Matura  
1984 – 1990 Studium der Medizin, nicht abgeschlossen  
seit 2003 Studium der Ernährungswissenschaften

---

## Berufliche Erfahrungen

1980 – 1990 div. Ferrialpraktika, Bürotätigkeiten  
1990 – 1999 Flugbegleiterin, Lufthansa  
2000 – 2001 Reisestelle, Fa. Kapsch  
seit 2002 Bürotätigkeiten, Fa. Assist  
April 2008 Praktikum, Qualitätssicherung, Fa. Kotanyi  
Sept./Okt. 2008 Praktikum, Endokrinologie, AKH

---

## Fortbildungen

2000 – 2001 Lohnverrechnung, WIFI NÖ  
2003 – 2004 Fitness- und Gesundheitstrainer, WIFI Wien  
seit 2006 Ernährung nach TCM, Shambhala Wien