

Endotheliale Dysfunktion

Von der erektilen Dysfunktion zum Myokardinfarkt

Sandra Karl

Ob Erektionsstörung oder Herzinfarkt: Entscheidend ist der Zustand des Gefäßendothels. Vorgestellt werden zentrale Pathomechanismen der endothelialen Dysfunktion und ihre Behandlungsmöglichkeiten mit Granatapfel, Tomate und Weintrauben.

Als innerste Wandschicht von Blut- und Lymphgefäßen erfüllt das Endothel vielseitige wichtige Funktionen im kardiovaskulären System. Der Alterungsprozess führt jedoch zu einer zunehmenden endothelialen Dysfunktion. Ursächlich ist dabei eine mitochondriale Dysfunktion in den Endothelzellen mit verstärkter Bildung freier Radikale, die Stickstoffmonoxid (NO) zu toxischem Peroxynitrit oxidieren und Schäden in den Mitochondrien und Zellen anrichten. Mit dem Mangel an NO geht ein zentraler Schutzfaktor des Endothels verloren. Aufgrund seiner Position steht das Endothel zudem unter einem starken Einfluss der Nährstoffflut nach einer Mahlzeit, die auf Dauer ebenso strukturelle Schäden im Endothel auslösen kann.

Die langfristige Folge einer endothelialen Dysfunktion ist die Arteriosklerose, die vor allem durch eine verstärkte Oxidation von LDL-Cholesterin und die erhöhten Scherkräfte bei Bluthochdruck vorangetrieben wird. Die Funktion des Endothels ist von besonderer Bedeutung für die Erektionsfähigkeit, weshalb Erektionsstörungen ein Warnsignal für ernsthafte Herz-Kreislauf-Erkrankungen sein können.

Granatapfel-Polyphenole schützen das Endothel über die antioxidative Stabilisierung von NO, den Schutz vor LDL-Oxidation und diverse andere Mechanismen und haben ihre Wirkung gegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen in zahlreichen klinischen Studien unter Beweis gestellt. Auch bestimmte Wirkstoffe aus der Tomate (Polyphenole und Adenin) sind hierbei klinisch wirksam, indem sie die Thrombozytenaggregation regulieren und somit die Durchblutung verbessern.

Ursachen der endothelialen Dysfunktion

Das Endothel bildet, als Teil der *Tunica intima*, die innerste Wandschicht von Lymph- und Blutgefäßen und besteht aus einer einschichtigen Lage von Endothelzellen. Das gesamte Endothel eines Erwachsenen hat eine Oberfläche von circa 350 Quadratmetern und wiegt etwa 110 g. Die Zellschicht erfüllt zentrale Funktionen im kardiovaskulären System, einschließlich der Regulation der Durchblutung, des Stoffaustausches mit dem Blut, der Hämostase und der Blutgerinnung, der Entzündungsantwort und der Angiogenese (1).

Die Endothelzellen sind an der Gefäßinnenwand der Nährstoffflut einer hyperkalorischen Ernährung in besonderem Maße ausgesetzt. Hypercholesterinämie, Hyperglykämie, Hypertriglyzeridämie und der Alterungsprozess induzieren eine mitochondriale Dysfunktion in den Endothelzellen, die mit einer vermehrten Produktion freier Radikale in den Mitochondrien und der Ansammlung von mitochondrialen Schäden einhergeht. Die chronische Überproduktion freier Radikale (ROS) in den Mitochondrien führt zur Dysfunktion der Endothelzellen, welche die Arteriosklerose fördert (2).

Eine endotheliale Dysfunktion kann durch verschiedene pathophysiologische Faktoren ausgelöst werden: oxidiertes LDL, Homocystein, AGEs (Advanced Glycation End Products), postprandiale Hyperglykämie, Zytokine, Triglyzeride, Methionin, bakterielle Stoffwechselpro-

dukte und hämodynamische Stressfaktoren (3, 4). Diese Faktoren fördern die mitochondriale Dysfunktion und somit die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies. Die freien Radikale schädigen die Zellmembran sowie Proteine, Lipide und DNA in den Endothelzellen und aktivieren proinflammatorische Prozesse. Diese führen zu einer veränderten Genexpression im Endothel, wodurch beispielsweise die Adhäsivität des Endothels zunimmt (4). Einige der vielfältigen negativen Auswirkungen von oxidativem Stress und dem daraus entstehenden nitrosativen Stress sind in Abb. 1 zusammengefasst.

Bereits zeitweise erhöhte Blutkonzentrationen von Glukose, Triglyzeriden, Fettsäuren und Insulin nach Mahlzeiten führen zu einer vorübergehenden endothelialen Dysfunktion und hemmen die endothelabhängige Vasodilatation. Eine Metaanalyse beschreibt den Einfluss der Ernährung auf die vaskuläre Funktion: Daten aus Interventionsstudien ergeben einen günstigen Effekt fettarmer Ernährungsweisen auf die vaskuläre Reaktivität, gesättigte Fettsäuren fielen dagegen besonders negativ auf. Zudem belegten 33 Studien, die den postprandialen Einfluss von Testmahlzeiten untersuchten, durchweg, dass fettreiche Mahlzeiten der Gefäßfunktion nach der Mahlzeit erheblich schaden (5). Insbesondere zeigen Humanstudien, dass auch Methionin, welches in tierischem Protein besonders reichlich enthalten ist und zu einem Anstieg des Homocysteinspiegels führt, eine endotheliale Dysfunktion induziert (3).

Hauptfaktor der endothelialen Dysfunktion ist der durch den oxidativen Verbrauch von NO (Stickstoffmonoxid) entstehende NO-Mangel (6). NO ist eines der wichtigsten Moleküle in der vaskulären Homöostase und verleiht dem Endothel eine „Antihafte Wirkung“, so dass dieses glatt und gesund bleibt. Bei erhöhtem oxidativem Stress reagiert der **Schutzstoff NO** jedoch mit Superoxid zum **Schadstoff Peroxynitrit**, das hochreaktiv ist und zahlreiche schädliche Reaktionen einget. Die NO-Bioverfügbarkeit kann neben dem beschleunigten Abbau über die vermehrte Oxidation auch durch eine verminderte NO-Produktion verringert sein (7).

Folgen der endothelialen Dysfunktion

Eine Dysfunktion des Endothels hat weitreichende Folgen. Sie geht mit einem Verlust oder einer schwerwiegenden Beeinträchtigung der homöostatischen Mechanismen des Endothels einher. Charakteristisch sind:

- eine veränderte Vasoreaktivität mit eingeschränkter endothelabhängiger Relaxation,
- eine erhöhte Durchlässigkeit der Gefäßwand für Plasmaproteine,
- ein Missverhältnis zwischen Hämostase und Fibrinolyse, weshalb sich Thrombozyten vermehrt an der Gefäßwand anheften. Auch Leukozyten setzen sich zunehmend dort fest, was einen thrombotischen Gefäßverschluss nach sich ziehen kann (4). So kann beispielsweise die Sauerstoffversorgung des Herzens oder Gehirns nicht mehr gewährleistet sein, was letztlich zu einem Herzinfarkt oder Schlaganfall führen kann.

Da im höheren Alter sowohl die NO-Produktion verringert ist als auch aufgrund von vermehrtem Aufkommen freier Radikale NO vermehrt oxidiert wird, nimmt die Pathogenese der endothelialen Dysfunktion mit dem Alter zu, was auch die Entstehung einer Mikro- und Makroangiopathie sowie einer Mikroalbuminurie fördert (8).

NO ist auch von besonderer Bedeutung für die **Erektionsfähigkeit**, da diese auf der Relaxation und Kontraktion der glatten Muskelzellen der Gefäßwände beruht, die durch NO gesteuert werden. Im erschlafften Zustand des Penis sind die Muskelfasern angespannt und halten das Blut zurück, so dass es nicht in den Penis

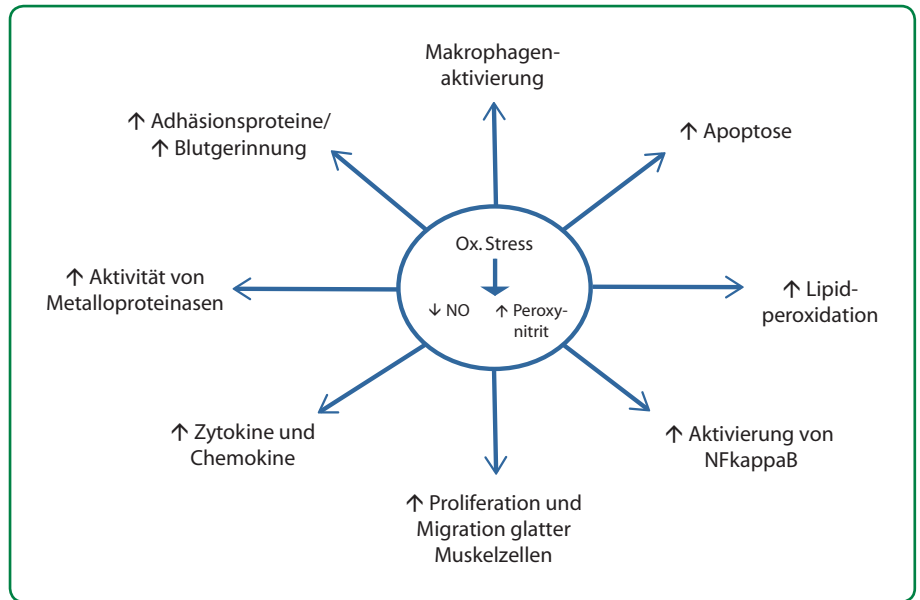


Abb. 1: Wirkungen von oxidativem und nitrosativem Stress auf die Gefäßwand

gelangt. Der Bluteinfluss und die folgende Erektion entstehen durch die Entspannung der Muskeln, welche durch NO ausgelöst wird. Ein NO-Mangel aufgrund einer endothelialen Dysfunktion führt demnach zu einer Durchblutungsstörung des Penis, der erektilen Dysfunktion.

Studien zeigen eine erhöhte Inzidenz der erektilen Dysfunktion unter Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

In beiden Fällen liegen eine endotheliale Dysfunktion und die gleichen Risikofaktoren, wie Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes, Depression, Adipositas und Rauchen, zugrunde. Da eine vaskuläre Störung des Penisendothels zu einer erektilen Dysfunktion führt, kann diese ein früher Indikator für eine systemische endotheliale Dysfunktion und folgende Herz-Kreislauf-Erkrankungen sein. Die erektile Dysfunktion als Marker für Herz-Kreislauf-Erkrankungen kann so dabei helfen, Personen mit erhöhtem Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis zu identifizieren (9).

Durch die freien Radikale wird im Endothel auch eine vaskuläre Läsion ausgelöst bzw. deren Progression beschleunigt (4), was die **Ablagerung von Cholesterin** fördert. Eine völlig intakte Gefäßwand lagert kein Cholesterin und keine Verkalkungen ein, da sich an ihrer glatten Oberfläche auf Dauer keine Ablagerungen halten können. Bei endothelialer Dysfunk-

tion können der hohe Druck in den Arterien (vor allem in Verwirbelungszonen), die Schmirgelpapier-ähnliche, aggressive Wirkung von Homocystein, Entzündungsprozesse und freie Radikale jedoch zu feinen Rissen und Verletzungen an der Gefäßinnenwand (Intima) führen und somit Ablagerungen ermöglichen. Die im Blut zirkulierenden Monozyten durchwandern das Endothel und lagern sich als Makrophagen in der *Tunica media* oxidierte Lipide und Cholesterinester ein. Hierbei verwandeln sie sich in sogenannte Schaumzellen (Plaques) (10). Plaquebildung, -progression und schließlich -instabilität präsentieren sich klinisch als stabile koronare Herzerkrankung oder akutes Koronarsyndrom. Eine rupturierte oder erodierte Plaque mit Thrombusbildung führt zur Ischämie und Nekrose der Herzmuskelzellen, begleitet von einer diffusen myokardialen und vaskulären Entzündung (11).

Moderne, invasive Behandlungsmethoden für kardiovaskuläre Erkrankungen werden häufig überschätzt, die kostengünstige und zudem nachhaltige Behandlungsalternative der Ernährungsumstellung dagegen kaum beachtet. Gefäßerkrankungen sind eine Systemkrankheit, die bei fehlender Ursachenbekämpfung nicht heilbar ist.

Pathogenetisch liegt der Arteriosklerose letztlich eine endotheliale Dysfunktion zugrunde.

Granatapfel

Granatapfel-Polyphenole schützen NO, Gefäße und Herz

Polyphenole aus Granatapfelsaft können zum einen durch antioxidative Mechanismen die biologische Wirksamkeit und Wirkdauer des **NO** stark erhöhen und zum anderen auch die NO-Synthese fördern (12–14). Dem Gefäß steht so mehr protektives NO zur Verfügung, wodurch einer endothelialen Dysfunktion entgegengewirkt wird. Indem NO zur Entspannung und Weitung der Blutgefäße beiträgt, schützt es vor einem Gefäßverschluss und fördert den Blutfluss (14).

Auf diese Weise führen Granatapfel-Polyphenole wahrscheinlich zu den positiven Effekten bei Erektionsstörungen (15, 16): Die vermehrte Bioverfügbarkeit von NO führt zu einer verbesserten Funktion und vermehrten Entspannung der glatten Muskelzellen und fördert so die Durchblutung des Penis.

Neben seiner vasodilatatorischen Funktion wirkt NO auch antiinflammatorisch, neutralisiert freie Radikale und verhindert die Oxidation von LDL-Cholesterin. Es verhindert die Aggregation von Thrombozyten und Blutzellen am Endothel und wirkt so dem arteriosklerotischen Gewebeumbau im Endothel entgegen. Granatapfel-Polyphenole fördern diese positiven Wirkungen von NO, zudem wirken sie der unspezifischen Reaktionsfreudigkeit von NO und der Bildung des schädlichen Peroxynitrits stabilisierend entgegen. Fermentierte Granatapfelsaft-Polyphenole hemmen in Endothelzellen außerdem die Aktivierung der Entzündungsfaktoren NF-kappaB und TNF-alpha (17).

Granatapfel-Polyphenole reduzieren oxidativen Stress, der mitverantwortlich für den Alterungsprozess ist und an der Entstehung einer Reihe von Krankheiten beteiligt ist. Granatapfelsaft übertraf dabei *in vitro* die bisher potentesten Antioxidanzien wie Rotwein, Blaubeersaft, Açaisaft und Cranberrysaft (18). Andere Untersuchungen ergaben eine 3- bis 4-fache antioxidative Kapazität im Vergleich mit Rotwein oder Grüntee (19). Die Granatapfel-Polyphenole können oxidativen Stress nicht nur direkt reduzieren, sondern stimulieren insbesondere auch die körpereigenen antioxidativen Schutzsysteme (20, 21).

Freie Radikale führen unter anderem zur Bildung von oxidiertem **LDL-Cholesterin**, welches ein zentraler Faktor im Fortschreiten der Arteriosklerose ist. Oxidiertes LDL-Cholesterin wirkt hochgradig proentzündlich und fördert dadurch Gefäßschäden. Es reduziert außerdem die Aktivität der endothelialen NO-Synthase (eNOS) und fördert so die endotheliale Dysfunktion. Endothelzellen, die mit Granatapfelsaft vorbehandelt waren, konnten trotz Exposition gegenüber oxidiertem LDL ihre normalen eNOS-Spiegel halten (22).

Zusätzlich unterstützt Granatapfelsaft das **HDL-Cholesterin**. HDL (High Density Lipoprotein) wird häufig als „gutes“ Cholesterin bezeichnet, doch nicht jedes HDL ist gut. Das HDL-Cholesterin benötigt für seine präventiven Wirkungen nicht nur funktionstüchtiges Apolipoprotein A1 (ApoA1), sondern auch das Enzym Paraoxonase-1 (PON-1). Nur HDL-Cholesterin-Partikel mit aktiven Paraoxonasen können das Gewebe vor der fatalen LDL-Oxidation schützen. Granatapfel-Polyphenole aktivieren das gefäßschützende PON-1-Enzym (23–28).

Im Jahr 2004 publizierte Michael Aviram eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit 19 Patienten mit fortgeschrittener Arteriosklerose. Nach einjährigem Genuss von täglich 50 ml Granatapfelsaft-Konzentrat (ca. 600 mg Polyphenole) war die Aktivität der PON-1 um 83 % gesteigert. Die Dicke von Intima und Media der Halsschlagader verminderte sich bei den Teilnehmern um 35 %. Durch die Abnahme der arteriosklerotischen Ablagerungen verbesserte sich die Durchblutung der Karotis signifikant. Dagegen nahm in der unbehandelten Kontrollgruppe die Dicke der Gefäßwand um 10 % zu. Bereits nach sechs Monaten Granatapfelsaft-Konsum war die Oxidation des LDL-Cholesterins im Blut um 90 % gesunken. Weiterhin wurde die Thrombozytenaggregation vermindert, was der Blutgerinnsel-Bildung entgegenwirkt (20, 21). Innerhalb eines Jahres sank außerdem der systolische Blutdruck im Durchschnitt um 12 % (21 mmHg). Diese Wirkung beruhte auf einer Senkung der Aktivität des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) um 36 %. Die günstigen Blutdruck-Effekte zeigten sich auch in anderen Studien (29, 21).

Sowohl bei gesunden Probanden (26) als auch bei Diabetikern (30) konnte

durch Granatapfel-Polyphenole eine Senkung der Cholesterinwerte erzielt werden, ohne den Blutzucker zu beeinflussen. **Diabetiker** profitieren auf vielfältige Weise von den Wirkungen des Granatapfels: So verbessern Granatapfel-Polyphenole die **Insulin-Empfindlichkeit** der Zellen, indem sie den Abbau des Hormons Resistin fördern (31).

Bei einer fortgeschrittenen Diabetes-Erkrankung kann der Granatapfel vor Folgeschäden schützen. In einer israelischen Studie senkte er bei Dialyse-Patienten das Risiko für Infektionen und Herzkreislauf-Erkrankungen ebenso wie die Anzahl der Krankenhaus-Einweisungen. Während die Wahrscheinlichkeit, einmal ins Krankenhaus zu müssen, um 40 % sank, war die einer zweiten Aufnahme sogar um 80 % reduziert. Insgesamt konnte durch den Verzehr von Granatapfelsaft in Abhängigkeit von der Einnahmedauer eine signifikante Reduktion des Leukozyten-Primings, der Protein- und Lipidoxidation und von Entzündungsmarkern festgestellt werden (32). Aufgrund des hohen Kaliumgehalts von Granatäpfeln sollten Dialyse-Patienten die Einnahme mit ihrem Arzt abstimmen und den Saft am besten direkt vor der Dialyse einnehmen oder die kaliumärmeren Saftextrakte wählen.

Besonders bei **Fettstoffwechselstörungen** und gesteigertem oxidativem Stress helfen die Granatapfel-Polyphenole, Gefäßerkrankungen entgegenzuwirken. In einer 18-monatigen Doppelblindstudie mit 291 Patienten konnte das Fortschreiten der Gefäßwandverdickung in der Halsschlagader bei Patienten mit erhöhten Triglyzerid- und Cholesterinwerten im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich verringert werden (33).

Eine im renommierten *American Journal of Cardiology* veröffentlichte Doppelblindstudie zeigte, dass drei Monate lang täglich 240 ml Granatapfelsaft (aus Konzentrat, ca. 600 mg Polyphenole) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit die Durchblutung des Herzmuskels signifikant verbesserte und die Häufigkeit von Angina-pectoris-Anfällen halbierte (34).

Eine Studie an jungen Erwachsenen mit metabolischem Syndrom ergab schon vier Stunden nach dem Konsum von Granatapfelsaft verbesserte Entzündungsmarker im Blut. Nach einem Monat mit täglichem Verzehr von Granatapfelsaft hatte sich der positive Trend fortgesetzt.

Auch die Gefäßfunktion sowie die Regulation des Blutflusses verbesserten sich deutlich (35, 36).

In der Prävention des akuten Koronarsyndroms und nach einem Myokardinfarkt könnte die **antiinflammatorische Wirkung** des Granatapfels eine wichtige Rolle spielen (17). Auch in Zusammenhang mit Kammerflimmern, das häufig in der Reperusionsphase nach Myokardhypoxie auftritt und die häufigste Todesursache nach dem Myokardinfarkt ist, könnten Granatapfelsaft-Polyphenole protektiv wirken.

Qualitätsunterschiede und Bioverfügbarkeit von Granatapfel-Produkten

Die verschiedenen Granatapfel-Produkte auf dem Markt unterscheiden sich aufgrund der Früchte und Herstellungsverfahren stark in Gehalt und Zusammensetzung der wirksamen Polyphenole (37). In **Granatapfelextrakten** liegen die Polyphenole beispielsweise aufgrund von Hitzetrocknung häufig in hochpolymerisierter, oxidiert Form mit zweifelhafter Bioverfügbarkeit und unvollständigem Polyphenolspektrum vor, da die Extrakte häufig aus den Resten der Saffherstellung gewonnen werden und nicht aus der ganzen, frischen Frucht. Vorzuziehen sind schonende Trocknungsverfahren wie die **Gefriertrocknung**.

Voraussetzung für eine Wirkung ist auch eine ausreichende **Polyphenolkonzentration**. Als wirksame Dosis haben sich in den bisherigen klinischen Studien 600 mg Granatapfel-Polyphenole erwiesen. Allerdings ist die Wirksamkeit der Granatapfel-Polyphenole individuell unterschiedlich, da vor der Aufnahme zunächst durch die Darmflora Zuckerreste von den Polyphenolen abgespalten werden müssen. Durch eine Lebendfermentation kann die **Bioverfügbarkeit** der Polyphenole verbessert werden, da hierbei speziell ausgewählte probiotische Bakterien und Hefen die Granatapfelsaft-Polyphenole freisetzen. Sie bewirken die Depolymerisierung, Deglykosylierung und die enzymatische Umwandlung der schwer resorbierbaren Granatapfel-Polyphenole in besser bioverfügbare und bioaktive Substanzen. Generell ist die Vorfermentation von Lebensmitteln umso wichtiger, je schwächer das Verdauungssystem, die enzymatische Ausstattung

Zusammenfassung der antiarteriosklerotischen Mechanismen der Granatapfel-Polyphenole (siehe auch Abb. 2)

- Verbesserung der NO-Aktivität durch Synthesesteigerung und antioxidative Stabilisierung
- Neutralisierung freier Radikale durch direkte und indirekte antioxidative Wirkung
- Reduktion des Gesamt- und LDL-Cholesterins
- Reduktion der Oxidation von LDL-Cholesterin
- Steigerung der Paraoxonase-1-Aktivität von HDL-Cholesterin
- Blutdrucksenkung durch ACE-Hemmung
- Reduktion der Thrombozyten-Aggregation
- Hemmung von NF-kappaB und TNF-alpha in Endothelzellen

und das Darmmikrobiom sind. Denn letztlich zählt nicht, was man isst, sondern was auch tatsächlich aus dem Darm ins Blut aufgenommen werden kann. Dass Granatapfel-Polyphenole in ihrer fermentierten Form am wirkungsvollsten sind, konnte in einer Reihe von Studien gezeigt werden.

Tomaten

Besondere Tomaten-Wirkstoffe fördern die Durchblutung durch Hemmung der Thrombozytenaggregation.

Einen bedeutsamen Einfluss auf die Durchblutung hat die Thrombozytenaggregation. Denn Thrombozyten sind nicht nur wichtig für die physiologische Blutgerinnung, sondern auch beteiligt an der pathogenen arteriellen Thrombosebildung im Frühstadium arteriosklerotischer Veränderungen der Gefäßwände (*response-to-injury*-Hypothese). Die Aktivierung der Thrombozytenaggregation wird durch Verletzungen oder Kollagenplaques an den Gefäßwänden ausgelöst. Dabei kommt es im Thrombozyten zur Bildung von ADP und Thromboxan, welche bewirken, dass der Thrombozyt Pseudopodien („Haftfüßchen“) ausstülpt, die die Zelloberfläche aufrauen und vergrö-

ßern. Zudem erhöht sich die Aktivität von Fibrinogen-Rezeptoren, woraufhin der Thrombozyt mehr Fibrinogen bindet. Auf diese Weise entsteht eine vielfache Quervernetzung mit anderen Thrombozyten. In einer positiven Rückkopplung wird die Produktion von ADP und Thromboxan weiter erhöht.

Die Wirkstoffe eines Tomatenextraktes hemmen reversibel über eine Vielzahl von Wegen die Aktivierung des Fibrinogen-Rezeptors und somit die Quervernetzung der Thrombozyten. Auch das Ausbilden von „Stacheln“ (Pseudopodien) an der Oberfläche der Thrombozyten wird gehemmt, so dass diese glatt und geschmeidig bleibt. Acht randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Humanstudien belegen die Wirkung des Tomatenextraktes: Innerhalb von 90 Minuten begann bei 97 % der Probanden eine deutliche Reduktion der Thrombozytenaggregation.

In einer bislang unveröffentlichten randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie von O’Kennedy und Mitarbeitern zeigte eine Einzeldosis von 3 g Tomatenextrakt in Bezug auf die Thrombozytenfunktion eine ähnliche Wirkung wie eine Einzeldosis von 75 mg Acetylsalicylsäure und erreichte etwa ein Drittel der Wirkung von Acetylsalicylsäure bei Langzeiteinnahme. Die Wirkung hält bei einmaliger Aufnahme bis zu 18 Stunden und bei Dauereinnahme einen ganzen Tag an. Nebenwirkungen, allergische Reaktionen oder Unverträglichkeiten mit anderen Medikamenten wurden nicht beobachtet. Tomatenextrakt stellt damit u. a. für Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure haben, eine pflanzliche Behandlungsalternative dar. Die mehr als 30 verschiedenen wirksamen Substanzen des Tomatenextraktes setzen sich u. a. zusammen aus Polyphenolen (Flavonoide wie Rutin und Quercetin, Chlorogensäure) und Nukleotiden.

Dieser polyphenolreiche Tomatenextrakt ist zum Beispiel enthalten in Thromboflow oder in Dr. Jacob’s Granatapfel-Elixier mediterran (zusammen mit lebendfermentierten Granatapfel-Polyphenolen und Extrakt aus roten Weintrauben).

Rote Weintrauben

Die Polyphenole aus roten Weintrauben tragen auf vielfältige Weise zur Gefäß-

gesundheit bei und werden für das französische Paradoxon verantwortlich gemacht, nach dem Franzosen trotz ihrer ungesunden Ernährungs- und Lebensweise (Rauchen, fettreiche Ernährung, Alkohol) im Vergleich zu anderen Industrieländern relativ selten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen betroffen sind. Zudem tragen die Phenole auf vielfältige Weise zur Gefäßgesundheit bei. Interessant und wenig bekannt ist, dass sie helfen, die gestörte Natrium-Kalium-Pumpenaktivität bei Hypertonie zu normalisieren (38, 39). Die Dysfunktion der Natrium-Kalium-Pumpe beruht vor allem auf einem NO-Mangel und wird durch eine Normalisierung der NO-Synthese behoben. Auch hier scheint die Normalisierung der NO-Synthese im Endothel eine zentrale Rolle zu spielen. Von NO-Boostern dagegen ist abzuraten, da ein Boosten von NO auch zu nitrosativem Stress führen kann. Balance ist das Geheimnis eines gesunden Herz-Kreislauf-System.

Fazit

Polyphenole aus Granatäpfeln, Tomaten und Weintrauben sind eine kostengünstige, wissenschaftlich belegte Möglichkeit der begleitenden Ernährungstherapie von Arteriosklerose und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Insbesondere können sie den oxidativen und entzündungsbedingten Folgeschäden, beispielsweise einer erektilen Dysfunktion, vorbeugen oder entgegenwirken.

Literatur

- (1) Pries AR, Kuebler WM (2006): Normal endothelium. *Handb Exp Pharmacol*; (176 Pt 1): 1-40.
- (2) Madamanchi NR, Runge MS (2007): Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. *Circ Res*; 100(4): 460-473.
- (3) McDowell IF, Lang D (2000): Homocysteine and endothelial dysfunction: a link with cardiovascular disease. *J Nutr*; 130(2S Suppl): 369S-372S.
- (4) Rösen P (2002): Endotheliale Dysfunktion: Ein Synonym für funktionelle Arteriosklerose. *J Kardiol*; 9(12): 556-562.
- (5) Vafeiadou K, Weech M, Sharma V, Yaqoob P, Todd S, Williams CM, Jackson KG, Lovegrove JA (2012): A review of the evidence for the effects of total dietary fat, saturated, monounsaturated and n-6 polyunsaturated fatty acids on vascular function, endothelial progenitor cells and microparticles. *Br J Nutr*; 107(3): 303-324.
- (6) Van der Loo B, Labugger R, Skepper JN, Bachschmid M, Kilo J, Powell JM, Palacios-

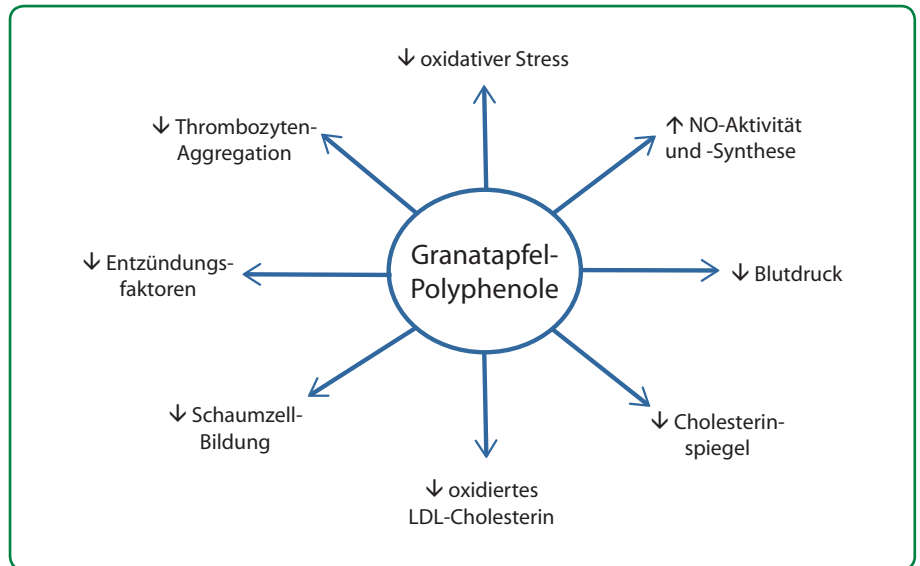


Abb. 2: Wirkmechanismen der Granatapfel-Polyphenole gegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen

- Callender M, Erusalimsky JD, Quaschnig T, Malinski T, Gygi D, Ullrich V, Lüscher TF (2000): Enhanced peroxynitrite formation is associated with vascular aging. *J Exp Med*; 192(12): 1731-1744.
- (7) Lauer T, Preik M, Rassaf T, Strauer BE, Deussen A, Feelisch M, Kelm M (2001): Plasma nitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 98(22): 12814-12819.
- (8) Jagasia D, Whiting JM, Concato J, Pfau S, McNulty PH (2001): Effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus on myocardial insulin responsiveness in patients with ischemic heart disease. *Circulation*; 103(13): 1734-1739.
- (9) Shin D, Pregoner G Jr, Gardin JM (2011): Erectile dysfunction: a disease marker for cardiovascular disease. *Cardiol Rev*; 19(1): 5-11.
- (10) Ross R (1999): Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med*; 340(2): 115-126.
- (11) Trepels T, Zeiher AM, Fichtlscherer S (2004): Acute coronary syndrome and inflammation. Biomarkers for diagnostics and risk stratification. *Herz*; 29(8): 769-776.
- (12) De Nigris F, Williams-Ignarro S, Lerman LO, Crimi E, Botti C, Mansueto G, D'Armiento FP, De Rosa G, Sica V, Ignarro LJ, Napoli C (2005): Beneficial effects of pomegranate juice on oxidation-sensitive genes and endothelial nitric oxide synthase activity at sites of perturbed shear stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 102(13): 4896-4901.
- (13) De Nigris F, Williams-Ignarro S, Sica V, Lerman LO, D'Armiento FP, Byrns RE, Casamassimi A, Carpentiero D, Schiano C, Sumi D, Fiorito C, Ignarro LJ, Napoli C (2007): Effects of a pomegranate fruit extract rich in punicalagin on oxidation-sensitive genes and eNOS activity at sites of perturbed shear stress and atherogenesis. *Cardiovasc Res*; 73(2): 414-423.
- (14) Ignarro LJ, Byrns RE, Sumi D, de Nigris F, Napoli C (2006): Pomegranate juice protects nitric oxide against oxidative destruction and enhances the biological actions of nitric oxide. *Nitric Oxide*; 15(2): 93-102.
- (15) Azadzi KM, Schulman RN, Aviram M, Siroky MB (2005): Oxidative stress in arteriogenic erectile dysfunction: prophylactic role of antioxidants. *J Urol*; 174(1): 386-393.
- (16) Forest CP, Padma-Nathan H, Liker HR (2007): Efficacy and safety of pomegranate juice on improvement of erectile dysfunction in male patients with mild to moderate erectile dysfunction: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Int J Impot Res*; 19(6): 564-567.
- (17) Schubert SY, Neeman I, Resnick N (2002): A novel mechanism for the inhibition of NF-kappaB activation in vascular endothelial cells by natural antioxidants. *FASEB J*; 16(14): 1931-1933.
- (18) Seeram NP, Aviram M, Zhang Y, Henning SM, Feng L, Dreher M, Heber D (2008): Comparison of antioxidant potency of commonly consumed polyphenol-rich beverages in the United States. *J Agric Food Chem*; 56(4): 1415-1422.
- (19) Gil MI, Tomás-Barberán FA, Hess-Pierce B, Holcroft DM, Kader AA (2000): Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. *J Agric Food Chem*; 48(10): 4581-4589.
- (20) Aviram M, Dornfeld L, Rosenblat M, Volkova N, Kaplan M, Coleman R, Hayek T, Presser D, Fuhrman B (2000): Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Clin Nutr*; 71(5): 1062-1076.
- (21) Aviram M, Rosenblat M, Gaitini D, Nitecki S, Hoffman A, Dornfeld L, Volkova N, Presser D, Attias J, Liker H, Hayek T (2004): Pomegranate juice consumption for 3 years

- by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation. *Clin Nutr*; 23(3): 423-433.
- (22) De Nigris F, Williams-Ignarro S, Botti C, Sica V, Ignarro LJ, Napoli C (2006): Pomegranate juice reduces oxidized low-density lipoprotein down-regulation of endothelial nitric oxide synthase in human coronary endothelial cells. *Nitric Oxide*; 15(3): 259-263.
- (23) Fuhrman B, Volkova N, Aviram M (2010): Pomegranate juice polyphenols increase recombinant paraoxonase-1 binding to high-density lipoprotein: studies in vitro and in diabetic patients. *Nutrition*; 26(4): 359-366.
- (24) Gugliucci A (2010): Beyond the antioxidant properties: pomegranate juice polyphenols increase hepatocyte paraoxonase-1 secretion. *Atherosclerosis*; 208(1): 28-29.
- (25) Khateeb J, Gantman A, Kreitenberg AJ, Aviram M, Fuhrman B (2010): Paraoxonase-1 (PON1) expression in hepatocytes is up-regulated by pomegranate polyphenols: a role for PPAR-gamma pathway. *Atherosclerosis*; 208(1): 119-125.
- (26) Rosenblat M, Volkova N, Attias J, Mahamid R, Aviram M (2010a): Consumption of polyphenolic-rich beverages (mostly pomegranate and black currant juices) by healthy subjects for a short term increased serum antioxidant status, and the serum's ability to attenuate macrophage cholesterol accumulation. *Food Funct*; 1(1): 99-109.
- (27) Rosenblat M, Volkova N, Aviram M (2010b): Pomegranate juice (PJ) consumption antioxidative properties on mouse macrophages, but not PJ beneficial effects on macrophage cholesterol and triglyceride metabolism, are mediated via PJ-induced stimulation of macrophage PON2. *Atherosclerosis*; 212(1): 86-92.
- (28) Shiner M, Fuhrman B, Aviram M (2007): Macrophage paraoxonase-2 (PON2) expression is up-regulated by pomegranate juice phenolic antioxidants via PPAR-gamma and AP-1 pathway activation. *Atherosclerosis*; 195(2): 313-321.
- (29) Mohan M, Waghulde H, Kasture S (2010): Effect of pomegranate juice on Angiotensin II-induced hypertension in diabetic Wistar rats. *Phytother Res*; 24 Suppl 2: S196-S203.
- (30) Esmailzadeh A, Tahbaz F, Gaieni I, Alavi-Majd H, Azadbakht L (2003): Cholesterol-lowering effect of concentrated pomegranate juice consumption in type II diabetic patients with hyperlipidemia. *Int J Vitam Nutr Res*; 76(3): 147-151.
- (31) Makino-Wakagi Y, Yoshimura Y, Uzawa Y, Zaima N, Moriyama T, Kawamura Y (2012): Ellagic acid in pomegranate suppresses resistin secretion by a novel regulatory mechanism involving the degradation of intracellular resistin protein in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*; 417(2): 880-885.
- (32) Shema-Didi L, Sela S, Ore L, Shapiro G, Geron R, Moshe G, Kristal B (2012): One year of pomegranate juice intake decreases oxidative stress, inflammation, and incidence of infections in hemodialysis patients: a randomized placebo-controlled trial. *Free Radic Biol Med*; 53(2): 297-304.
- (33) Davidson MH, Maki KC, Dicklin MR, Feinstein SB, Witchger M, Bell Mcguire DK, Provost JC, Liker H, Aviram M (2009): Effects of consumption of pomegranate juice on carotid intima-media thickness in men and women at moderate risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol*; 104: 936-942.
- (34) Sumner MD, Elliott-Eller M, Weidner G, Daubenmier JJ, Chew MH, Marlin R, Raisin CJ, Ornish D (2005): Effects of pomegranate juice consumption on myocardial perfusion in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol*; 96(6): 810-814.
- (35) Hashemi M, Kelishadi R, Hashemipour M, Zakerameli A, Khavarian N, Ghatrehsamani S, Poursafa P (2010): Acute and long-term effects of grape and pomegranate juice consumption on vascular reactivity in paediatric metabolic syndrome. *Cardiol Young*; 20(1): 73-77.
- (36) Kelishadi R, Gidding SS, Hashemi M, Hashemipour M, Zakerameli A, Poursafa P (2011): Acute and long-term effects of grape and pomegranate juice consumption on endothelial dysfunction in pediatric metabolic syndrome. *J Res Med Sci*; 16(3): 245-253.
- (37) Fischer-Zorn M, Ara V (2007): Granatapfelsaft – Chemische Zusammensetzung und mögliche Verfälschungen. *Flüssiges Obst*; 08: 386-393.
- (38) Javorková V, Pechánová O, Andriantsitohaina R, Vrbjar N (2003): Effect of polyphenolic compounds on the renal Na(+),K(+)-ATPase during the restoration of normotension after experimentally induced hypertension in rats. *Exp Physiol*; 88(4): 475-482.
- (39) Javorková V, Pechánová O, Andriantsitohaina R, Vrbjar N (2004): Effect of polyphenolic compounds on the renal Na(+),K(+)-ATPase during development and persistence of hypertension in rats. *Exp Physiol*; 89(1): 73-81.

Anschrift der Verfasserin

Sandra Karl
 Ökotrophologin
 E-Mail: sandra_karl@web.de