Diätetische und phytotherapeutische Kardioprotektion im Tierversuch

Konsequenzen für gesunde Ernährung und klinische Anwendung

Fischöl - Leinöl -
Knoblauch - Bärlauch - Weißdorn - Traubenkernextrakt

Ruthard Jacob und Samar Al Makdessi

Teil II
Knoblauch - Bärlauch - Weißdorn - Traubenkernextrakt

Prof. em. Dr. med. Ruthard Jacob
Dr. rer. nat. Samar Al Makdessi
Physiologisches Institut der Universität Tübingen
Gmelinstraße 5, 72076 Tübingen

Selbstverlag
2007

Diätetische und phytotherapeutische Kardioprotektion im Tierversuch

Konsequenzen für gesunde Ernährung und klinische Anwendung

Teil II
Knoblauch - Bärlauch - Weißdorn - Traubenextrakt

Inhalt

Vorwort 4

Abkürzungen 6

Kardioprotektive Effekte von Knoblauch und Bärlauch 7

Inhaltstoffe und Applikationsformen 7

Auswirkungen eines Konsums von Allium sativum und Allium ursinum auf die Plasmalipide 9

Einfluss von Knoblauch und Bärlauch auf das Fettsäurespektrum der myokardialen Membranen 12

Einfluss von Knoblauch auf die Viskosität des Blutes 13

Einfluss von Knoblauch auf Blutdruck, Morphologie und Funktion des Herzens sowie die Lebensdauer bei hypertonen Ratten 14

Mechanismen der Blutdrucksenkung 27

Knoblaucheffekte auf Arrhythmieneigung und Größe der ischämischen Zone bei experimentellem Herzinfarkt 31

Vasal vermittelte, zytoprotektive und antiarrhythmische Wirkungsmechanismen der Kardioprotektion 34

Antihypertensive und antiarrhythmische Effekte von Bärlauch 37

Versuche zu den Radikalfängereigenschaften von Knoblauch und Bärlauch 40

Wirkungen von Alliumpräparaten auf sonstige Organsysteme 44

Vorwort

Kardioprotektive Substanzen sind Agenzien, die den nachteiligen Konsequenzen beeinträchtigter Herzenergetik vorbeugen, d.h. der Entwicklung von Gewebstod und deletären Rhythmusstörungen entgegenwirken. Die Protektion kann auf anti-ischämischen Wirkungen beruhen durch Korrektur eines Ungleichgewichtes zwischen Blutzufuhr und myokardialem Blutbedarf oder auf zytoprotektiven Effekten, die die zelluläre Integrität bewahren. In weiterem Sinn trifft der Begriff auch für die Prävention arteriosklerotischer Gefäßveränderungen und die energetische Entlastung des Herzens durch Senkung eines überhöhten Blutdrucks zu.

Band I dieser Dokumentation (2006) enthält die gekürzte Darstellung der Publikationen, Dissertationen und Diplomarbeiten aus dem Physiologischen Institut II der Universität Tübingen über kardioprotektive Effekte von Öldiäten mit hohem Gehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Im vorliegenden Band II wird über die Ergebnisse unserer Untersuchungen zur protektiven Wirkung von Knoblauch (Allium sativum), Bärlauch (Allium ursinum) und Weißdorn (Crataegus oxyacantha) sowie von Extrakten aus Traubenkernen (Vitis vinifera) berichtet. Die entsprechenden Pflanzen kann man - abgesehen vom Weißdorn - einerseits als Nahrungsmittel, andererseits als Phytotherapeutika betrachten.

Die wirksamen Agenzien, u.a. organische Schwefelverbindungen und Polyphenole, gehören nicht zu den Vitaminen und werden als „sekundäre Pflanzenstoffe" bezeichnet. „Sekundär" bedeutet jedoch nicht, dass die Wirkungen dieser Substanzen zu vernachlässigen sind. Aufgrund zahlreicher günstiger Effekte, die z.T. richtungsmäßig dem Wirkungsprofil der mehrfach ungesättigten Fettsäuren vom ω-3-Typ entsprechen, sind sie unter dem Gesichtspunkt von Krankheitsprophylaxe und Therapie von medizinischem Interesse.

Die bereits im Band I erwähnten günstigen Auswirkungen einer Kombination von diätetischen ω-3-Fettsäuren und Nahrungsmitteln bzw. Phytopharmaka mit antioxidativer Wirkung werden detaillierter dargelegt mit der Empfehlung, die

Polyphenole 44

Vorkommen und Klassifizierung 44

Kardioprotektive Effekte von Weißdorn (Crataegus) 46

Inhaltsstoffe und Applikationsformen 47

Zytoprotektive und antiarrhythmische Effekte von Weißdorn bei Ischämie und Reperfusion 47

Mechanismen der kardioprotektiven Wirkung von Crataegus-präparaten. 52

Beeinflussung der myokardialen Kontraktilität 56

Klinische Anwendung 58

Kardioprotektive Effekte von Traubenkern-extrakt (Vitis vinifera) und Rotwein 60

Beeinflussung der Arrhythmie-Inzidenz und der Laktat-dehydrogenase-Freisetzung nach globaler Ischämie des Ratten-herzens durch Vorbehandlung mit Traubenkernextrakt 61

Wirkungsmechanismen der Kardioprotektion durch Traubenpolyphenole 63

Weißwein oder Rotwein? 64

Polyphenole aus anderen pflanzlichen Quellen 66

Sonstige Angriffspunkte der Polyphenole 67

Gesundheitliche Bedeutung der sekundären Pflanzenstoffe 68

Tabellen 69

Abbildungen 81

Literatur 137

Vorteile dieser Kombination auch für die Kardioprotektion im engeren Sinne, für antiarrhythmische Behandlung und Schutz vor plötzlichem Herztod, zu überprüfen. Obwohl einige Fragen aufgrund unserer Studien nur unzureichend beantwortet werden können, sind die Befunde - unter Berücksichtigung des internationalen Schrifttums - als Ausgangspunkt für eine Erörterung der Wirkungsweise und der Anwendungsmöglichkeiten geeignet. In Anbetracht der umfangreichen Literatur können die ausgewählten Zitate nur exemplarischer Natur sein.

Unser Dank für Beratung und fruchtbare wissenschaftliche Zusammenarbeit gilt den ungarischen Kollegen Prof. Dr. B. Török und Prof. Dr. J. Belágy, Universität Pécs, und Dr. H. Strobach, Pharmakologisches Institut der Universität Düsseldorf. Frau A. Weible und Herrn S. Sweidan danken wir für wertvolle technische Hilfe.

Wir würden es begrüßen, wenn diese Schrift dazu beitragen könnte, das Interesse der klinischen Medizin an diätetischen und phytotherapeutischen Maßnahmen zu fördern.

Prof. em. Dr. Ruthard Jacob

Dr. Samar Al Makdessi

Abkürzungen

AA	Arachidonsäure
ACE	Angiotensin- Converting Enzyme
ASA	Acetylsalicylsäure
CK	Kreatinkinase
COX	Zyklooxygenase
GSH	Reduziertes Glutathion
ESR	Elektronen-Spin-Resonanz-Spektroskopie
FL	Kammerflattern
HDL	High density lipoprotein
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LDL	Low density lipoprotein
MDA	Malondialdehyd
OPC	Oligomere Procyanidine
PGI_2	Prostazyklin
PUFA	Mehrfach ungesättigte Fettsäure
SHR	Spontan-hypertensive Ratten (Okamoto - Aoki)
SHRsp	Spontan-hypertensive Ratten, Typ stroke prone
SOD	Superoxid-Dismutase
TxA_2	Thromboxan A_2
t-BHP	tert.-Butylhydroperoxid
VLDL	Very low density lipoprotein
VF	Kammerflimmern
VT	ventrikuläre Tachykardie

Kardioprotektive Effekte von Knoblauch und Bärlauch

Inhaltsstoffe und Applikationsformen

Die gesundheitsfördernden Wirkungen von Knoblauch - ein ursprünglich aus Zentralasien stammendes Liliengewächs - wurden schon seit der Antike geschätzt, obwohl die heute besonders beachteten lipidsenkenden, antiarteriosklerotischen, antioxidativen und antiarrhythmischen Effekte sowie die Wirkungen auf Blutdruck, Blutzucker, Plasmaviskosität, Thrombozytenaggregation und Fibrinolyse noch nicht bekannt waren. Immerhin wurden Herzleiden schon im altägyptischen Codex Ebers und in der ayurvedischen Medizin als Indikation für Knoblauch benannt, d.h. vor drei- bis viertausend Jahren. In vielen Ländern wurde Knoblauch u.a. gegen fieberhafte Erkrankungen, Wurmkrankheiten und „Wassersucht" angewandt und diente als „magen- und blutreinigendes Mittel" (Lit. s. Fenwick u. Hanley, 1985; Hahn, 1996; Koch u. Hahn, 1988; Rahman, 2001; Reuter, 1988; Schulz u. Hänsel, 1999). Nach einzelnen Publikationen in der ersten Hälfte des 20 Jahrhunderts (u.a. Damrau, 1941; Loeper u. Debray, 1921; Schlesinger, 1926; Taubmann, 1934) begann die systematische wissenschaftliche Erforschung der Inhaltsstoffe und Wirkungen von Knoblauch im Wesentlichen in den 70-er Jahren des letzten Jahrhunderts.

Die unterirdische Knoblauchzwiebel besteht aus einer Anzahl getrennter „Zehen", die zu Knoblauchpulver verarbeitet werden als Grundlage für die gebräuchlichsten Darreichungsformen. Bei anderen Zubereitungen (Knoblauch-Mazerate, ätherisches Knoblauchöl, fermentative Abbauprodukte) geht ein Teil der ursprünglichen Inhaltsstoffe verloren.

Die wichtigsten Bestandteile der Knoblauchzehen sind schwefelhaltige Verbindungen, vor allem Alliin, ein S-Allyl-Cystein-Sulfoxid. Wenn Alliin bei Zerschneiden oder Zerdrücken der Knoblauchzehen mit dem Enzym Alliinase in Kontakt kommt, wird das Molekül enzymatich in Allicin und Brenztraubensäure

gespalten (Abb. 1). Allicin ist eine instabile Verbindung, die leicht in Vinyldithiine und Ajoene sowie weitere schwefelhaltige Verbindungen zerfällt (Abb. 2).
Neben Alliin gilt Methylcysteinsulfoxid als Muttersubstanz für die in nahezu allen Knoblauchpräparaten enthaltenen sekundären schwefelhaltigen Verbindungen. Da diese schwefelhaltigen Inhaltsstoffe je nach Anbaugebiet der Droge in sehr unterschiedlicher Konzentration vorliegen, ist eine Standardisierung erforderlich. Sie erfolgt aufgrund des Gehaltes an Alliin bzw. Allicin.
Weiterhin enthält die Knoblauchzwiebel Substanzen mit antibakterieller Wirkung (Garlicin; Allistatin), Enzyme (Lipasen, Arginase, Tyrosinase), Flavonoide, Adenosin, Kohlehydrate, Aminosäuren, Proteine, Fettsäuren, Phospholipide, Saponine, Vitamine, Mineralien und Spurenstoffe (Reuter 1988; Steinegger u. Hänsel, 1988; Koch, 1993).

Bärlauch (Allium ursinum), auch „wilder Knoblauch" oder „Waldknoblauch" genannt, wurde ebenfalls bereits in der Antike, z.B. von den Römern, als Heilmittel benutzt. In der heutigen Volksmedizin dient Bärlauch - meist die Blätter, seltener die Zwiebel - als Ersatzdroge für Knoblauch und wird bei Arteriosklerose, Hypertonie, Verdauungsstörungen und chronischen Hauterkrankungen verwendet (Hoppe, 1975). Bezüglich eines Vergleichs der Inhaltstoffe verschiedener Extrakte aus Knoblauch- und Bärlauchzwiebeln sowie Bärlauchblättern sei auf die Untersuchungen von Wagner u. Sendl (1990) verwiesen. Während die qualitative Zusammensetzung ähnlich ist, weist das prozentuale Verhältnis der einzelnen Inhaltsstoffe zueinander deutliche Unterschiede auf. In Methanol-Wasserextrakten von Bärlauch**blättern** ist der prozentuale Gehalt an Alliin ((+)-S-**Allyl**-L-cysteinsulfoxid) wesentlich geringer als in Knoblauch**zwiebeln**, während die Konzentration von (+)-S-**Methyl**-L-cysteinsulfoxid höher ist als im Knoblauchextrakt. Im Gegensatz zu einer nur geringen Hemmwirkung der Zwiebeln beider Pflanzen auf das Angiotensin-converting Enzym (ACE) erwiesen sich wässrige Extrakte aus frischen Bärlauchblättern als recht wirksame Inhibitoren. Als mögliche ACE-hemmende Verbindung kommt γ-L-Glutamyl-(+)-S-allyl-L-cystein-sulfoxid infrage (Elbl, 1991).

Auswirkungen eines Konsums von Allium sativum und Allium ursinum auf die Plasmalipide

Rietz (1994)

Die antiarteriosklerotische Wirkung ist die wichtigste Indikation für die Anwendung von Knoblauchpräparaten. Die Übersicht von Schulz u. Hänsel (1999), welche die im Zeitraum zwischen 1988 und 1998 publizierten Studien erfasst, belegt die günstige Beeinflussung erhöhter Blutfettspiegel, sowohl der Triglyceridfraktion als auch des Gesamtcholesterins durch Knoblauchpulver-Dragees. Auch die Daten von **Rietz** (1994), die im Rahmen ihrer Untersuchungen über die antiarryhthmischen Effekte der Droge als Nebenbefunde erhoben wurden, bestätigen im Prinzip die lipidsenkende Wirkung von Knoblauch.

Die Lipoproteine des Blutplasmas lassen sich elektrophoretisch in Chylomikronen, Präbeta-, Beta- und Alpha-Lipoproteine trennen. Die Chylomikronen und Präbeta-Lipoproteine sind „very low densitiy lipoproteins (VLDL), die Beta-Lipoproteine sind „low densitiy lipoproteins" (LDL), die Alpha-Lipoproteine „high densitiy lipoproteins" (HDL). LDL gilt als maßgeblicher atherogener Faktor, währen die HDL-Fraktion, die überschüssiges Cholesterin zurück zur Leber transportiert, als antiatherogen einzustufen ist.

Die Untersuchungen von Rietz wurden an männlichen Wistarratten durchgeführt, die zu Beginn des Projektes zwei Monate alt waren. Die Ratten erhielten Standard-Rattenfutter (Ssniff^{R}) und Wasser ad libitum, die Versuchsgruppen zusätzlich 1% lyophilisiertes, standardisiertes Knoblauchpulver mit einem gleichbleibenden Gehalt von 1,3% Alliin (Lichtwer Pharma) oder 2% Pulver von getrockneten Bärlauchblättern (Teutopharma).
Die Bestimmung des Gesamtcholesterins und der Triglyceride im Serum erfolgte mit enzymatischen Standardtests (Boehringer, Mannheim). Die Lipoproteine wurden mittels Ultrazentrifuge getrennt und mit einer Polyethylenglycol-Lösung ausgefällt. Die Konzentration von HDL- und VLDL-Cholesterin wurden enzymatisch, LDL-Cholesterin nach der Friedewald-Formel ermittelt.

Die Plasmalipide wurden 8-10 Wochen nach Beginn der Alliumfütterung gemessen (Tab. 1). Die Triglyceridfraktion war, verglichen mit dem Wert der nicht behandelten Kontrollen (140,6 mg/dl), sowohl bei der Knoblauchgruppe (59,9 mg/dl) als auch bei

der Bärlauchgruppe (43,9 mg/dl) erheblich reduziert. Auch ergab sich unter beiden Drogen eine mäßige Abnahme aller Werte für Gesamtcholesterin, LDL und VLDL, die jedoch statistisch nicht zu sichern war. Dabei ist zu berücksichtigen, dass mit der Nahrung praktisch kein Cholesterin zugeführt wurde. Da die Serumcholesterinwerte bei der Kontrollgruppe sehr niedrig waren, waren stärkere Effekte der Behandlung nicht zu erwarteten. Die HDL-Werte unterschieden sich nicht signifikant von den Kontrollen.

Entsprechend wurden bei klinischen Studien die deutlichsten Wirkungen von Knoblauchpulver bei Patienten mit primär erhöhtem Cholesterinspiegel verzeichnet (Mader 1991; Mader u. Mitarb., 1990). Warshafsky u Mitarb. (1993) und Silagy und Neil (1994) rechnen bei Patienten mit Hyperlipidämie mit einer durchschnittlichen Senkung des Gesamtcholesterins um 10% - nach Dosen von 600-900 mg Knoblauchpulver pro Tag über wenigstens 4 Wochen. Die Senkung der Triglyceride wird ewas höher veranschlagt. Bei der Studie von Schmidt (1991) an Patienten mit Cholesterinwerten über 250 mmHg bewirkte Knoblauch auch eine Zunahme des HDL-Cholesterins.

Über die Auswirkungen von Knoblauch auf den Lipidstoffwechssel existiert inzwischen ein umfangreiches Schrifttum sowohl aufgrund von Tierversuchen (u.a. Betz u. Mitarb, 1989; Heinle u. Betz, 1994; Slowing u. Mitarb., 2001) als auch aufgrund von Beobachtungen an Kulturen glatter Muskelzellen aus atherosklerotischen Plaques menschlicher Aorten (Orekhov u. Mitarb., 1995). Zusatz eines Knoblauchextraktes reduzierte in diesen Zellen die Konzentration von freiem und verestertem Cholesterin und hemmte die Zellproliferation. Durch den Extrakt wurde auch die Steigerung von Cholesterinaufnahme und Zellproliferation begrenzt, die nach Zusatz von Serum auftrat, das von Patienten mit nachgewiesener Koronarsklerose stammte. Besondere Erwähnung verdienen die Tierversuche von Mand u. Mitarb. (1985) und Zhao u. Mitarb. (1983), die eine **Rückbildung** atheromatöser Plaques durch Zufütterung von rohem Knoblauch bzw. von Allicin belegen.

Schon eine Zusammenstellung **klinischer Studien** von Reuter aus dem Jahre 1988 ergab eine mittlere Senkung des Gesamtcholesterins um 10%,- bei mehrheitlicher Zunahme von HDL - sowie einer Abnahme der Trigyceride um 13 % durch Behandlung mit Knoblauchpräparaten. Epidemiologische Studien zeigten, dass zwischen Knoblauchkonsum und Prävalenz der koronaren Herzerkrankung eine reziproke Beziehung besteht (u.a. Magyrar, 1969; Keys, 1980).

Wesentlich für die antiatheromatöse **Wirkung** sind die organischen Schwefelverbindungen des Knoblauchs (Zhao u. Mitarb., 1983). Nach Quereshi u. Mitarb. (1983), sowie Gebhardt (1993), Gebhardt u. Mitarb. (1994) hemmt Knoblauch die Cholesterinbiosynthese, nach Liu u. Yeh (2001) auch die Triglyceridsynthese in der Leber, wobei eine ausreichende Hemmung der Cholesterinsynthese mit reinem Alliin in der späten Synthesephase allerdings nicht erreichbar war. Als Wirkungsmechanismus konnten Brosche u. Mitarb. (1991) sowie Gebhard u. Beck (1996) eine Hemmng der HMG-GoA-Reduktase nachweisen. Darüber hinaus werden noch andere Mechanismen für die Senkung des Cholesterinspiegels im Blutplasma verantwortlich gemacht. Nach Yamasaki (1973) aktiviert das im Knoblauch enthaltene Adenosin die Ausscheidung von Cholesterin und reduziert gleichzeitig dessen intestinale Resorption. Die erwähnten Beobachtungen von Orekhov an Zellkulturen sprechen jedoch auch für direkte Effekte der Knoblauchtherapie auf die Gefäßwand. Auch ist diesem Zusammenhang zusätzlich die antioxidative Wirkungskomponente von Knoblauch zu berücksichtigen (s. unten).

Für weitere klinische und epidemiologische Literatur zum Teilthema „Knoblauchwirkungen auf Fettstoffwechsel und Atherosklerose" sei auf die Übersichten von Koch u. Lawson (1996), Reuter (1988; 1994; 1995; 1996), Schulz u. Hänsel (1999), Rahman und Lowe (2006) sowie das Sonderheft medwelt 7a, 1991 mit den Beiträgen von Mader, Schmidt, Lehmann u. Brewitt, Brosche u. Mitarb., Jung u. Kiesewetter, Kümmel, Kiesewetter u. Jung verwiesen.

In Anbetracht der zahlreichen positiven Berichte ist es bemerkenswert, dass Brace (2002) aufgrund Placebo-kontrollierter klinischer Untersuchungen eine nennenswerte Senkung der Plasmalipide durch Knoblauchpräparate bestreitet.

Einfluss von Knoblauch und Bärlauch auf das Fettsäurespektrum der myokardialen Membranen .

Isensee (1992); Rietz (1994)

Wie im ersten Band dieser Dokumentation dargelegt, wird die Zusammensetzung der Membranphospholipide in starkem Maß durch die Art und Menge der mit der Nahrung aufgenommenen Fettsäuren beeinflusst. Da sich bezüglich der kardiovaskulären Effekte der ω-3-Fettsäuren einerseits und den Wirkungen von Knoblauch und Bärlauch andererseits einige Parallelen ergaben, lag es nahe, das Fettsäureprofil der Herzmuskelmembranen in die Untersuchungen der Knoblaucheffekte einzubeziehen.

Bei der Studie von **Isensee** (1992) erhielten männliche, zwei Monate alte Wistarratten eine Standarddiät (Ssniff^{R}) ad libitum. Dem Futter der Versuchsgruppe wurde 1% lyophilisiertes, standardisiertes Knoblauchpulver (Lichtwer Pharma) beigemengt.

Ein Einfluss der Knoblauchapplikation auf die Fettsäurezusammensetzung der myokardialen Membranen war nach 10-wöchigem Konsum nicht nachweisbar (Tab 2), obwohl die Untersuchungen von **Rietz** (1994) Effekte auf die Prostazyklinbildung belegen (s. unten). Auch die Zufuhr von Bärlauch hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Fettsäurespektrum im Myokard (Rietz, 1994). Dagegen wurden von Platt (1991) bei älteren Patienten mit Hyperlipidämie Änderungen der Lipidfraktionen in Erythrozytenmembranen durch Knoblauchkonsum beschrieben.

Einfluss von Allium sativum auf die Viskosität des Blutes

Ehrsam (1992)

Die Studien mit Leinöl-angereicherten Diäten am Modell der Hochdruckratten haben gezeigt, dass ω-3-Fettsäuren eine signifikante Abnahme sowohl der viskösen als auch der elastischen Komponente der komplexen Viskosität des Blutes bewirken (Dierberger u. Mitarb., 1991; Schäch, 1992) - ohne gleichzeitige Beeinflussung der Plasmaviskosität. Im Hinblick auf die antihypertensiven Effekte von Knoblauch sowie die Begrenzung der ischämischen Zone bei experimentellem Infarkt (s. unten) untersuchte **Ehrsam** (1992) u.a. den Einfluss einer mehrwöchigen Applikation von Knoblauchpulver (2%) auf die Fließeigenschaften des Blutes bei 8 Wochen alten, männlichen spontan-hypertensiven Ratten. (SHR, Okamoto-Aoki).

Das Knoblauchpulver (Woelm Pharma) wurde dem Standardfutter über einen Zeitraum von 40 Wochen zugegeben. Die Messung der Viskosität erfolgte jeweils sofort nach Entnahme des Blutes, da sich im Vorversuchen gezeigt hatte, dass die Werte mit wachsendem zeitlichen Abstand von der Entnahme zunahmen. Da die Viskosität des Blutes als einer „nicht-newtonschen" Flüssigkeit von der Strömungsgeschwindigkeit und damit der Schergeschwindigkeit abhängt, war bei der Interpretation der Daten neben dem Hämatokrit die zugehörige Schergeschwindigkeit zu berücksichtigen. Die Bestimmungen wurden mit einem Couette Rotationsviskosimeter durchgeführt (Chmiel, 1972). Gemessen wurde im Bereich der Schergewindigkeiten zwischen 0,1/sec und 100/sec. Die so ermittelten Viskositäten wurden von einem Steuergerät digital angezeigt, graphisch geplottet und numerisch in Form von Tabellen ausgedruckt.

In Abb. 3a und 3b ist die scheinbare Viskosität in Abhängigkeit von der Schergeschwindigkeit aufgetragen. Im Bereich geringer Schergeschwindigkeiten zwischen 0,1/s und 1,0/s ist bei der Knoblauchgruppe eine Tendenz zu geringeren Viskositäten zu erkennen, obwohl der Hämatokrit bei dieser Gruppe signifikant höher war als bei den unbehandelten Tieren (52,8% vs 50, 4 %). Dabei erbrachte die Bestimmung der Serumelektrolyte keinen Hinweis auf eine Dehydratation, die aufgrund weicherer Faeces bei den mit Knoblauch behandelten Tieren in Erwägung gezogen wurde.

Die Tatsache, dass die Viskosität von Versuchsgruppe und Kontrollgruppe bei höheren Schergeschwindigkeiten identisch waren, könnte man dahingehend interpretieren, dass für die (geringfügige) diätbedingte Minderung der Viskosität in Abb. 3a Einflüsse auf die elastische Komponente der komplexen Viskosität entscheidend sind. Jung u. Mitarb (1989) fanden allerdings bei gesunden Probanden im akuten Versuch nach Applikation eines Knoblauchpulverpräparates eine dosisabhängige Abnahme sowohl des Hämatokritwertes als auch der Plasmaviskosität - ohne Beeinflussung der Verformbarkeit und Aggregationstendenz der Erythrozyten. Eine Zunahme der Plasmaviskosität nach alimentärer Fettbelastung wurde durch vorangehenden Knoblauchkonsum verhindert (Jung u. Kiesewetter, 1991). Auch spätere, nicht veröffentlichte Untersuchungen der eigenen Arbeitsgruppe sprachen tendentiell für eine Abnahme der Plasmaviskosität.

Für eine definitive Interpretation der vorgestellten Befunde und ihrer Relevanz wäre die Bestimmung der viskösen und elastischen Komponenten der komplexen Viskosität bei geringerer Dosierungen von Knoblauch wünschenswert.

Einfluss von Knoblauch auf Blutddruck, Morphologie und Funktion des Herzens sowie die Lebensdauer bei hypertonen Ratten

Brändle u. Mitarb. (1997); Ehrsam (1992); Hornstein (1992); Jacob (1995); Jacob u. Mitarb. (1991; 1993)

Schon in der ersten Hälfte des letzten Jahrhundets wurde über blutdrucksenkende Eigenschaften von Knoblauch berichtet (Loeper u. Debray, 1921; Damrau, 1941). Inzwischen wurden diese Effekte in zahlreichen tierexperimentellen und klinischen Studien belegt (u.a. Bannerjee, 1976; Foushee u. Mitarb., 1982; Malic u. Siddiqui, 1981; Reuter, 1988). Die Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe sollten klären, ob langdauernder Konsum von Knoblauch die Progression der Hypertonie bei jungen spontan hypertensiven Ratten verschieben oder verhindern kann. Weiterhin interessierte, inwieweit eine medikamentöre Hemmung der Zyklooxygenase die anti-

hypertensiven Effekte der Knoblauchinhaltsstoffe ausschaltet - und andererseits, inwieweit ein Kombination mit ω-3-Fettsäuren die antihypertensiven und kardioprotektiven Effekte von Knoblauch verstärkt.

Die Studien von **Ehrsam** und **Hornstein** konzentrierten sich auf die Relevanz der diätetischen Blutdrucksenkung für die morphologischen und funktionellen Eigenschaften des Herzens.

Bei dem Projekt von **Ehrsam** (1992) wurden spontan hypertensive Ratten (SHR, Okamoto u.Aoki,) verwandt, die bei Lieferung 4 Wochen alt waren, abgesehen von einer Gruppe, bei der im Alter von 6 Monaten eine Dosis-Wirkungskurve für die Blutdruckeffekte von Knoblauch erstellt wurde. Die anderen Versuchsgruppen erhielten zusätzlich 2% Knoblauchpulver (Woelm Pharma) über 40 Wochen als Beimengung zu dem zermahlenen Rattenfutter (Ssniff[R]), beginnend 2 Wochen nach Lieferung der Tiere.

Für die Darstellung der Dosis-Wirkungsbeziehung wurde die jeweils aufgenommene Menge an Knoblauchpulver aufgrund der gemessenen Nahrungsaufnahme bestimmt. Das Knoblauchzwiebelpulver war auf eine Allicin-Freisetzung von >300µg pro 100g Pulver standardisiert. - Der Blutdruck wurde nach Erwärmung der Tiere schwanzplethysmographisch bestimmt (Byrom u. Wilson, 1938), die Herzfrequenz anhand des Elektrokardiogramms ermittelt.

Das mittlere **Körpergewicht** der Versuchsgruppe lag initial geringfügig über dem der Kontrollen (74,4 g vs. 71,7g), blieb jedoch nach Beginn der Knoblauchzufuhr infolge geringerer Nahrungsaufnahme immer mehr zurück. Zu Versuchsende, nach einer Behandlungsdauer von 40 Wochen, betrug der Unterschied ca 17% (341g vs. 411g). Körperliche Schwäche oder lethargisches Verhalten (Ruffin u. Hunter, 1983) oder eine von Dixit und Joshi (1982) beschriebene Hodenatrophie waren nicht ersichtlich.

Der **systolische Blutdruck** war bei der ersten Messung bei den 5 Wochen alten SHR mit ca 127 mmHg bereits erhöht, gemessen an einem Mittelwert normotoner Ratten von ca 115 mm Hg (Frohlich u. Mitarb., 1981). Schon 2 Tage nach Beginn der Knoblauchdiät zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe (Abb. 4). Bis zur 15. Woche stieg der Blutdruck bei dem Kontrollkollektiv auf Werte um 200 mm Hg, - ein Bereich, der im weiteren Verlauf

weitgehend beibehalten wurde - bei den behandelten Tieren auf ca 140 mm Hg, bis zum Versuchende auf ca 150 mm Hg. Der terminale Unterschied von ca 25% war hoch signifikant.
In Abb. 5a und 5b ist die bei dem älteren Kollektiv ermittelte **Dosis-Wirkungsbeziehung** dargestellt (mittlere Senkung des systolischen Blutdrucks als Funktion des errechneten Tageskonsums von Knoblauchpulver). Die Kurve zeigt, dass die bei dem jüngeren Kollektiv registrierte Blutdrucksenkung dem Wirkungsmaximum entspricht, das bei SHR mit hoher Dosierung von Knoblauchpulver erreichbar ist.

Die **Herzfrequenz** der jungen Ratten betrug zu Beginn der Messungen ca 500/min (Abb 6). Sie sank im weiteren Verlauf bei beiden Kollektiven und war bei der behandelten Gruppe 2 Wochen nach Beginn der Knoblauchapplikation signifikant geringer als bei den Kontrollen. Nach 15 Wochen blieb die Schlagzahl mit ca. 350/min (Knoblauchgruppe) und 390/min (Kontrollen) weitgehend konstant. Die Tatsache, dass der Frequenzunterschied mit Öffnung des Thorax verschwand, spricht für eine nervale Ursache der Bradykardie.

Wenn Prostazyklin an den blutdrucksenkenden Effekten von Knoblauch beteiligt ist, sollte eine **Hemmung der Zyklooxygenase** diese Wirkungskomponente aufheben. Die Frage, welche Aussagekraft der Zyklooxygenasehemmung zukommt, wird uns in späteren Kapiteln noch mehrfach beschäftigen. Bei der Studie von **Ehrsam** (1992) hatte die Dosis von 375 mg/kg Knoblauchpulver pro die, ausgehend von einem konstanten systolischen Druckwert von ca 205 mmHg, innerhalb von 6 Tagen eine Senkung des Blutdrucks um 20 mm Hg zur Folge (Abb. 7), ein Effekt, der aufgrund der ermittelten Dosis-Wirkungsbeziehung erwarten war. Die zusätzliche Applikation von 15 mg/kg Acetylsalicylsäure täglich führte innerhalb von 8 Tagen zu einem überschießenden Bludruckanstieg auf ca 210 mm Hg. (Zur Frage der Interpretation s. unten).

Die Entlastung des linken Ventrikels als Folge der Blutdrucksenkung unter Knoblauchkonsum hatte deutliche Auswirkungen auf die **Hypertrophieentwicklung**

des Herzens. Das Gewicht des linken Ventrikels war bei den behandelten SHR-Kollektiven im Vergleich zu den Kontrollen sowohl im Alter von 8 1/2 als auch von 11 Monaten signifikant geringer (Abb. 8a). Im Hinblick auf das reduzierte Körpergewicht der Knoblauchkollektive war eine Normierung erforderlich. Der „Hypertrophiegrad", nicht ganz korrekt definiert als Quotient aus Ventrikelgewicht und Tibialänge, war bei den Knoblauchgruppen gleichfalls signifikant reduziert (Abb. 8b). (Das so normierte Ventrikelgewicht stellt genau genommen nicht das adäquate Maß für den Hypertrophiegrad dar, der dem Zuwachs des Ventrikelgewichtes, bezogen auf das Gewicht einer normalen Herzkammer, entspricht).

Die **diastolische Minimakurve** ("Ruhe-Dehnungskurve") (Abb. 9a), die durch fraktionierte Entleerung des Ventrikels bestimmt wurde, erlaubt eine Aussage über die anatomische Größe der Herzkammer. Bei den Tieren der Knoblauchgruppe verläuft die Kurve steiler, d.h. es liegt ein kleineres Ventrikelkavum vor. Im Gegensatz zu den Befunden nach Leinöldiät (Ley, 1993) ist der Unterschied allerdings statistisch nicht zu sichern. Das Gleiche gilt bei Normierung der linksventrikulären Innenvolmina auf die Tibialänge (Abb 9b). Tendenziell zeigt sich jedenfalls, dass die Knoblauchmedikation der bei Hochdruckratten frühzeitig einsetzenden **Dilatationstendenz** des linken Ventrikels **entgegenwirkt**, ein Effekt, den wir vorwiegend auf die reduzierte Druckbelastung beziehen.

Bei Hochdruckratten findet sich in der Regel eine fortschreitende **Fibrose** des hypertrophierten linken Ventrikels, die durch antihypertensive Behandlung beeinflusst werden kann.

Neben der qualitativen Beurteilung der histologischen Schnitte (Goldner Trichromfärbung) wurde nach Anfärbung mit Siriusrot der Volumenanteil an Kollagen im linksventrikulären Myokard mittels der automatischen Bildananlyse IBAS II (Kontron) bestimmt und das Bindegewebsvolumen berechnet. Als Maß für den Grad der Fibrosierung bzw. des Kollalgengehaltes diente weiterhin die Konzentration von Hydroxyprolin im Myokard, bestimmt nach einer Modifikation (Medugorac, 1980) der Methode von Stegemann (1958).

Bei den mit Knoblauch über einen Zeitraum von 40 Wochen behandelten SHR waren die **Mediahyperplasie** der Gefäße und die **interstitielle Fibrose** weniger ausgeprägt als bei den Kontrolltieren. Subendokardiale Fibrose wurde ausschließlich bei den nicht behandelten Tieren registriert.

In Abb. 10a ist der Kollagenanteil (Volumenprozent) des linksventrikulären Myokards von 8 ½ und 11 Monate alten SHR dargestellt. Mit zunehmendem Alter ergibt sich bei der Knoblauchgruppe eher eine fallende, bei der Kontrollgruppe eine steigende Tendenz. Infolge großer Streuung innerhalb der Kollektive ist die geringere Ausprägung der Fibrose bei der Knoblauchgruppe aufgrund der histologischen Untersuchung statistisch nicht zu sichern, wird jedoch durch eine reduzierte Konzentration von Hydroxyprolin im Myokard bestätigt. Bei einer Gruppe von 11 Monate alten Tieren nach 9-monatiger Zufütterung von Knoblauch betrug die Hydroxyprolinkonzentration im Mittel 4,1, bei den Kontrollen 4,8 µg pro mg Trockengewicht (Abb. 10b). Die Differenz ist signifikant, kam jedoch in der Beziehung von enddiastolischer Wandspannung zur relativen Umfangsänderung (in Wandmitte), die eine Beurteilung der myokardialen Dehnbarkeit unabhängig von der Größe des Ventrikels erlaubt, nicht zum Ausdruck (Abb. 11).

Die beschriebenen morphologischen Veränderungen, vorwiegend Folge der durch den Knoblauchkonsum erzielten Drucksenkung, beeinflussten die funktionellen Eigenschaften des Herzens. Die Registrierung (annähernd) isovolumetrischer Drucke des linken Ventrikels wird durch Abklemmen der Aorta ascendens ermöglichst. Bei der mit Knoblauch behandelten Gruppe (Dauer der Diät ca 40 Wochen) ist die Kurve der **isovolumetrischen Maxima** im P-V-Diagramm gegenüber der Kontrollgruppe geringfügig in den Bereich kleinerer Innenvolumina verschoben. Der Höchstwert beträgt 334 mmHg (bei einem enddiastolischen Volumen von 0,42 ml) vs 312 mm Hg (bei einem Inenvolumen von 0,46 ml) der Kontrollen (Abb. 12). Die Werte für die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit $\mathbf{dP/dt_{max}}$ - als Funktion des enddiastolischen Druckes - liegen signifikant über den Werten der Kontrolltiere (Abb. 13). Für die

Beurteilung von dP/dt ist wichtig, dass die Herzfrequenz beider Kollektive unter Urethannarkose bei eröffnetem Thorax weitgehend identisch war.

Die Bewertung der **myokardialen Leistunsfähigkeit** macht eine Umrechnung von Druck-Volumennwerten in Längen-Spannungswerte erforderlich. Die aktiv entwickelten Spannungswerte des Knoblauchkollektivs - als Funktion des Ventrikelumfangs in Wandmitte - übertreffen die Kontrollwerte signifikant. (Abb. 14a). Abb.14b zeigt weiterhin die isovolumetrisch entwickelten Maximalspannungen nach Normierung auf 1 cm Umfang in Wandmitte. Auch hier liegt die Kurve der Knoblauchgruppe signifikant über der Kontrollkurve. Dementsprechend ist die myokardiale Arbeitskapazität, bewertet aufgrund des Längen-Spannungsintegrals zwischen der diastolischen Minimakurve und der systolischen Maximakurve (Jacob u. Mitarb., 1990) geringfügig, aber signifikant größer als die der Kontrollen. (Abb. 15). Das Gleiche gilt für die Geschwindigkeit der isometrischen Spannungsentwicklung bei gegebener Vorlast (Abb. 16).

Alle Messwerte und Umrechnungen weisen darauf hin, dass die Behandlung mit Allium sativum negative Veränderungen am Myokard verhinderte bzw. abschwächte, die bei dem Kontrollkollektiv der hypertonen Ratten zu verzeichnen waren..

Die Studie von **Hornstein** (1992) betraf gleichfalls die antihypertensiven Effekte von Knoblauch einschließlich der Frage, inwieweit durch die Therapie Folgezustände der Hochdruckerkrankung am Herzen vermieden werden können. Weiterhin ergaben sich Anhaltspunkte für die Wirkungsweise der Blutdrucksenkung. Allerdings war die Anwendungsdauer der Diät kürzer als bei dem Projekt von Ehrsam. Die Ergebnisse bestätigen im Wesentlichen die dargelegten Befunde; Unterschiede bezüglich der Auswirkung von Knoblauchkonsum auf den Kollagengehalt des Herzens bei Hochdruckratten sowie auf die Druck-Volumenbeziehungen und die myokardiale Kontraktiltät des linken Ventrikels erklären sich zwanglos aufgrund des unterschiedlichen Lebensalters der Versuchstiere sowie der zeitlichen Planung der Therapie.

Spontanhypertensive Ratten (Okamoto-Aoki) im Alter von 7 Monaten wurden mit einer Standarddiät in Form von Pellets (Ssniff®) ad libitum ernährt. Nach einer Phase der Eingewöhnung von 3 Wochen erhielt die Versuchsgruppe über 10 Wochen zusätzlich Knoblauchpulver (Fa. Woelm, Eschwege), das auf eine Allicin-Freisetzung von 0,6% standardisiert war. Der Zusatz betrug, wie bei Ehrsam, 2 Gewichtsprozent der Nahrung und ergab eine durchschnittliche Tagesdosis von 1218 mg Knoblauchpulver pro kg Körpergewicht. Nach Gewöhnung der Ratten an den Messvorgang erfolgte die schwanzplethysmographische Blutdruckmessung am wachen Tier jeweils zur gleichen Tageszeit. Bei Messung der linksventrikulären Druck-Volumenwerte am eröffneten Thorax sowie der Bestimmung des Minutenvolumens nach Fick diente Urethan als Narkotikum. Um intraventrikuläre Druckwerte auch bei geringer Füllung des Ventrikels zu erhalten, wurde der diastolische Zufluss vorübergehend durch Abklemmen der Vena cava inferior reduziert. Die Bestimmung des „Hypertrophiegrades" und des Hydroxyprolingehaltes im Herzgewebe entsprach der Darstellung bei Ehrsam.

Die Reduktion des **Körpergewichtes** war bei der Knoblauchgruppe von Hornstein weniger ausgeprägt als bei den jungen Ratten von Ehrsam. Bei Versuchende, d.h. nach 10-wöchiger Behandlung, wogen die Tiere der Kontrollgruppe im Mittel 379 g, die der Versuchsgruppe 369 g, entsprechend einer Differenz von 2,7% (Abb. 17).

In Vorversuchen wurde eine Dosis-Wirkungsbeziehung für die **Blutdruckeffekte** erstellt, die weitgehend den Werten von Ehrsam entsprach. Im Hauptversuch lagen die systolischen Werte der Knoblauch- und Kontrollgruppe initial bei 187 mmHg. E' Blutdruckabfall war bereits am Tag nach Beginn der Therapie zu verzeichnen. Die Differenz zwischen beiden Kollektiven betrug, wie bei Ehrsam, während der folgenden Wochen ca 50 mm Hg.

Gleichfalls schon nach 24 Stunden wurde eine Abnahme der **Herzfrequenz** registriert (459/min vs. 485/min), die in den nächsten Tagen noch ausgeprägter wurde. Trotz großer Streuung der Messwerte war die Differenz zwischen beiden Kollektiven vom 4. Tag an signifikant (Abb. 18).

Auch bei den erwachsenen SHR war nach Knoblauchdiät eine, wenn auch sehr geringfügige Reduktion der **linksventrikulären Hypertrophie** zu verzeichnen. Am

Versuchende betrug die Relation Ventrikelgewicht/Tibialänge bei der Kontrollgruppe 27 mg/mm, bei der Versuchsgruppe 25 mg/mm (Abb. 19a).
Ein Einfluss auf des Knoblauchkonsums auf das Fassungsvermögen des linken Ventrikels war bei diesem Kollektiv nicht ersichtlich. Der Verlauf der **enddiastolischen Druck-Volumenkurve** zeigt keine signifikanten Abweichungen von der Kurve der unbehandelten Ratten (Abb. 20).

Für die **Hydroxyprolinkonzentration** des linksventrikulären Myokards wurde bei der Knoblauchgruppe im Gegensatz zu dem entsprechenden Kollektiv von Ehrsam ein höherer Wert ermittelt (Kontrollen 3,3 µg/mg; Knoblauchgruppe 3,8 µg/mg (schwach signifikant: $p = 0,05$)) (Abb. 19b).

Die Messwerte der Knoblauchgruppe bezüglich der **isovolumetrischen Druckmaxima** des linken Ventrikels sowie der Geschwindigkeit der intraventrikulären Druckentwicklung (dP/dt_{max}) unterscheiden sich nicht wesentlich von den Kontrollen; im Bereich geringer Ventrikelfüllung liegen sie tendenziell unter den Werten der unbehandelten Tiere (Abb. 20; Abb. 21). Auch nach Umrechnung in **Längen-Spannungswerte** ergeben sich keine signifikanten Differenzen (Abb. 22; Abb. 23).

gemessenen Daten für das Minutenvolumen (Kontrollgruppe 41 ml/min; Versuchsgruppe 37ml/min) sind, da unter Narkose gewonnen, wenig aussagekräftig. Das Gleiche gilt für den errechneten Wert des peripheren Widerstands.

Beide Studien bestätigen die antihypertensive Wirkung von Allium sativum. Wie bereits erwähnt, sind scheinbare Widersprüche bezüglich der kardialen Parameter auf das unterschiedliche Lebensalter der Versuchstiere zu Beginn der Knoblauchzufuhr und auf die unterschiedliche Dauer der Anwendung zurückzuführen: Die SHR der Studie von Ehrsam waren bei Beginn der Knoblauchzufütterung 6 Wochen alt mit Blutdruckwerten um 127 mmHg, bei Versuchsende 46 Wochen. Die Behandlung des Kollektivs von Hornstein begann dagegen bei einem Alter der Versuchstiere von 31 Wochen mit voll ausgebildeter Hypertension; die terminalen Messungen erfolgten

nach weiteren 10 Wochen. Bei den jungen Tieren verhinderte die Knoblauch-applikation einen Anstieg des systolischen Blutdrucks auf Werte über 150 mmHg und reduzierte die Entwicklung der Hypertrophie sowie der Dilatation und Fibrose des linken Ventrikels. Bei älteren Tieren konnte sich die relativ kurze Behandlungszeit tendentiell auf die Hypertrophie des Ventrikelmyokards auswirken, nicht jedoch auf die Konfiguration und den Bindegewebsgehalt des linken Ventrikels. Nach Untersuchungen von Hess u. Mitarb. (1984) ist bei Patienten mit Aortenstenose postoperativ eine Querschnittsabnahme der Myokardfasern und eine **relative Zunahme** der interstitiellen Fibrose zu verzeichnen. Die Rückbildung des Bindegewebes ist ein langwieriger Prozess. - Auch die Unterschiede bezüglich der Kontraktilität des Herzens in beiden Studien lassen sich wenigstens teilweise auf den unterschiedlichen Fibrosegrad zurückführen.

Die in den geschilderten Studien benutzten Dosen von Knoblauch waren im Prinzip zur Charakterisierung einzelner Wirkungskomponenten geeignet, sind jedoch unter dem Gesichtspunkt der Anwendbarkeit beim Menschen unrealistisch hoch. In der **Langszeitstudie** von **Brändle** u. Mitarb. (1997) an spontan-hypertensiven Ratten vom Typ „Stroke prone" (SHRsp) wurden die Effekte **geringerer Dosen** von Knoblauch und Leinöl sowie deren Kombination untersucht, besonders im Hinblick auf eine Beinflussbarkeit der Lebensdauer der ansonsten unbehandelten Tiere.

Die Hochdruckratten wurden im Alter von 3 Wochen in 4 Gruppen aufgeteilt. Die Kontrollgruppe erhielt Standardfutter (Ssniff[R]) ad libitum, 2 andere Gruppen zusätzlich 0,5% getrocknetes Knoblauchpulveer (Lichtwer Pharma) bzw. 2,5% Leinöl; bei der 4. Gruppe wurden die gleichen Dosen von Knoblauch und Leinöl kombiniert. Das Knoblauchpulver war auf einen Alliingehalt von 1,3% und eine Allicinfreisetzung von 0,6 % standardisiert.

Der am Rattenschwanz mit einem piezoelektrischen Aufnehmer gemessene **systolische Blutdruck** betrug im 6-Wochenstadium ca 150 mm Hg und stieg bei dem Kontrollkollektiv auf 242 mm Hg im Alter von 14,5 Monaten (Abb. 24). Der Einfluss der Medikation auf den Blutdruck war gering, aber signifikant. Während der

kompensierten Phase senkte Knoblauch den Blutdruck im Mittel um 5 mm Hg, Leinöl um 6,3 mm Hg, die kombinierte Anwendung um 11,3 mm Hg. In späteren Stadien unterschritt die Kontrollkurve die Kurve der behandelten Gruppen als Hinweis auf frühere Manifestation der Herzinsuffizienz.

Die **Herzfrequenz** zeigte bei allen Gruppen eine hohe Variabilität. Der Kontrollwert im 6-Wochenstadium lag bei 405/min. Zu dieser Zeit war die Schlagzahl bei der Knoblauchgruppe bereits auf Werte um 380/min reduziert (Abb. 25). Dass zu diesem Zeitpunkt bei der Gruppe mit kombinierter Diät wesentlich höhere Frequenzen verzeichnet wurden, ist schwer einzuordnen. Bei allen Kollektiven fiel in der Folgezeit ein schneller Rückgang der Schlagzahl auf, wobei sich methodische Einflüsse (Gewöhnung an die Messprozedur) nicht ausschließen lassen. Etwa vom 8. Monat an wurde wieder ein Anstieg der Frequenz registriert, den wir als Hinweis auf beginnende Herzinsuffizienz interpretieren. Ein negativ chronotroper Effekt der Knoblauchtherapie war nicht zu erkennen.

Da sich die postmortal erhobenen Befunde jeweils auf ein unterschiedliches Lebensalter der Versuchsgruppen beziehen, werden in Abb. 26 zunächst die „Absterbekurven" der vier Kollektive demonstriert. Das erste Tier des Kontrollkollektivs starb im Alter von 408 Tagen. 66 Tage später war die gesamte Kontrollgruppe verstorben. Die **mittlere Lebensdauer** war sowohl bei der Knoblauch- als auch der Leinölgruppe und besonders bei Kombination beider Interventionen eindeutig verlängert:

Kontrollen	434,5 ± 23,5 Tage
Knoblauch	453,2 ± 16,4 Tage
Leinöl	470,0 ± 26,2 Tage
Knoblauch + Leinöl	494,8 ± 39,2 Tage

Dies bedeutet eine durchschnittliche Verlängerung der Lebenszeit durch den Knoblauchkonsum um 18,7 Tage, durch die Leinöldiät um 35,5 Tage. Die Kombination beider Agenzien verlängerte die Lebenszeit um 60,3 Tage, d.h. der Effekt (ca 14%) übertrifft die Summe der Wirkungen der getrennten Diäten (= 54,2

Tage). Auf den Menschen übertragen, würde dies eine Verlängerung der Lebensdauer z.B. von 72 auf 82 Jahre bedeuten. Eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Faktoren Knoblauch und Leinöl ließ sich nicht nachweisen. Es bleibt die Frage, inwieweit ein additiver Effekt beider Interventionen durch Schutz der α-Linolensäure vor Peroxidbildung noch verstärkt wurde.

Bei der Autopsie der verstorbenen Tiere ergab sich in allen Fällen eine erhebliche **Hypertrophie und Dilatation** aller Herzkammern. Das durchschnittliche Gewicht des linken, aber auch des rechten Ventrikels war bei den behandelten Gruppen eindeutig geringer, obwohl das Körpergewicht - das im kompensierten Stadium für alle Gruppen praktisch identisch war - mit längerer Lebensdauer steigende Tendenz zeigte. Das Gewicht des linken Ventrikels, bezogen auf die Tibialänge betrug für das Kontrollkollektiv 3,5, für die Knoblauchgruppe 3,3, für die Leinölgruppe und die „kombinierte Gruppe" 3,1 g/mm x 100. Andererseits war der aufgrund der Hydroxyprolinkonzentration ermittelte Kollagengehalt gerade bei der letzten Gruppe am höchsten, d.h. mit steigender Lebensdauer der SHR nahm die myokardiale Fibrose zu trotz der protektiven Effekte von Knoblauch und Leinöl.

Die histologische Untersuchung (Tab. 3) ergab bei allen Tieren der vier Kollektive eine erhebliche interstitielle und perivaskuläre Fibrose, Zellinfiltrationen und auch fokale Nekrosen des links- und rechtsventrikulären Myokards, vor allem subendokardial. Bei den meisten Ratten fand sich außerdem ein teilweise schon organisierter **Thrombus im linken Vorhof**, wobei bei der Leinölgruppe nur die Hälfte des Kollektivs betroffen war.

Die kleineren Gefäße des Koronarsystems wiesen eine Intima- und Mediahyperplasie auf, gleichfalls ohne offensichtliche Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsgruppen. Eine Hypertrophie der glatten Muskulatur war besonders in den Nierenarterien ausgeprägt. Dagegen wurden weder in der Aorta noch in anderen großen Gefäßen oder den Koronararterien arteriosklerotische Plaques gefunden.

Die „Stroke prone"-Ratten dieser Studie starben nicht als Folge eines apoplektischen Insultes. Im Gehirn wurden nur leichte Veränderungen im Sinne einer stauungsbedingten Hyperämie registriert neben einigen älteren Nekrosen. Todesursache war vielmehr ein links- und rechtsventrikuläres Herzversagen bei Hypertrophie und Dilatation der Ventrikel, myokardialer Fibrose und zelliger Infiltration des Myokards sowie terminaler Pneumonie. Mit Ausnahme von drei Tieren waren - unabhängig von der Versuchsgruppe - Pleuraergüsse, Ascites und subkutane Ödeme zu verzeichnen.

Eine Hemmung der Fibrose, wie von Ehrsam bei jungen Ratten beschrieben, war bei der Knoblauchgruppe terminal nicht erkennbar. Die mit zunehmender Lebensdauer gesteigerte Bindegewebsbildung war gerade bei der „langlebigen" Gruppe mit kombiniertem Knoblauch + Leinölzusatz besonders ausgeprägt und scheint somit nicht der entscheidende Faktor für die Manifestierung der Herzinsuffizienz zu sein. Der u. a. von Jung u. Mitarb (1991), Kiesewetter u. Jung (1991), Kiesewetter u. Mitarb. (1991; 1993) beschriebene Hemmeffekt auf die Agglutinationsbereitschaft der Thrombozyten konnte die Bildung großer Thromben im linken Vorhof nicht verhindern. Zwischen arteriellem Druck und linksventrikulärer Hypertrophie ergab sich eine signifikante positive Korrelation (Abb. 27). Die signifikant negative Korrelationen zwischen Blutdruck sowie Ventrikelhypertrophie einerseits und Lebensdauer andererseits (Abb 28; Abb. 29) weisen auf die deletären Auswirkungen chronischer Druckbelastung und die günstigen Effekte selbst geringer therapeutischer Blutdrucksenkung hin.

Die im Folgenden dargelegten Ergebnisse bei experimentellem Infarkt beweisen jedoch, dass die kardioprotektiven Wirkungen von Knoblauch nicht an eine Senkung des Blutdrucks gebunden sind. Neben den **antihypertensiven** sind auch die **antioxidativen**, **antiarrhyhtmischen** und **antibakteriellen** Effekte von Knoblauch als positive Wirkungskomponenten für die Verlängerung der Lebensdauer zu berücksichtigen. Generell werden freie Radikale neben überhöhter Kalorienzufuhr, chronischen Entzündungen, Glykosylierungssprozessen und mangelhafter Bildung

bestimmter Hormone als Faktoren diskutiert, die den Alterungsprozess fördern oder gar auslösen (Kleine-Gunk, 2007).

Die positiven Ergebnisse der Studie von Brändle u. Mitarb. sollten weitere Untersuchungen veranlassen, mit dem Ziel, die Vorteile einer kombinierten Anwendung von ω-3-Fettsäuren und antioxidativ wirkender Substanzen auch für die Kardioprotektion im engeren Sinne - Schutz vor malignen Arrhythmien und plötzlichem Herztod - nutzbar zu machen.

Inwieweit sind jedoch die Ergebnisse der Tierversuche bezüglich antihypertensiver Effekte von Knoblauch auf den Menschen übertragbar? Zahlreiche klinische Studien führen zu der Schlussfolgerung, dass eine Therapie mit Knoblauchpräparaten - Tagesdosis meist 600-900 mg Pulver - nur milde blutdrucksenkende Wirkung hat. Eine Analyse von 14 Untersuchungen im Zeitraum von 1986 –1995 ergab eine durchschnittliche Abnahme der systolischen und diastolischen Druckwerte um ca 7% (Schulz und Hänsel, 1999). Die Auflistung der Ergebnisse von 16 Autoren bei Koch u. Lawson (1996) ergibt Blutdrucksenkungen zwischen 0% und 17 % bei einer Dosierung von gleichfalls meist 600-900 mg Knoblauchpulver. Die klinische Forschung der letzten Jahre kam zu vergleichbaren Ergebnissen. Während Ackermann u. Mitarb. (2001) aus ihrer Metaanalyse folgern, dass Knoblauch keine signifikanten Effekte auf den Blutdruck ausübt, fanden Rahman u. Mitarb. (2006) unter 9 klinischen Studien 6 mit positivem Ergebnis. Man kann unterstellen, dass Wahl und Dosierung der Präparate für die unterschiedlich Beurteilung eine Rolle spielen, muss jedoch u. E. davon ausgehen, dass Knoblauch als Monotherapie der Hypertonie allenfalls bei grenzwertigen Blutdruckwerten infrage kommt. Bei Patienten mit niedrigem Ausgangsblutdruck, hoher Dosierung oder Kombination mit anderen antihypertensiven Medikamenten sollte man jedoch auch an die Möglichkeit orthostastisch bedingter Störungen denken (Reuter, 1988).

Mechanismen der Blutdrucksenkung

Die Senkung des Blutdrucks durch Alliumpräparate beruht offenbar auf mehreren Mechanismen, deren anteilmäßige Bedeutung noch der Klärung bedarf. Zur Rolle der Herzfrequenz, der ACE-hemmenden Eigenschaften sowie der Bedeutung von Prostazyklin im gegebenen Zusammenhang liegen eigene Untersuchungen vor, die begrenzte Aussagen ermöglichen. In der Literatur finden sich weiterhin Hinweise auf die Bedeutung des Knoblauchinhaltsstoffes Adenosin, der NO-Synthetase, einer Hemmung der Adenosin-Deaminase, sowie einer Hyperpolarisation des Membranpotentials der glatten Gefäßmuskulatur. Bezüglich der blutdrucksenkenden Wirksamkeit wässriger oder alkoholischer Extrakte gibt es widersprüchliche Angaben (Chandorkar u.Jain, 1973; Kiviranta u. Mitarb., 1989). Allicin scheint keine nennenswerte Wirkung auf den Blutdruck auszuüben, weil seine Beseitigung durch Kochen eines wässrigen Extraktes die drucksenkende Wirkung nicht beeinflusst (Rao u. Mitarb., 1981).

Aufgrund der recht erheblichen **Gewichtsabnahme**, die bei den Hochdruckratten von Ehrsam unter Knoblauchkonsum zu verzeichnen war, stellt sich die Frage, inwieweit dieser Faktor an der Senkung des Blutdrucks beteiligt war. Die Ergebnisse von **Hornstein,** der bei vergleichbarem Effekt auf den Blutddruck nur eine Gewichtsreduktion von 2,7 % verzeichnete, erlauben jedoch die Schlussfolgerung, dass dieser Gesichtspunkt keine nennenswerte Rolle für die antihypertensive Wirkung von Knoblauch spielt.

Eine Abnahme der **Herzfrequenz** als Folge einer Injektion von Bärlauchextrakt beim Hund registrierten schon Loeper und Mitarb. (1921). Bei den spontanhypertensiven Ratten von **Ehrsam** u. **Hornstein** bewirkte der Knoblauchkonsum in relativ hohen Dosen eine früh einsetzende **Bradykardie**, die wahrscheinlich zu der Senkung des arteriellen Blutdrucks beitrug. Dagegen hatte geringere Dosierung bei der Langzeitstudie von **Brändle** u. Mitarb. - mit weniger eindrucksvoller Beeinflussung

des Blutdrucks - keine signifikante Frequenzminderung zur Folge. Auch wurden die blutdrucksenkenden Knoblaucheffekte bei den Untersuchungen von Chandorkar u. Jain (1973) sowie Sial u. Ahmad (1982) durch Atropin nicht beeinflusst.

Dass Extrakte von Knoblauch, insbesondere aber von Bärlauch, die Aktivität des **Angiotensin-converting Enzyms** (ACE) hemmen, wurde von Elbl (1991) und von von Sendl und Mitarb. (1992) gezeigt. - **Rietz** (1993; 1994) bestimmte ACE mittels eine modifizierten fluorometrischen Methode nach Depierre u. Roth (1975). Als Substrat diente Z-Phe-His-Leu. Der lyophilisierte wässrige Bärlauchextakt zeigte in dem in vitro-Testsystem eine deutliche Hemmaktivität, die proportional zur Bärlauchkonzentration anstieg (Abb 30). Es wurden jedoch relativ hohe Konzentrationen von Bärlauch benötigt. **Die ACE-Aktivität im Plasma** wurde bei den SHR nach einer Fütterungsperiode von 12 Wochen bestimmt. Dabei ergaben sich für die Bärlauchgruppe signifikant geringere Werte als für die Kontrollen. Die Aktivität, bewertet anhand der Freisetzung von His-Leu (nmol pro ml Plasma und Minute) betrug bei der Bärlauchgruppe 26,4, bei der Kontrollgruppe 30,0, entsprechend einer Hemmung des Enzyms von 12%. Einer Überbewertung dieser Befunde bezüglich der Blutdruckeffekte steht die Tatsache entgegen, dass Bärlauch im Vergleich zu Knoblauch zwar über eine deutliche höhere Wirksamkeit als ACE-Hemmstoff verfügt, jedoch nach den Ergebnissen von Rietz über geringere antihypertensive Potenz (s. unten). Auch ist zu bedenken, dass Untersuchungen u.a. von Nagano u. Mitarb. (1991) am Modell der SHR eine enge Beziehung zwischen geringer ACE-Aktivität **im Plasma** und niedrigem Blutdruck in Frage stellen. Eine erhebliche Rolle scheinen die lokalen Renin-Angiotensin-Systeme zu spielen, z.B. in der Niere - im Myokard besonders auch für das Wachstum der Kardiomyozyten.

Nach Wagner u. Mitarb. (1991) hemmen Knochblauchpräparate (mehr als Bärlauch) die **Zyklooxygenase.** Ali u. Mitarb. (1993) berichten über eine dosisabhänige Hemmung der Prostanoidsynthese durch wässrige Knoblauchextrakte beim Ureter von Schafen. Dass jedoch die **Biosynthese von Prostazyklin** keinesfalls generell reduziert

wird, geht aus den Untersuchungen von **Rietz (1994)** hervor, auf die im Zusammenhang mit den antiyarrhythmischen Effekten von Knoblauch zurückzukommen ist. Rietz fand am **Langendorff-Herzen** sogar eine **Steigerung der Prostazyklinfreisetzung** nach Knoblauch- und Bärlauchkonsum. Über die Synthese im Gefäßendothel liegen keine eigenen Unterschungen vor.

Bei dieser Studie wurden unter Kontrollbedinungen sowie 3 Minuten und 8 Minuten nach Beginn einer Ischämie Proben des abfließenden Perfusats entnommen zur Bestimmung des Prostazyklinmetabiliten 6-oxo-$PGF_{1\alpha}$. (Synthese und Abbau von Prostazyklin gehen aus Abb. 31 hervor). Die Bestimmung des Metaboliten ist erforderlich, weil Prostazyklin selbst nur eine Halbwertszeit von 3-5 Minuten aufweist. Die Bestimmung erfolgte über einen Kohle-Einfachantikörper-Radioimmunessay für wässrige Proben. Die Konzentration von 6-oxo-$PGF_{1\alpha}$ wurde in pg/ml angegeben.

Die **Freisetzung von Prostazyklin aus dem Myokard** war vor Beginn der Ischämie in der Bärlauchgruppe leicht, in der Knoblauchgruppe signifikant erhöht. Während der Mangeldurchblutung war ein Rückgang der Freisetzung zu verzeichnen, die jedoch immer noch den jeweiligen Kontrollwert übertraf (Abb. 32).

Auch am Gefäßsystem wird über entsprechende Befunde berichtet. Rashid u. Mitarb. (1986) vermuteten eine Prostaglandin-ähnliche Aktivität des Knoblauchextraktes, und nach Mohammad u. Woodward (1986) steigert Knoblauch die Synthese von PGI_2 in den Gefäßendothelien. Auch bei dem Projekt von Ali u. Mohammed (1986) an Kaninchen ergab sich zwar eine dosisabhängige Hemmung der Plättchen-Thromboxansynthese, jedoch eine signifikante Zunahme der Prostazyklinsynthese nach intraperitonealer Applikation von Knoblauch (1 mg/kg). Nach Mayeux u. Mitarb. (1988) andererseits hemmt Allicin die Plättchen-Aggregation beim Menschen ohne Beeinflussung der Zyklooxygenase- oder Thromboxan-Synthetaseaktivität sowie des cAMP-Spiegels; die vaskuläre Prostazyklin-Synthetase soll nicht beeinflusst werden, und auch die Vasodilatation im Bereich der Mesenterialgefäße (der Katze) sei unabhängig von Prostaglandinfreisetzung oder β-adrenergen Mechanismen.

Die Beeinflussung der vasalen Prostazyklinsynthese durch Knoblauch und ihre Bedeutung für die Blutdrucksenkung bedarf demnach weiterer Untersuchungen. Die eindrucksvolle Hemmung der antihypertensiven Effekte von Knoblauch durch **Acetylsalicylsäure** bei den Versuchen von **Ehrsam** zeigt, dass Produkten der Zyklooxygenase große Bedeutung für die Regulation des Blutdrucks zukommt. Der Befund als solcher ist jedoch nicht beweisend für eine vermehrte Bildung von gefäßerweiterndem Prostazyklin durch die Droge. Die Hemmung der unter Kontrollbedingen bzw. vor ASA-Applikation vorhandenen Prostazyklinproduktion könnte den Gefäßtonus steigern, auch wenn die basale PGI_2-Synthese durch den Knoblauchkonsum keine Zunahme erfahren hatte. Auch eine Erhöhung der Prostazyklin/Thromboxan-**relation** könnte den Effekt erklären. Nach Srivastava (1984) sind wässrige Extrakte von Zwiebel und Knoblauch schwache Hemmer der Plättchen-Thromboxansynthese und reduzieren auch die Biosynthese von 6-keto-$F_{1\alpha}$ aus markierter Arachidonsäure in Ringpräparaten der Aorta, ohne jedoch die Prostazyklinproduktion aus **endogener** Arachidonsäure zu beeinträchtigen.
Auf jeden Fall ist der am intakten Versuchstier erhobene Befund von Ehrsam **für die Praxis relevant**, weil er zeigt, dass die antihypertensiven Wirkungen bestimmter Agenzien durch Hemmstoffe der Zykloxygenase aufgehoben werden können.

Die normalerweise geringe Absorption von **Adenosin** im Darm wird offenbar durch andere Inhaltstoffe von Knoblauch gefördert (Reuter, 1987). Auch wurde eine Hemmung der Adenosin-Deaminase beschrieben (Koch 1992; Melzig u. Mitarb., 1995), so dass Adenosin wahrscheinlich als Teilfaktor der Blutdrucksenkung eine Rolle spielt.

Weiterhin sind Effekte auf das **Membranpotential** der glatten Gefäßmuskulatur zu berücksichtigen im Sinne einer Hyperpolarisation (Siegel und Mitarb. 1991; 1992) bedingt durch Aktivierung von K^+-Kanälen und sekundäre Beinflussung von Ca^{++}-Kanälen. In vitro wurde eine Hemmung der Ca^{++} Aufnahme im Aortengewebe durch Knoblauchextrakt demonstriert (Mirhadi u. Singh, 1987). Besondere Beachtung

verdient schließlich der Befund von Das u. Mitarb. (1995) bezüglich einer gesteigerten Bildung von Stickoxid infolge erhöhter Aktivität der NO-Synthetase.

Es gibt somit nicht wenige Anhaltspunkte bezüglich der Mechanismen, die der Blutdrucksenkung durch Knoblauch zugrunde liegen. Die relative Bedeutung der einzelnen Faktoren bedarf jedoch weiterer Analyse.

Knoblaucheffekte auf Arrhythmieneigung und Größe der ischämischen Zone bei experimentellem Herzinfarkt

Isensee (1992); Isensee u. Mitarb. (1993); Jacob u. Mitarb. (1993); Rietz (1993); Rietz u. Mitarb. (1993; 1995)

Während bereits in den 70er und 80er Jahren des letzten Jahrhunderts zahlreiche tierexperimentelle und klinische Untersuchungen über Knoblaucheffekte auf das Herz-Kreislaufsystem vorlagen, u.a. über die Wirkungen auf den Blutdruck, die Fließeigenschaften des Blutes, die Fibrinolyse, auf Plasmalipide und Thrombozyten-aggregation, fanden die antiarrhythmischen Eigenschaften von Knoblauch erst in den 90-er Jahren Beachtung (Isensee, 1992; Isensee u. Mitarb., 1993; Jacob u. Mitarb., 1993; Martin u. Mitarb., 1994; Rietz u. Mitarb. 1993; 1995). In der umfassenden Buchdarstellung von Koch und Lawson (1996) wird dieser Gesichtspunkt noch nicht erwähnt. Einen protektiven Effekt von Knoblauch gegenüber Isoprenalin-induzierten Myokardnekrosen hatten Ciplea u. Richter bereits 1988 demonstriert.

Die Untersuchungen von **Isensee** wurden an Langendorff-Präparaten von männlichen, 4.1/2 Monate alten Wistarratten durchgeführt, die über einen Zeitraum von 10 Wochen einen Zusatz von 1% Knoblauchpulver (Lichtwer Pharma) zum Standardfutter erhalten hatten.

Die Herzpräparate wurden bei konstanter Stromstärke von 6,0 ml/min (bei einem Perfusionsdruck von 5,2 kPa) mit einer modifizierten Krebs-Henseleit-Lösung durchströmt. Um unter Kontrollbedingungen eine höhere Arrhythmie-Inzidenz zu erreichen, wurde bei den Ischämieexperimenten die K^+-Konzentration im Perfusat auf 3,0 mmol/l reduziert. Die Okklusion des Ramus interventricularis der linken Koronararterie erfolgte über 20 Minuten, Reperfusion bei einem anderen Kollektiv über 10 Minuten nach einer Ischämiedauer von 10 Minuten. Bei einer kleineren Gruppe wurde Kammerflimmern durch Infusion von Isoprenalin ($2x10^{-7}$ M) ausgelöst. Das EKG wurde bipolar vom Herzen abgeleitet. Die Injektion von Malachitgrün in die Aorta am Ende der Ischämie-Experimente erlaubte die Differenzierung von noch perfundiertem (Grünfärbung) und ischämischem (Fleischfarbe) Gewebe. Das Gewicht der unterperfundierten Region wird als Prozentsatz des gesamten Herzgewichtes angegeben. - Um Anhaltspunkte für die zugrunde liegenden Mechanismen zu finden, wurde - wie bereits erwähnt - das Fettsäureprofil der myokardialen Membranen analysiert. Von einer experimentellen Hemmung der Zyklooxygenase durch Acetylsalicylsäure wurden Hinweise auf eine denkbare Rolle der Prostanoide erwartet.

Die Herzen der Knoblauchgruppe schlugen unter Ischämie deutlich länger im Sinusrhythmus ohne Extrasystolen als die unbehandelten Kontrollen (5,2 vs. 3,9 min) Kammerflattern wurde bei keinem Herzen der Knoblauchgruppe registriert, dagegen bei ca 1/3 der Kontrollen. Auch die **Häufigkeit von Kammerflimmern** wurde durch die Vorbehandlung mit Knoblauch signifikant reduziert auf 50% vs. 88% (Abb. 33). Die ischämische Zone des Myokards war bei der Knoblauchgruppe signifikant kleiner als bei den unbehandelten Kontrollen (31,7% vs. 40,9%).

Hemmung der Zyklooxygenase durch Aspirin (Abb. 33, schwarze Säulen) steigerte die Inzidenz von **Kammerflimmern** sowohl bei der Knoblauchgruppe (von 50% auf 60 %) als auch bei den Kontrollen (von 88% auf 100%) nur geringfügig. Bei der Knoblauchgruppe wurden jedenfalls die Kontrollwerte der unbehandelten Tiere nicht erreicht im Gegensatz zu unseren Ergebnissen bei Öldiäten (s. Bd. 1). Immerhin war nach Aspirinapplikation bei 40% der behandelelten Tiere Kammerflattern zu verzeichnen (ohne ASA: 0%), die ischämische Zone nahm signifikant von 31,7% auf 39,3% zu, während die Steigerung bei den Kontrollen (von 40,9% auf 46,4%) die Grenze der Signifikanz nicht ganz erreichte.

Ausgeprägte antiarrhythmische Effekte der Knoblauchbehandlung waren auch in der **Reperfusionsphase** zu verzeichnen (Abb. 34). Während **Kammerflimmern** bei 90% der Kontrollen auftrat (80% irreversibel), war dies in der Knoblauchgruppe nur bei 30% der Fall (20% irreversibel). Die Häufigkeit von **Kammerflattern** während der Reperfusion wurde durch die Knoblauchdiät halbiert.

Die Befunde von Isensee (1992) wurden durch die nachfolgenden Untersuchungen von **Rietz** (1994) bestätigt, die den Vergleich der antiarrhythmischen Knoblauch- und Bärlaucheffekte zum Ziel hatten (s. unten; Tab. 4; Tab. 5; Abb. 35 bis Abb. 39).
Weiterhin konnte Rietz auch die Schutzwirkung einer oralen Vorbehandlung der Ratten mit Knoblauch (nicht aber mit Bärlauchblätterextrakt(!)) gegen **Isoproterenol-induzierte Rhythmusstörungen** demonstrieren (Tab. 6; Abb. 40; Abb 41). Kammerflimmern wurde beim Langendorff-Herzen durch Zusatz von $2x10^{-7}$ mol/l Isopreanlin zur Perfusionslösung ausgelöst. Nach 8-wöchigem Knob-lauchkonsum (1% lyophilisierter Extrakt als Zusatz zur Standardkost) war die Flimmerinzidenz signifikant reduziert (50% vs. 93% bei den unbehandelten Kontrollen). Über vergleichbare Ergebnisse mit Knoblauchextrakten an isolierten Vorhofpräparaten vom Hund berichteten zur gleichen Zeit Martin u. Mitarb. (1994).

Isoprenalin begünstigt über die Stimulierung der adrenergen β-Rezeptoren die Erregungsbildung in nomotopen und heterotopen Automatiezentren und das Auftreten von kreisenden Erregungen. Hohe Dosen erzeugen Herznekrosen, vorwiegend in der Apexregion, als Folge eines Ungleichgewichts zwischen O_2-Versorgung und O_2-Bedarf bei positiv inotroper Wirkung des Sympathikomimetikums, die bei hoher Dosierung mit einer Ca^{++}-Überladung der Myokardzelle einhergeht, sowie einer Lipidperoxidation durch freie Radikale (Endoh u. Blinks, 1988; Ferrans u. Mitarb., 1964; Hashimoto u. Mitarb., 1980; Reibel u. Mitarb., 1988; Rona u. Mitarb., 1959).

Gegenüber Isoprenalin-induzierten Rhythmussstörungen war Knoblauch wesentlich wirksamer als eine ω-3-reiche Diät (vgl. Bd. 1). Aufgrund dieser Ergebnisses stellt sich weiterhin die Frage, ob eine mit Knoblauch angereicherte Diät auch die **Mechanik** des Myokards bei sympathomimetischer Stimulierung beeinflusst.
An isolierten, dünnen Papillarmuskel vom linken Ventrikel des Rattenherzens wurde

die Ansprechbarkeit des Herzmuskels auf Isoproterenol (10^{-7} M) in Tyrodelösung untersucht **(Rietz, 1994)**. Die Reizung erfolgte mit Rechteckimpulsen von 2 ms Dauer und einer Frequenz von 0,5 Hz bei einer Reizstärke von 10% über dem Schwellenwert.

Isoproterenol bewirkte, wie zu erwarten, eine Zunahme der Kraftentwicklung und der Maximalgeschwindigkeiten von Kontraktion und Erschlaffung bei verkürzter Anstiegszeit des Mechanogramms, jedoch ohne signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Dagegen fanden Martin u. Mitarb. (1994) an Vorfhof-präparaten vom Hund eine dosisabhängige Hemmung der Isoprenalin-induzierten Kontraktilitätssteigerung; bei sonst unbehandelten Präparaten wirkte ein Knoblauch-dialysat negativ inotrop, besonders deutlich bei niedrigen Ca^{++}-Konzentrationen. Die in vivo-Befunde von Ehrsam und Hornstein sprechen jedoch gegen eine klinisch relevante Kontraktilitäsminderung durch therapeutische Knoblauchdosen.

Vasal vermittelte, zytoprotektive und antiarrhythmische Wirkungsmechanismen der Kardioprotektion durch Alliumpräparate

Was die Bedeutung einzelner **Inhaltsstoffe** von Knoblauch sowie die **Wirkungs-mechnismen** anbelangt, die dem Schutz des Herzens unter den Bedingungen von Ischämie und Reperfusion zugrundeliegen, so erlauben die vorgestellten Versuche noch keine definitive Aussage.

Neben den **schwefelhaltigen** sind auch mögliche Wirkungen anderer Inhaltsstoffe wie **Adenosin** und **Flavonoiden** zu berücksichtigen. Eine Hemmung myokardialer Effekte von **Katecholaminen** durch **Adenosin** fanden Schrader u. Mitarb (1977). Bezüglich der kardioprotektiven Effekte der Polyphenole wird auf nachfolge Kapitel verwiesen.

Es ist anzunehmen, dass die **Reduktion der ischämischen Zone** um 22 % auch die Arrhythmieneigung beeinflusst. Über relaxierende Effekte von Knoblauch auf das koronare Gefäßsystem wurde u.a. von Siegel u. Mitarb. (1991) und von Wolf u. Mitarb (1991) berichtet. Kim-Park u. Ku (2000) demonstrierten eine **NO-abhängige Vasorelaxation** und Hemmung hypoxisch bedingter Konstriktion an der isolierten Pulmonalarterie der Ratte. Die Beeinflussung der ischämischen Zone spricht dafür, dass an dem protektiven Effekt neben direkten Wirkungen an der Herzzelle eine **vasale Komponente** beteiligt ist. Während die Minderung der Blutviskosität für den Gesamtwiderstand im Kreislauf und damit die Knoblauch-induzierte Blutdrucksenkung nicht von wesentlicher Bedeutung sein dürfte, tragen die veränderten **Fließeigeschaften** des Blutes wahrscheinlich dazu bei, die Mikrozirkulation und damit die O_2-Versorgung im Randbereich des Infarktes zu verbessern.

Wie bereits erwähnt, konnten wir eine Beeinflussung des **Fettsäureprofils in den myokardialen Membranen** durch Knoblauchkonsum nicht bestätigen. Veränderungen der Membranfluidität über den Gehalt an Phospholipiden und Cholesterin (Brosche u. Mitarb., 1990; 1991) wären damit jedoch nicht ausgeschlossen.

Gefäßerweiterende und kardioprotektive Wirkungen von **Prostazyklin** beschrieben u.a. die Arbeitsgruppen von Szekeres (Lepran u. Mitarb.) und Johnston schon 1981 bzw. 1983. Hemmung der Zyklooxygenase mit Acetylsalicylsäure hatte jedoch bei den Knoblauchstudien unserer Arbeitsgruppe nur mäßigen Einfluss auf die Zeit bis zum Auftreten der ersten Rhythmusstörungen nach Beginn der Ischämie (Abb. 35) und die Häufigkeit der Arrhythmien (Abb. 36) im Gegensatz zu unseren Ergebnissen nach vermehrter Aufnahme von PUFAs, speziell der ω-3-Gruppe (s. Bd. 1). Andererseits wurde die ischämische Zone bei den behandelten Tieren unter Einwirkung von ASA signifikant um ca 24% vergrößert (Abb. 39).

Bei der Beurteilung ist zu berücksichtigen, dass Acetylsalicylsäure auch bei den Kontrollen die Inzidenz von Kammerflimmern und die Größe der ischämischen Zone

vergrößerte - wenn auch insignifikant. Eine anteilmäßige Beteiligung des Eikosanoidsystems an den antiarrhythmischen Effekten von Knoblauch möchten wir aufgrund der Prostazyklinmessungen von **Rietz** (Abb. 32) nicht ausschließen. Ein endgültiges Urteil bezüglich der Bedeutung der Prostanoide im gegebenen Zusammenhang ist jedoch ohne zusätzliche Bestimmung von Thromboxan nicht möglich.

Die günstige Wirkung einer **Hemmung von ACE** bei myokardialem Infarkt ist gut dokumentiert (Hock u. Mitarb., 1985; Linz u. Mitarb., 1986). ACE bewirkt die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II, welches die Arrhythmieneigung bei Ischämie steigert, die Infarktzone vergrößert und zum Abbau von Bradykinin beiträgt. Bradykinin reduziert seinerseits Arrhythmien und unterperfundierte Zone beim isolierten, ischämischen Herzen (Linz u. Mitarb., 1990).

Die Bedeutung der **antioxidativen Wirkungskomponente** von Knoblauch kann aufgrund der Arbeiten zahlreicher Autoren als gesichert gelten (u.a. Kouronakis u. Rekka (1991)). Auf die Rolle der Lipidperoxidation für die Pathogenese der ischämischen Myokardschädigung und den Stellenwert der antioxidativen Kardioprotektion haben besonders Meerson (1982) und Török (1984) frühzeitig hingewiesen. (Die Messungen der Photonenemission am Herzgewebe nach Knoblauchkonsum, über die später berichtet wird (**Rietz,** 1994), sind allerdings in dieses Konzept schwer einzuordnen). Für eine definitive Interpretation der antiarrhythmischen Knoblaucheffekte wären zusätzliche elektrophysiologische Messungen am Myokard unter Kontrollbedingungen, Ischämie und Reperfusion erforderlich.

Die eindrucksvollen Ergebnisse der Tierexperimente bezüglich kardioprotektiver Effekte von Knoblauch sind selbstverständlich nicht ohne weiteres auf die Bedingungen beim Menschen übertragbar. Vor allem bleibt zu prüfen, inwieweit auch geringe, in der Praxis tolerable Knoblauchdosen wirksam sind. Ein erfolgversprechender Ansatz wäre u. E. die kombinierte Anwendung von Knoblauch und ω-3-Fettsäuren, die sich, wie oben geschildert, bei Hochdruckratten als besonders effektiv

im Sinne einer Verlängerung der Lebensdauer erwiesen hat. Gleichgerichtete Effekte von ω-3-Öldiäten (vgl. Bd. I) und Alliumpräparaten ergaben sich auch bezüglich des arteriellen Blutdrucks, der Plasmalipide und der Fließeigenschaften des Blutes.

Antihypertensive und antiarrhythmische Effekte von Bärlauch

Rietz (1993; 1994)

Für eine bevorzugte Anwendung von Allium ursinum in der medizinischen Praxis könnte die geringere Geruchsbelästigung nach Genuss der Droge sprechen. Über die Auswirkungen von Bärlauch auf das Herz-Kreislaufsystem liegen jedoch weit weniger Studien vor als über die Pharmakologie von Knoblauch, sodass zusätzlich eine gesonderte Darstellung gerechtfertigt erscheint. Die Untersuchungen von **Rietz** sollten klären, ob auch bei Anwendung von Bärlauch vergleichbare anithypertensive und vor allem antiarrhythmische Effekte nachweisbar sind wie nach Knoblauchkonsum. Weitere Studien waren den zugrunde liegenden Wirkungsmechanismen beider Pflanzen gewidmet, vor allem den antioxidativen Effekten, der Bedeutung von Prostazyklin und der ACE-hemmenden Eigenschaften.

Die Untersuchungen wurden an männlichen Wistarratten durchgeführt, die bei Beginn der Vorbehandlung mit Bärlauch 8 Wochen alt waren, weiterhin an spontanhypertesniven Ratten (SHR Okamoto-Aoki) bei einem Ausgangsblutdruck von ca 175 mm Hg. Die Tiere erhielten über 8-12 Wochen eine Standard-Rattendiät (Ssniff^{R}) ohne bzw. mit 2% pulverisierten getrockneten Bärlauchblättern (Teutopharma). Soweit nicht besonders erwähnt, entsprechen die angewandten Methoden den bei Isensee dargestellten Verfahren.
Bei einem Vergleich zwischen den Effekten von Allium sativum und Allium ursinum aufgrund der in den Tabellen aufgeführten Zahlenwerte ist die unterschiedliche Dosierung der verabreichten Pulver zu berücksichtigen (1% bei Allium sativum, 2% bei Allium ursinum).

Das Körpergewicht der Ratten blieb unter Zufütterung von Bärlauch geringfügig hinter der Entwicklung der Kontrollen zurück, jedoch betrug die Differenz auch nach

12 Wochen weniger als 5 % (n.s.). Während der gesamten Beobachtungszeit wurde das Futter problemlos aufgenommen. Wie bei den Knoblauchkollektiven fielen auch hier etwas weichere Faeces auf.

Die Auswirkungen der „Bärlauchdiät" auf den **systolischen Blutdruck** wurden nur an einem Kollektiv von SHR mit bereits ausgeprägter Hypertonie untersucht. Während der 12-wöchigen Beobachtungszeit ergab sich im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen eine Tendenz zu niedrigeren Druckwerten. Die Differenz betrug im Mittel 9 mm Hg (n.s.). Mit anderen Worten: Der antihypertensive Effekt von Bärlauch war trotz höherer Dosierung deutlich geringer als der von Knoblauch. Anlässlich der Diskussion der Mechanismen, welche den blutdrucksenkenden Effekten von Knoblauch zugrunde liegen, wurde bereits über die relativ hohe **ACE-Hemmwirkug** wässriger Auszüge von Bärlauch berichtet – während die antihypertensive Potenz gering war.
Ventrikelgewicht und **Hydroxyprolinkonzentration** im Herzgewebe lagen bei der Bärlauchgruppe sehr geringfügig unter den Kontrollwerten.

Die Zeit bis zum Auftreten der ersten **Extrasystolen** nach Beginn der **Ischämie** wurde durch Bärlauchkonsum deutlicher verlängert als durch Knoblauch (Tab. 4; Abb. 35). Während sich bezüglich der Häufigkeit von **Kammerflattern** bei der Bärlauchgruppe kein wesentlicher Unterschied zum Kontrollkollektiv ergab, war **Kammerflimmern** unter Ischämie nur bei 20% der Bärlauchgruppe zu verzeichnen, dagegen bei 88% der unbehandelten Kontrollen und bei 50% der Knoblauchgruppe (Tab. 4; Abb. 36).
Mit Einsetzen der **Reperfusion** traten regelmäßig gehäufte **Extrasystolen** auf, die entweder innerhalb weniger Sekunden in **Kammerflimmern** übergingen oder wieder verschwanden. Im letzteren Fall waren in den folgenden Minuten weitere Arrhythmien zu verzeichnen. Während 90% aller Herzen der Kontrollgruppe in der Reperfusionsphase flimmerten, wurde die Inzidenz bei der Bärlauchgruppe auf 50%, bei der Knoblauchgruppe auf 30 % reduziert (Tab. 5; Abb. 37), die Häufigkeit von

Kammerflattern von 100% (Kontrollen) auf 70% (Bärlauch) bzw. 50% (Knoblauch) (Tab. 5; Abb. 38).

Die Größe der **ischämischen Zone** als Prozentsatz des gesamten Herzgewichtes (Abb. 39) betrug bei den Kontrollen 40,9%, bei der Knoblauchgruppe 31,7% und bei der Bärlauchgruppe 33,6 %.

Isoprenalin-induzierte Arrhythmien wurden dagegen durch vorausgehende Bärlauchanwendung (Blätterextrakt) nicht vermindert - im Gegensatz zu den eindeutigen Effekten einer Knoblauchdiät. Die Herzen wurden nach einer Äquilibrierungsphase von 10 Minuten über 20 Minuten mit dem β-Sympathomimetikum Isoprenalin ($2x10^{-7}$ M im Puffer) perfundiert. Während prophylaktischer Knoblauchkonsum die Zeit bis zum Auftreten der ersten Rhythmusstörungen von 3,5 Minuten (Kontrollen) auf 5,1 Minuten verlängerte und das Auftreten von Kammerflimmern von 93% auf 50% reduzierte, war bei der Bärlauchgruppe kein signifikanter protektiver Effekt erkennbar (Tab.6; Abb. 40; Abb. 41).
Ansonsten ist ein exakt quantitativer Vergleich der antiarrhythmischen Wirkung beider Pflanzen aufgrund der unterschiedlichen Dosierung der Extrakte nicht möglich. In der Reperfusionsphase nach Ischämie und besonders bei Isoprotenerol-induzierter Arrhythmie war Knoblauch trotz geringerer Dosis eindeutig überlegen.

Wie bereits erwähnt, war die **Freisetzung von Prostazyklin** aus dem Myokard bei der Studie von Rietz nach Bärlauchaufnahme sowohl vor als auch während der Mangeldurchblutung geringer als nach Knoblauchkonsum, jedoch höher als bei der unbehandelten Kontrollgruppe (Abb 32). Weitere Hinweise bezüglich der Bedeutung des Gewebshormons für die antiarrhythmischen Effekte von Bärlauch im Vergleich zu Knoblauch sollte die **Blockierung der Prostazyklinsynthese** geben. Hemmung der Zyklooxygenase mittels Aspirin bewirkte in allen Versuchsgruppen eine Verkürzung der Latenzzeit bis zum Auftreten der ersten Extrasystolen nach Einsetzen der Ischämie (Abb. 35). Die Inzidenz von Kammerflimmern wurde erhöht (Abb. 36); die bei den behandelten Tieren geringfügig, aber signifikant reduzierte ischämische Zone wurde

bei allen Gruppen vergrößert (Abb. 39). Aspirin förderte die Rhythmustörungen bei der Bärlauchgruppe stärker als bei der Knoblauchgruppe. Jedoch konnte die Hemmung des Enzyms die antiarrhythmischen Effekte von Knoblauch und Bärlauch nicht völlig verhindern. Andere, von der Zyklooxygenase unabhängige Faktoren müssen eine wesentliche Rolle spielen.

Versuche zu den Radikalfängereigenschaften von Knoblauch und Bärlauch

Rietz (1994); Rietz u. Mitarb. (1993; 1995); Török u. Mitarb. (1994)

Um die Bedeutung der Sauerstoffradikale für die Entstehung der Rhythmusstörungen zu demonstrieren und andererseits die antioxidativen Effekte von Knoblauch und Bärlauch als antiarrhythmische Wirkungskomponente zu dokumentieren, wurde ein Radikal-generierendes System benutzt (**Rietz**, 1994). Durch Steigerung der K^+-Konzentration in der Perfusionslösung auf 6,4 mM wurde beim Langendorffherzen die Inzidenz von reperfusionsbedingtem Kammerflimmern zunächst auf ca 20% reduziert. Nach Applikation von **Hypoxanthin** und **Xanthinoxidase** betrug die Flimmerinzidenz unter Reperfusion bei der Kontrollgruppe 89%. Der protektive Effekt einer Vorbehandlung mit Knoblauch zeigte sich in einer Abnahme auf 50%, bei der Bärlauchgruppe auf 66,7 % (Abb. 42).

Freie Radikale, die vor allem in der Reperfusionsphase entstehen, reagieren mit ungesättigten Fettsäuren in den Membranen. Hinweise auf das Ausmaß der **Peroxidation** geben u.a. indirekte Methoden wie die Bestimmung von **Malondialdehyd (MDA)**, einem Endprodukt bei Zersetzung membranärer Fettsäuren durch Sauerstoffradikale, weiterhin die Bestimmung von reduziertem **Glutathion (GSH)**. Die **quantitative Bestimmung der Radikalfängereigenschaften** von Knoblauch und Bärlauch erfolgte mit Hilfe der Chemilumineszenztechnik sowie der Elektronen-Spin-Resonanz-Spektroskopie (ESR).

Die **Chemilumineszenztsechnik** ermöglicht eine kontinuierliche Messung ablaufender Radikal- und Lipidperoxidationsreaktionen. Der molekulare Mechanismus, der in pflanzlichen Extrakten oder Gewebshomogenisaten während der Oxigenierung und Lipidperoxidation zu Lichtemission

führt, kann wahrscheinlich mit der klassischen Radikalreaktion erklärt werden, bei der ungesättigte Lipide mit entstehenden Lipidhydroperoxiden beteiligt sind (Cadenas u. Mitarb., 1981) (Details bei Rietz, 1994).

Neben Gewebsproben vom Herzen wurden auch Proben von Lunge, Niere, Leber und Milz untersucht. Um die Hemmwirkung von Knoblauch und Bärlauch auf Radikalreaktionen in vitro zu quantifizieren, wurde das jeweilige Pulver in physiologischer Kochsalzlösung oder Ethanol suspendiert, homogenisiert und nach 24 Stunden zentrifugiert. Der wässrige Auszug enthält nach enzymatisch induzierter Umwandlung von Alliin und Methylcysteinsulfoxid die hydrolytisch instabilen Thiosulfinate und - in geringen Mengen - deren Umwandlungsprodukte: Sulfide, Vinyldiithine, Ajoene und Thiole (Steinegger u. Hänsel, 1988; Koch und Han, 1988; Reuter, 1991; Pentz u. Mitarb, 1992). Da Ethanol das Enzym Alliinase ausschaltet und somit die Bildung von Allicin und seine Folgeprodukte verhindert (Koch, 1993), unterscheidet sich der ethanolische Extrakt wesentlich von dem wässrigen. Die Chemilumineszenz des Homogenisats und des Supernatants wurde anschließend nach Zugabe von t-Butylhydrochlorid (t-BHP) und zusätzlich nach Einleiten von Zigarettenrauch gemessen. Die Lösungen wurden in die Glaskuvetten des Luminometers (LB 9505, Fa Berthold, Wildbad; Photonenzähler) injiziert; t-BHP induzierte die Luminiszenz. Die Photonenemmission wurde über einen Computer und Monitor angezeigt und mit einem entsprechenden Programm ausgewertet. Die Beurteilung der Registrierung erfolgte aufgrund der Fläche unter der Kurve (Integral (cpm)), der größten Lichtemission ($Peak_{max}$ (cpm)) sowie des Zeitpunkts des maximalen Peaks (T_{max} (min). (cpm = counts per minute).
Die Wirkung von Knoblauch- und Bärlauchextrakten auf die induzierten Radikale ließ sich besonders gut mit dem Zigarettenrauchmodell von **Török** (1993) (Abb. 43) demonstrieren. Zigarettenrauch enthält immer Radikale, die durch ihre Reaktivität mit ungesättigten membranären Lipiden im Pflanzenextrakt und mit t-BHP anhand der Chemilumineszenzmethode gemessen werden können. Das Einleiten des Rauches in die NaCl-Lösungen oder Ethanol bewirkt mit Zusatz von t-BHP eine hohe Photonenemission (Abb. 44). Diese Reaktion wurde mit den entsprechenden Reaktionen der Knoblauch- und Bärlauchextrakte verglichen.

Abb. 45 zeigt, dass das **NaCl-Supernatant** von Knoblauch und Bärlauch die Radikal- und Lipidperoxidationen reduzierte und somit die chemiluminometrische Reaktion erheblich abschwächte. Die Aktivitäten von Knoblauch und Bärlauch waren weitgehend identisch. Legt man die Fläche unter der Kurve zugrunde, so ergibt sich eine Radikalreaktionshemmung von ca 80%. Die Blockierung der Alliinase im

alkoholischen Supernatant hatte zur Folge, dass Knoblauch die chemiluminometrische Reaktion nur geringfügig reduzierte, während die Hemmung durch Bärlauch 94% betrug (Abb. 46). Die hohe Reaktivität des Bärlauchextraktes könnte nach Auffasung von Rietz auf dem Chlorophyllgehalt der Bärlauchblätter beruhen.

Die Reaktion verschiedener Organe auf „oxidativen Stress" und ihre Beeinflussbarkeit durch Knoblauch war sehr unterschiedlich. Unter Kontrollbedingungen war die stärkste Photonenemission bei der Untersuchung von Extrakten aus Lungengewebe zu verzeichnen, die geringste bei Lebergewebe, letzteres wahrscheinlich aufgrund ihres Gehaltes an antioxidativen Vitaminen (Foote, 1976). Auch bei Nierengewebe war die Emission relativ gering; die Harnsäure soll über Radikalfängereigenschaften verfügen (Becker u. Mitarb., 1989). Die Reaktivität von Herz und Milz lag zwischen den Werten für Lungen- und Lebergewebe.
Während die Untersuchung der **Photonenemission nach Knoblauchkonsum** im Lebergewebe eindeutig reduzierte Werte ergab (Abb. 47), wurden für das Herzgewebe - überraschend - sogar geringfügig höhere Werte gemessen (Abb. 48). Aufgrund der Tatsache, dass das Herzgewebe nach Knoblauchkonsum keinen Einfluss auf die induzierte Lipidperoxidation hatte, ist anzunehmen, dass an der Genese der Reperfusionsarrhythmien andere, von der oxidativen Membranschädigung unabhängige Mechanismen wesentlich beteiligt sind.

Das zweite, von **Rietz** in Zusammenarbeit mit **Belágy** benutzte Verfahren, das eine quantitative Bewertung der Radikalfängereigenschaften von Knoblauch und Bärlauch erlaubt, die **Elektronen-Spin-Resonanz-Spektroskopie**, bestätigt im Prinzip die Ergebnisse der Chemilumineszenzmessungen. Die relative Intensität der ESR-Spektren nahm mit steigender Supernatant-Zugabe (Extraktion mit NaCl) ab, wobei sich der Bärlauchextrakt als aktiver erwies (Abb. 49a,; Abb. 49b). Dies bedeutet, dass die Inhaltsstoffe der Extrakte mit steigenden Konzentration zunehmend in der Lage sind, Radikale abzufangen. Für den **ethanolischen Extrakt von Bärlauch** ergab sich

ein ähnlicher Kurvenverlauf wie bei Extraktion mit NaCl-Lösung, vereinbar mit der Feststellung, dass die **Radikalfängereigenschaften des Bärlauchs** im Gegensatz zu Knoblauch **nicht an ein intaktes Alliin-Alliinase-System gebunden** sind.

Die vorgestellten Untersuchungen demonstrieren die antioxidative Potenz beider Pflanzen. Der **Vergleich** der untersuchten kardiovaskulären Wirkungen **von Bärlauchblättern und Knoblauchzwiebeln** zeigt jedoch, dass - bei richtungsmäßiger Übereinstimmung der meisten Effekte - im Detail erhebliche quantitative Differenzen existieren, nicht nur bezüglich der antioxidativen Wirksamkeit alkoholischer Extrakte. Während sich für die antiarrhythmischen Effekte unter den Bedingungen von Ischämie und Reperfusion nur mäßige Unterschiede ergaben, konnte Bärlauch die Inzidenz von Isoproterenol-induziertem Kammerflimmern nicht reduzieren. Weiterhin war die Blutdrucksenkung durch Bärlauchkonsum bei SHR trotz höherer Dosierung deutlich geringer als nach Knoblauchapplikation, desgleichen die Freisetzung von Prostazyklin aus dem Myokard. Dagegen hatten Extrakte aus Bärlauchblättern eine stärkere ACE-hemmende Potenz als entsprechende Extrakte aus Knoblauchzwiebeln.

Was die **Relevanz der antioxidativen Eigenschaften** anbelangt, so ist nochmals besonders auf den Schutz vor Oxidation der Membranlipide sowie der LDL-Fraktion von Cholesterin hinzuweisen (Borek, 2001; Lau, 2006; Ou u. Mitarb., 2003). Der Nutzen antioxidativer Interventionen wird durch neuere experimentelle und klinische Untersuchungen bestätigt, u.a. von Cuzzocrea u. Mitarb. (2001), Flora (2007), Valko u. Mitarb. (2007), Sankaranarayanan u. Mitarb. (2007).

Wirkungen von Alliumpräparaten auf sonstige Organsysteme

Die wesentlichen, für das Herz-Kreislaufsystem relevanten Knoblaucheffekte sind in Tab. 7 nochmals zusammengefasst. Daneben wurde eine Vielzahl weiterer, medizinisch relevanter Wirkungen beschrieben: Schutz vor Strahlenschäden, vor Mutationen; krebsverhütende, blutzuckersenkende (einschließlich Regeneration der Langerhansschen Inseln), antibakterielle, antivirale, amöbizide, fungizide, antiparasitäre, antitoxische (z.B. Schwermetalle, Galactosamin, Tetrachlorkohlenstoff, Isoprenalin), immun-modulatorische und entzündungshemmende Wirkungen (z.B. bei rheumatoider Arthritis); Beeinflussung von Motorik und Sekretion im Magen-Darmkanal. (Lit. u.a. bei Ernst, 1987; Hofbauer u. Mitarb., 2000; Koch u. Lawson, 1996; Münchberg u. Mitarb., 2007; Lau, 2006; Ou u. Mitarb., 2003; Reuter, 1988; Reuter und Sendl, 1994; Sankaranarayanan 2007; Schulz u. Hänsel, 1999). Auch Verbesserung kognitiver Funktionen, Prävention von vorzeitigem Altern, neurodegenerative Erkrankungen, selbst Morbus Alzheimer und Parkinson werden als Indikationen diskuktiert (Borek (2001; Valko u. Mitarb. 2007). Die Relevanz einer Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion (Winterhoff u. Egen-Schwind, 1991) bedarf weiterer Untersuchungen.

Polyphenole

Vorkommen und Klassifizierung

Die Polyphenole gehören neben den Karotinoiden, pflanzlichen Enzyminhibitoren und den bereits besprochenen Sulfiden zu den "sekundären Pflanzenstoffen", die in den letzten Jahrzehnten zunehmend das Interesse der Ernährungswissenschaftler, aber auch der Ärzte fanden. Wie eingangs betont, bedeutet „sekundär" keinesfalls, dass diese Stoffgruppe als zweitrangig einzustufen ist. Werden doch gerade Polyphenolen zahlreiche günstige Effekte zugeschrieben: Senkung erhöhten Blutdrucks und erhöhter

Cholesterinwerte bei Steigerung von HDL, antiarteriosklerotische Wirkungen; Schutz vor Thrombosen; entzündungshemmende Wirkungen; günstige Effekte bei Diabetes; Schutz vor Infektionen, vor Krebserkrankungen, selbst vor Morbus Parkinson und Alzheimer sind Gegenstand der Diskussion. Gesichert ist vor allem eine negative Beziehung zwischen Rotweingenuss und koronarer Herzerkankung (St. Leger und Mitarb., 1979). Die günstigen Effekte beruhen z. T. auf den antioxidativen Eigenschaften der Inhaltsstoffe. Substanzen mit hoher antioxidativer Potenz finden sich u.a. in Trauben, Rosinen, Wein, Weißdorn, Tee (vor allem Grüntee), Ginkgo, Granatäpfeln, Pinienrinde, Pflaumen, Moosbeeren, Heidelbeeren, Brombeeren, Erdbeeren, Grünkohl, Brokoli, Spinat, roten Rüben, Kakaoprodukten. Die Verfügbarkeit der meisten sekundären Pflanzenstoffe in den Speisen wird durch Kochen beeinträchtigt.

Im gegebenen Zusammenhang gilt unser Interesse den Phenolen als Inhaltsstoffen von Weißdorn und Traubenkernextrakt, und zwar in erster Linie im Hinblick auf ihre protektiven Wirkungen bei Durchblutungstörungen des Herzens. Bis heute wurden in den verschiedensten Pflanzen eine immense Zahl von Molekülen mit Polyphenol-Struktur identifiziert. Die Bedeutung der Hydroxylgruppen für die antioxidative Aktivität der Moleküle wurde u. a. von Pratt u. Hudson (1990) beschrieben.

Man kann die Phenole in Flavonoide und Nicht-Flavonoide einteilen (Abb. 50). Zu letzteren gehören die Phenolsäuren, Ligane und Stilbene, von denen die Effekte des Trihydrostilbens Resveratrol wohl am häufigsten untersucht wurden.

Die Flavonoide werden in mehrere Unterklassen eingeteilt :

Flavonole, Flavone, Isoflavone, Flavanone, Anthocyanidine und Flavanole. Zu den Flavanolen zählen die Procyanidine (Proanthocyanidine) als Oligomere oder Polymere von Catechin oder Epicatechin und ihrer Gallatestern.

Es ist zu beachten, dass die Benennung der einzelnen Untergruppen (Tab. 8) sich oft nur in einem Buchstaben unterscheidet, was zu Verwechslungen Anlass geben kann. Auch ergeben sich bezüglich der Klassifizierung Differenzen zwischen verschiedenen Autoren, gelegentlich sogar innerhalb einer Publikation:

So werden z.B. in der Monographie von Schulz u. Hänsel (1999) Flavonoide, Procyanidine und Catechine als wichtige Inhaltsstoffe von Weißdompräparaten aufgeführt, also quasi gleichgeordnet,

während andere Autoren die oligomeren Prozyanidine als Untergruppe der Flavonoide bezeichnen (Manach u. Mitarb., 2004; Samman u. Mitarb., 1996). Petereit u. Nahrstedt (2005) sprechen in der Einleitung ihres Beitrags von "flavonoiden Verbindungen, wie Procyanidine, stellen jedoch in der Zusammenfassung ihrer Übersicht die Flavonoide den oligomeren Procyanidinen gegenüber.
Tab. 8 und Abb. 50 entsprechen weitgehend der Klassifizierung nach Soleas u. Mitarb. (1997).

Kardioprotektive Wirkungen von Weißdom (Crataegus)

Schon seit Jahrhunderten wurden dem Weißdorn, auch Hagedorn oder Mehldorn genannt, heilkräftige Wirkungen zugeschrieben, so von dem griechischen Gelehrten Dioskurides (1. Jh. n. Chr.), freilich meist mit anderer Indikationsstellung als heute, z.B. in der Volksmedizin u. a. als Mittel gegen Durchfall oder „Fluss der Frauen". Gegen „Herzleiden" soll Crataegus erstmals in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts in Irland mit Erfolg eingesetzt worden sein (Lit. s. bei Czygan, 2005). Inzwischen ist die Anwendung von Weißdornpräparaten seit Jahrzehnten im Bereich der "Schulmedizin" etabliert (s. "Crataegutt Fibel", Schwabe u. Mitarb., 1960) und erfreut sich zunehmender Wertschätzung. Neben der guten Verträglichkeit ist dies auf die sich in idealer Weise ergänzenden Inhaltsstoffe und Wirkungskomponenten der Droge zurückzuführen, die Blutdruck, Koronardurchblutung, myokardiale Kontraktilität, Herzfrequenz und Herzrhythmus betreffen. So gibt es kaum eine positiv inotrope Substanz, bei der, wie bei Crataegus, nicht nur proarrhythmische Nebenwirkungen fehlen, sondern sogar antiarrhythmische Eigenschaften zu verzeichnen sind (Pöpping u. Mitarb., 1995; Schulz u Hänsel, 1999). Die Studien unserer Arbeitsgruppe konzentrierten sich auf die Schutzwirkung von Crataegus vor malignen Arrhythmien und Gewebstod des Herzens unter den Bedingungen von Ischämie und Reperfusion.

Inhaltsstoffe und Applikationsformen

Weißdorn gehört zur Familie der Rosengewächse. Es gibt über 100 verschiedene Arten, von denen hauptsächlich Crataegus oxyacantha, Crataegus monogyna und Crataegus laevigata zur Herstellung therapeutischer Präparate Verwendung finden. Weißdornpräparate basieren meist auf wässrig-alkoholischen Extrakten von getrockneten Zweigspitzen des blühenden Strauchs (Crataegi folium cum flore). Sie enthalten verschiedene Flavonoide, besonders auch Procyanidine und deren Bausteine, weiterhin Triterpensäuren und aromatische Karbonsäuren (Hänsel u. Mitarb., 1992). Toxikologisch kann der geringe Gehalt an dem mutagenen, aber elektrophysiologisch und aufgrund seiner anticarcinogenen Wirkungen interessanten Flavonols Quercetin vernachlässigt werden.
Als Leitsubstanzen für die Prüfung der pharmazeutischen Qualität werden die Flavonoide oder die Gruppe der oligomeren Procyanidine herangezogen. Die Konzentration der Flavonoide in Blättern + Blüten beträgt ca 1 %. Die Früchte enthalten weniger Flavonoide - mit einem höheren Anteil an Procyanidinen. (Übersichtsarbeiten siehe Ammon u. Händel, 1981, Ammon u. Kaul, 1994; Gaedcke, 2005); Kaul, 1998; Manach u. Mitarb, 2004; Petereit u. Nahrstedt, 2005; Schulz u. Hänsel, 1999).

Zytoprotektive und antiarrhthmischer Effekte von Weißdorn bei Ischämie und Reperfusion

Al Makdessi u. Mitarb (1996; 1999); Jacob u. Mitarb. (1995); Müllner u. Mitarb. (1995)

Am Modell des isolierten Ratenherzens untersuchten **Al Makdessi** u. Mitarb. (1996) die Auswirkungen einer Vorbehandlung mit Crataegus oxyacantha auf die Freisetzung der **Laktatdehydrogenase** (LDH) während kardialer Ischämie und Reperfusion.

LDH ist eines der spezifischen Enzyme, die aus geschädigtem Gewebe austreten. Die Bestimmung der Enzymaktivität im Serum wird im Tierexperiment und in der klinischen Infarktdiagnostik als Marker der Myokardschädigung benutzt (u.a. van Bilsen u. Mitarb., 1989; Bricknell u. Opie, 1978; Sakai u. Mitarb., 1975; Erickson u. Morales, 1961; Sobel u Shell, 1972). Die Plasmakonzentration des Enzyms, für dessen Freisetzung im Wesentlichen oxidative Effekte auf die myokardialen Zellmembranen mit gesteigerter Permeabilität verantwortlich sind (Ganote u. Kaltenbach, 1979; Sakai u. Mitarb., 1975; van der Vusse u. Mitarb., 1994), erlaubt eine quantitative Bewertung der Schädigung des Gewebes (Jennings u. Mitarb., 1986).

Die Versuchstiere von **Al Makdessi**, männliche Wistar-Ratten, wurden in eine Kontrollgruppe und eine Crataegusgruppe unterteilt. Letztere erhielt einen Zusatz von 2% Crataeguspulver zum Futter, standardisiert auf 2,2% Flavonoide. Im Hinblick auf die relativ langsame Manifestierung der Crataeguswirkungen wurden die Untersuchungen erst 3 Monate nach Behandlungsbeginn durchgeführt. Die Herzen wurden isoliert und retrograd bei konstantem Druck nach Langendorff perfundiert. Nach einer Äquilibrierungsphase von 10 Minuten Dauer wurde der Ramus interventricularis der linken Koronararterie für 110 Minuten unterbunden, gefolgt von einer Reperfusionsphase von 30 Minuten (Abb. 51a). Nach Passage des Koronarsystems wurde im koronaren Perfusat die LDH-Aktivität (mU/min) nach 5, 30, 90 120 und 150 Minuten spektroskopisch bestimmt.

Die Entwicklung der Tiere verlief unter der 3-monatigen Medikation unauffällig, abgesehen von einer geringeren Nahrungsaufnahme der Crataegusgruppe. Bei Beginn der Messungen betrug das Körpergewicht der behandelten Tiere im Mittel 343 g vs. 376 g bei den Kontrollen, während das Anfangsgewicht identisch war (140 g). Die **LDH-Aktivität im Effluat** (Abb. 51b.) war in der präischämischen Phase sehr gering (Kontrollen 16,5, Crataegusgruppe 26 mU/min) und stieg auch während der Okklusion der Koronararterie, d.i. bis S3 in Abb. 51, nur sehr geringfügig an. Mit Beginn der Reperfusion (S4) kam es zu einer erheblichen Zunahme der LDH-Aktivität. Offenbar wurde das während der späten Ischämiephase freigesetzte Enzym nach Ansammlung im Interstitium jetzt ausgewaschen, wobei sich der Anstieg der Enzymaktivität bei der Crataegusgruppe als signifikant reduziert erwies (1777 vs. 3795 mU/min). Bei der letzten Messung, nach einer Reperfusionsdauer von 30

Minuten, war die Aktivität auf 347 mU/min (Kontrollen) bzw. 390 mU/min (Crataegusgruppe) abgefallen ohne signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen. Die koronare Stromstärke ging während der Versuchsdauer auf 60-70% des Anfangswertes zurück..

Die erheblich Reduktion der LDH-Freisetzung ist beweisend für die Schutzwirkung der Crataegusmedikation bei Mangeldurchblutung. Die Ergebnisse sind gut vereinbar mit der Bestimmung der minderdurcbbluteten sowie der nekrotiscben Zone bei experimenteller Ischämie (**Müllner** u. Mitarb., 1995; **Jacob** u. Mitarb., 1995).

Die Bestimmung der Zonen basiert auf der Färbung des Myokards nach Versuchsende mit Malachitgrün und Triphenyltetrazoliumchlorid, welche die Differenzierung von 3 Gewebsbezirken ermöglicht: Eines normal perfundierten Anteils, der dunkelgrün bzw. in einer Mischfarbe erscheint, eines nicht perfundierten, aber noch vitalen Anteils, der rot erscheint, und der Nekrosezone, die aufgrund eines verminderten Gehaltes an Reduktionsäquivalenten blassgelb erscheint (für Details zur Methodik siehe Müllner (1996) sowie Teil 1. dieser Dokumentation).
Auch bei diesen Studien wurde dem Standardfutter der Versuchsgruppe Crataeguspulver beigemengt (1% bzw. 2% über 3 bzw. 4 Monate). Wie in Teil 1. beschrieben, wurde die K^+-Konzentration der Perfusionslösung des Langendorffherzens auf 3,4 mmol/l reduziert, um die Häufigkeit der Arrhythmien unter Kontrollbedingungen zu steigern. Ischämie wurde durch Unterbinden der LAD erzeugt.

Die Vorbehandlung mit Crataegus hatte eine erheblich reduzierte Inzidenz **Ischämie- und Reperfusions-bedingter Rythmusstörungen** zur Folge. Nach Abbinden des LAD ergab sich bei der Crataegusgruppe von Müllner im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen eine Verlängerung der Zeitspanne zwischen dem Beginn der Ischämie und dem erstem Auftreten von Extrasystolen (Mittelwert 357s vs. 99s). Die Zahl der Extrasystolen während der gesamten Versuchsdauer war signifikant vermindert (363 vs. 1322), das Auftreten von Kammerflattern+Kammerflimmern sogar auf 1/8 des Kontrollwertes reduziert. Irreversibles Flimmern wurde bei der Kontrollgruppe bei 10 von 15 Herzen, bei der Crataegusgruppe nur bei 2 von 15 Herzen verzeichnet.

Während bei der Crataegusgruppe das **minderdurchblutete Areal** (Massenprozent bezogen auf das Gesamtherz) nur tentativ kleiner war als bei den Kontrollen, war die Größe der **Nekrosezone** auf ca 1/5 des Kontrollwerts reduziert (1,14% vs. 6,0%) (Abb 52). Im Hinblick auf die relativ geringe Beeinflussung der minderdurchbluteten Zone erscheint die Annahme berechtigt, dass die Vorbehandlung mit Crataegus unter den Bedingungen von Ischämie und Reperfusion neben vasalen Effekten direkt zytoprotektive Wirkungen ausübt.

Die Schutzwirkung von Crataegus gegen Reperfusionsarrhythmien nach **globaler Ischämie** des Herzens wurde von **Al Makdessi u. Mitarb.** (1999) demonstriert. Männliche Wistarratten erhielten einen 2-prozentigen Zusatz eines Crataegusextrakts mit einem Flavonoidgehalt von 2,2% (LI 132, Lichtwer Pharma) zur Standardkost.

Die Untersuchungen am Langendorff-Herzen wurden 3 Monate nach Beginn der Behandlung durchgeführt. Die Herzen wurden mit einer modifizierten Krebs-Henseleitlösung (K^+-Konzentration 3,4 mmol/l) perfundiert. Bei Voruntersuchungen hatten sich in Übereinstimmung mit den Befunden von Penny u. Sheridan (1983) wesentliche Unterschiede bezüglich der Prävalenz und der Art der Rhythmusstörungen in Abhängigkeit von der Ischämiedauer ergeben, besonders auffällig zwischen 18. und 20. Minuten. Entsprechend wurden die Versuchstiere in 2 Gruppen eingeteilt ("Gruppe 18" bzw. "Gruppe 20"), bei denen die Reperfusion nach 18 bzw. 20 Minuten einsetzte und jeweils über 20 Minuten erfolgte. Bei der Auswertung wurde die Prävalenz von ventrikulären Tachykardien (VT), Flattern (FL) und Flimmern (VF) berücksichtigt. Unter dem Begriff "maligne Arhythmien" wurden FL+VF zusammengefasst.

Prämedikation mit Crataegus konnte **maligne Arrhythmien**, die nach einer Ischämiedauer von 20 Minuten auftraten zwar nicht verhindern, reduzierte aber die Prävalenz fast um die Hälfte. Bei dem Kontrollkollektiv dieser Gruppe flimmerten 8 von 9 Herzen während der gesamten Reperfusionsperiode. Ventrikuläre Tachykardien waren dagegen vorübergehend bei 5 von 7 Ratten der vorbehandelten Gruppe zu verzeichnen; d.h. unter der Wirkung von Crataegus trat eine weniger maligne Form der Rhythmusstörung in Erscheinung.

Nach einer Ischämiedauer von 18 Minuten war die Prävalenz maligner Arrhythmien deutlich geringer; sie wurde durch Crataegus von 48% auf 8% vermindert. Aus Abb. 53 sind die Rhythmusstörungen für die einzelnen Tiere der "Gruppe 18" zu entnehmen. Man erkennt bei 5 von 8 Herzen der Kontrollgruppe langdauemde Perioden von malignen Arrhythmien, während bei der Crataegusgruppe umgekehrt 5 von 8 Herzen ausschließlich oder vorwiegend im Sinusrhythmus schlugen.

Im Gegensatz zu den genannten Studien erbrachten spätere Untersuchungen von Rothfuß (2000) und Rothfuß u. Mitarb. (2001) keine Hinweise für kardioprotektive Wirkungen von Crataegus unter den Bedingungen von Ischämie und Reperfusion. Die Untersuchungen wurden an mit Crataegusextrakt (0,5/Kg) vorbehandelten Wistarratten durchgeführt (Herz in situ sowie Langendorff-Präparate). Nach Abbinden des Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie war die ischämische Zone nicht reduziert. Rythmusstörugen wurden sogar früher und häufiger verzeichnet als bei unbehandelten Kontrollen, was als Folge erhöhter intrazellulärer Ca^{++}-Konzentratiion interpretiert wurde.

Andererseits sind die Ergebnisse der Studien von Müllner u. Al Makdessi in Übereinstimmung mit den an unterschiedlichen tierexperimentellen Modellen - meist ebenfalls bei der Ratte - durchgeführten Untersuchungen von Chatterjee u. Mitarb. (1997), Krzeminski u. Chatterjee (1993), Kurkok (1992) sowie Veveris u. Mitarb. (2004). Auch bei durch Aconitin, $CaCl_2$ oder Adrenalin verursachten Rhythmustörungen wirkten Crataegusextrakte antiarryhthmisch (Lit. bei Ammon u. Kaul, 1994). Aufgrund der erwähnten Diskrepanzen sowie einiger Unstimmigkeiten in der Literatur bezüglich der elektrophysiologischen Grundlagen, über die im folgenden berichtet wird, sind weitere Studien dringend erforderlich.

Mechanismen der kardioprotektiven Wirkung von Crataguspräparaten.

Während nach Szekeres (1987) kardioprotektive Wirkungen auf die **nekrotische Zone** nur bei nichtstereoidalen antiinflammatorischen Substanzen zu verzeichnen sind, war bei unseren Versuchen unter Crataegusmedikation die Größe dieses Areals im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen eindeutig reduziert. Neben **funktionellen** Änderungen auf Membranebene sind als Teilursache der beschriebenen Crataeguseffekte **strukturelle Wirkungen** anzunehmen, vor allem auch ein **Schutz der Membranstruktur**, wie sich aufgrund der Reduktion ischämisch bedingter LDH-Freisetzung und Nekrosezone ergibt. Die Tatsache, dass Crataegus bei unseren Ischämieversuchen die Größe der nekrotischen Zone relativ mehr beeinflusste als die Größe des minderdurchbluteten Areals spricht für die wesentliche Bedeutung einer direkt **zytoprotektiven** Wirkungskomponente. Das Ausmaß der Myokardnekrose beeinflusst seinerseits die Anfälligkeit des Myokards für maligne Rhyhtmusstörungen.

Jedoch trägt die **koronare Dilatation** (Josef u. Mitarb., 1995; Koch u. Chatteerjee, 2000; Mävers u. Hensel, 1974; Roddewig u. Hensel, 1977; Schüssler u. Mitarb., 1995; Siegel u. Mitarb., 1994; 1996) zweifellos zur Begrenzung lokaler ischämischer Schädigung des Gewebes bei. Im Gegensatz zu den Effekten von Digoxin bewirken Crataegusextrakte eine Steigerung der koronaren Stromstärke. Die Minderung des **Gefäßtonus** beruht auf einem endothelabhängigen, **NO-vermittelten Mechanismus**. Ein Extrakt aus Crataegus oxyacantha und monogyna mit hohem Gehalt an Procyanidinen bewirkt eine vermehrte Produktion von zyklischem GMP und eine Relaxation der Rattenaorta, Effekte, die auf die Procyanidine zu beziehen sind (Kim u.Mitarb., 2000). Flavonoidkomponenten von Crataegusextrakt wie Rutin und Vitexin beeinflussten im Gegensatz zu den Procyanidinen den Gefaßtonus nicht. Die Procyanidineffekte wurden durch Methylenblau sowie durch N(G)-nitro-L-arginin und Tetraethylammonium gehemmt, nicht dagegen durch Atropin, Diphenylhydramin, Substanz P, Propranolol, Nifedipin, Verapamil und Glibenclamid.

Koch u. Mitarb. (2005) zeigten am isolieren Rattenherzen, dass die durch den Crataegusextrakt WS 1442 bewirkte Steigerung der koronaren Stromstärke sowohl durch Entfernung des Endothels aufgehoben wird als auch durch Hemmung der NO-Synthetase, der Guanylatzyklase oder Blockierung der Ca^{++}-abhängigen K^{+}-Kanäle. Die Vasodilatation durch Crataegus ist nach Auffassung der Autoren Folge erhöhter Freisetzung von NO aus dem Endothelium, vermittelt über eine Öffnung dieser Kanäle. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Brixius u. Mitarb. (2003) bei Versuchen an isolierten Gefäßringen von Ratte und Mensch. Weiterhin könnte eine Hemmung der Thromboxan A_2-Biosynthese zu der Gefäßrelaxation beitragen, die in-vitro bei Einwirkung eines Extrakts von Crataegus oxyacantha registriert wurde (Vibes u. Mitarb. 1994).
Besondere Erwähnung verdienen im gegebenen Zusammhang auch die erfolgreichen tierexperimentellen Untersuchungen von Koch u. Mitarb. (2004) zur **Prävention von Restenosen** nach Koronarangioplastie durch den Crataegusextrakt WS 1442.

Neben der koronaren Vasodilatation dürfte die erheblich **verbesserte O_2-Utilisation** als Wirkungskomponente der Kardioprotektion eine Rolle spielen. Pöpping u. Mitarb. (1995) zeigten durch Ausschalten der mechanischen Prozesse mittels 2,3-Butandion-monoxim, dass die verbesserte Ökonomie im Wesentlichen die **Ionen-transportmechanismen** betrifft.

Im Gegensatz zu den Effekten anderer inotroper Substanzen wurde von mehreren Autoren eine Verlängerung der myokardialen **Refraktärzeit** durch Crataegusextrakte registriert (Müller u. Mitarb., 1996; Joseph u. Mitarb., 1995; Pöpping u. Mitarb.,1995). Jedoch sind die Ergebnisse elektrophysiologischer Untersuchungen teilweise kontrovers. So fanden Siegel u. Mitarb. (1994; 1996) am Papillarmuskel des Hundeherzens unter Einwirkung eines Crataegusextrakts eine gesteigerte Anstiegsgeschwindigkeit ("elektrophysiologisches V_{max}") bei verkürzter Dauer des Aktionspotentials. Aufgrund ihrer Untersuchungen am Kaninchenpapillarmuskel betrachten Siegel u. Mitarb. (1996) Crataegusextrakte als „phytopharmakologische

Kaliumkanalaktivatoren". Dagegen zeigte sich bei den Untersuchungen von Müller u. Mitarb. (1996) am isolierten Papillarmuskel des Meerschweinchens nach Zugabe eines Crataegusextraks zum Muskelbad neben einer geringen, nicht signifikanten Abnahme des Ruhepotentials sowie von V_{max} eine eindeutige Verlängerung der Aktionspotentialdauer. Die „Erholung" von V_{max} nach Ablauf einer Erregung - als Maß für die Erholung der Na^+-Kanäle - verlief verzögert. In diesem Zusammenhang wäre zu prüfen, ob eine Beziehung zu den Befunden von Wallace u. Mitarb. (2006) besteht, welche die Hemmung eines persistierenden Na^+-Influx durch Quercetin u. Resveratrol beschreiben (s. Kapitel „Traubenkernextrakte").
Eine Erklärung für die z.T. widersprüchlichen Befunde verschiedener Autoren steht aus; Speziesabhängigkeit als alleinige Ursache ist unwahrscheinlich.

Von wesentlicher Bedeutung für die Wirkungen von Crataeguspräparaten sind zweifellos die **antioxidativen Eigenschaften** der Droge. Der Erfolg einer antioxidativen Therapie wurde generell schon von Meerson u. Mitarb. (1982) und Török u. Mitarb. (1984) in erster Linie auf den Schutz vor Lipidperoxidation der Zellmembranen zurückgeführt. Am Beispiel des Hundeherzens in situ zeigten Török u. Mitarb., dass die Injektion eines synthetischen Radikalfangers nach Ligatur des Ramus descendens der linken Koronararterie die ischämisch bedingte ST -Hebung und Verlängerung der QT -Dauer sowie das Auftreten von Extrasystolen erheblich reduzieren und Kammerflimmern verhindern kann. Neutrophile Leukozyten setzen unter den Bedingungen von Ischämie und Reperfusion Sauerstoffradikale und sonstige zytotoxische Substanzen frei. Chatterjee u. Mitarb. (1997) sowie Veveris u. Mitarb. (2004) betonen in diesem Zusammenhang die Hemmung der Leukozyten-Elastase durch Crataegus. Bei den Untersuchungen von Chatterjee zeigte eine an oligomeren Procyanidinen reiche Extraktionsfraktion eine wesentliche stärkere Potenz als Radikalfänger, stärkere Hemmung der Lipidperoxidation sowie der humanen, neutrophilen Elastase als eine mit Flavon-Verbindungen angereicherte Fraktion. Im Vordergrund steht die antioxidative Wirkungskomponente von Crataegus auch bei der sehr instruktiven Studie von Jayalakshmi u. Mitarb. (2004), welche die Protektion des

Herzens vor Isoproterenol-induzierter Lipidperoxidation in Serum und Herz, vor Myokardnekrosen, einem Anstieg von "Markerenzymen" sowie vor einer Abnahme antioxidativer Enzyme zum Gegenstand hat. Die durch freie Radikale induzierte Lipidperoxidation ist ein wichtiger Faktor für die die Entstehung myokardialer Nekrosen durch Isoproterenol.

Bei der Studie von Jayalaksmi u. Mitarb. reduzierte die Vorbehandlung der Ratten mit einem alkoholischen Extrakt aus Beeren von Crataegus oxyacantha (0,4 ml pro 100g Körpergewicht über 30 Tage) den durch Injektion toxischer Dosen von Isoproterenol bewirkten Anstieg der Lipidperoxide in Serum und Herzgewebe erheblich, desgleichen den Anstieg mehrerer Enzyme im Serum (Alanin- Transaminase, Aspartat- Transaminase, Laktat-Dehydrogenase, Kreatin-Kinase). Die Abnahme der Aktivität antioxidativer Enzyme im Herzen wurde weitgehend verhindert (Glutathion- Reductase, Glutathion-Peroxidase, Glutathion-S- Transferase, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase, Superoxid-Dismutase, Catalase; weiterhin Askorbinsäure, (α-Tokopherol und reduziertes Glutathion). Auch histologisch wurde die protektive Wirkung der Crataegusmedikation dokumentiert.

Die Beziehung zwischen der antioxidativer Wirksamkeit und dem Gehalt an **Polyphenolen** und einzelnen Untergruppen wurden von Bahorun u. Mitarb. (2003) an Extrakten aus Zellkulturen von Crataegus monogyna demonstriert. Die kardio-protektiven Eigenschaften von Crataegus werden heute in erster Linie mit ihrem Gehalt an Flavonoiden in Zusammenhang gebracht. Nach Chatterjee u. Mitarb. (1997) sind die antioxidativen, Elastase-hemmenden und kardioprotektiven Effekte des Crataegusextraktes WS-1442 vorwiegend auf die **oligomeren Procyanidine** zu beziehen, wie sich bei Vergleich von Fraktionen mit unterschiedlichem Gehalt an Flavonen und oligomeren Procyanidinen ergab.

Nach den Beobachtungen von Guendjev (1977) werden durch einen Inhaltsstoff von Weißdorn auch die Prozesse der **Revaskularisierung** nach experimentellem Infarkt stimuliert. Bei dieser Studie erhielten weibliche Wistarratten 2 Tage vor und 10 Tage nach der Ligatur der linken Koronararterie ein gereinigtes Flavonoid aus den Blättern von Crataegus monogyna ("Crataemon").

Auch unter dem Gesichtspunkt der **Arterioskleroseprophylaxe** ist die antioxidative Wirkungskomponente von Crataegus von Interesse: Quettier-Deleu u. Mitarb (2003) konnten zeigen, dass Crataegusextrakte in Abhängigkeit von ihrem Gehalt an Polyphenolen die Cu^{++}-induzierte Oxidation von LDL hemmen. Als besonders wirksam erwies sich das dimere Procyanidin B_2.

Darüber hinaus finden sich bereits in der Literatur der 60er und 70er Jahre des letzten Jahrhunderts tierexperimentelle Belege für cholesterin- und triglyceridsenkende Wirkungen von Crataegusextrakten sowie die Verhinderung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen (für Lit. s. Ammon u. Händel, 1981)

Beeinflussung der myokardialen Kontraktilität durch Crataeguspräparate

Im Zusammenhang mit den tierexperimentellen Ergebnissen ist auf die **positiv inotropen Effekte** von von Crataegus hinzuweisen. Die Kontraktilitätssteigerung wurde u.a. am isolierten Herzen (Trunzler u. Schuler, 1962) bzw. Herz-Lungenpräparat von Meerschweinchen (Josef u. Mitarb., 1995, Schüssler u.Mitarb., 1995), an PapillarmuskeIn von Hunden (Siegel u. Mitarb., 1994), isolierten Herzmuskelzellen der Ratte (Pöpping u. Mitarb., 1994; 1995) dokumentiert, aber auch an Muskelzellen aus menschlichem Vorhof- und Ventrikelmyokard (Schmidt-Schweda u. Mitarb., 2000) sowie Streifenpräparaten von menschlichen, suffizienten und insuffizienten Herzen (Brixius u. Mitarb., 1998; Münch u. Mitarb., 1997; Schwinger u. Mitarb., 2000). Über weitere in vitro- und in vivo-Studien berichten Ammon und Kaul in ihrer Übersicht von 1994. Klärungsbedürftig sind u.a. unterschiedliche Ergebnisse bezüglich des formalen Ablaufs des Mechanogramms unter Crataeguseinwirkung: Im Gegensatz zu anderen Autoren ergab sich bei den Versuchen von Pöpping u. Mitarb.

mit steigender Konzentration des Extrakts eine zunehmende Verlängerung der mechanischen Anstiegszeit und Gesamtkontraktionsdauer.

Was die zugrunde liegenden Mechanismen anbelangt, postulieren Schwinger u. Mitarb. aufgrund von Experimenten mit kompetitiven Radioliganden eine Hemmung der sarkolemmalen Na^+/K^+-ATPase durch Crataegus, d.h. einen **Digitalis-ähnlichen Wirkungsmechanismus** der positiven Inotropie. Die Kontaktilitätssteigerung ging mit einer Amplitudenzunahme des intrazelllären Ca^{++}-Transienten einher. Besonders bedeutsam erscheint, dass auch beim insuffizienten Myokard sowohl die Kontraktionskraft als auch die beim insuffizienten Herzen gestörte **Frequenz-Kraft-Beziehung** durch den Extrakt WS 1442 sowie durch eine mit Flavonen angereicherte Fraktion positiv beeinflusst wurde, **nicht** jedoch durch eine Flavon-freie, mit **oligomeren Procyanidinen** angereicherte Fraktion. Auch bei den Untersuchungen von Pöpping u. Mitarb (1995) waren nach Anwendung teilweise gereinigter oligomerer Procyanidine in einem Konzentrationsbereich zwischen 0,1 und 30 µg/ml keine positiv inotropen Wirkungen zu verzeichnen. Dies steht im Gegensatz zu der Auffassung von Schmidt-Schweda u. Mitarb. (2000), die die positiv inotropen Effekte von Crataegus aufgrund ihrer Untersuchungen an isolierten Myozyten aus menschlichem Vorhof- und Ventrikelmyokard vorwiegend auf oligomere Procyanidine beziehen - entsprechend älteren Arbeiten (s. bei Ammon u. Kaul, 1994). - Josef u. Mitarb., Pöpping u. Mitarb. sowie Schüssler u. Mitarb. postulierten eine Hemmung der Phosphodiesterase, Siegel u. Mitarb. eine Stimulierung der ß-adrenergen Rezeptoren. Mit dem formalen Ablauf des Mechanogramms bei Pöpping u. Mitarb. ist die Annahme katecholaminartiger Effekte von Crataegospräparaten allerdings nicht vereinbar. Ein cAMP-abhängiger Mechanismus wurde von Schwinger u. Mitarb. ausgeschlossen, während die Autoren als mögliche Teilursache der positiv inotropen Wirkung - wie auch Pöpping u. Mitarb. - eine gesteigerte Ca^{++}-Sensibilität des kontraktilen Apparates diskutierten.

Den positiv inotropen Effekten einerseits und den kardioprotektiven Wirkungen andererseits liegen offenbar unterschiedliche Prozesse zugrunde. Jedenfalls ist die Annahme berechtigt, dass an den Herz-Kreislaufeffekten von Crataegus auf zellulärer Ebene **verschiedene Mechanismen** beteiligt sind (Tab. 9; Tab. 10, Tab.11).

Klinische Anwendung

Über klinische Erfahrungen mit einem Weißdornpräparat wurde schon in der "Crataegutt Fibel" von 1960 anhand großer Patientenkollektive berichtet. Inzwischen existiert eine umfangreiche klinische Literatur. Der Wissensstand des letzten Jahrhunderts ist der Monographie von Schulz und Hänsel zu entnehmen.

Als wichtigstes Anwendungsgebiet gilt bisher die **nachlassende Leistungsfähigkeit des Herzens** entsprechend **Stadium II nach NYHA**, wobei als Tagesdosis 600-900, mindestens 300 mg Crataegusextrakt empfohlen wurden. Das **„Altersherz"** stellt eine besonders häufige Indikation für die Anwendung von Crataegus dar. Auch bei **stenokardischen Beschwerden** und als Zusatzbehandlung bei **Hypertonie** wurden Weißdornpräparate empfohlen, daneben bei Nervosität und Schlaflosigkeit. Eine Blutdrucksenkung wird bei hypertonen, jedoch nicht bei hypotonen Patienten registriert, eine - bei Herzinsuffizienz meist erwünschte - Senkung der Herzfrequenz wird bei tachykarden, nicht bei bradykarden Patienten verzeichnet (während oligomere Procyanidine am isolierten Organ die Frequenz steigern (Lit. s. Ammon u. Kaul, 1994)).

Neuere Publikationen, z.B. Fong u. Bauman, (2002) und Rigelsky u. Sweet (2002), bestätigen im Prinzip diese Erfahrungen. Die Indikationen wurden an großen Kollektiven in randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien gesichert und z. T. erweitert (Degenring u. Mitarb., 2003; Eichstädt u. Mitarb., 2003; Leuchtgens, 1993; Pittler u. Mitarb., 2003; Tauchert, 2002; Weikl u. Noh, 1992).

Neben den Beschwerden der Patienten wie Dyspnoe und Mattigkeit wurde in der Regel die körperliche Belastbarkeit aufgrund der Fahrradergometrie bewertet, weiterhin das Druck-Freqenzprodukt. Die positive Beeinflussung der links-ventrikulären Auswurffraktion, erklärbar durch Nachlastsenkung und Inotropie, war schon von Weikl u. Noh (1992) sowie von Eichstsädt u. Mitarb. (1989) demonstriert worden. Bei der Studie von Eichstädt handelt es sich um eine Subgruppen-Analyse der Daten von vier publizierten Untersuchungen an Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Insuffizienz der Klasse I und II. Die genannten Studien erlauben die Schlussfolgerung, dass Crataeguspräparate nicht nur in leichten, sondern auch in fortgeschrittenen Fällen eine sinnvolle Ergänzung synthetischer Arzneimittel darstellen bei guter Verträglichkeit auch höherer Dosen, z.B. 1800 mg WS 1442.

Besondere Erwähnung verdient die umfangreiche, multizentrische SPICE-Studie *(Survival and Prognosis: Investigation of Crataegus-Extract WS 1442 in CHF)*, die mit internationaler Beteiligung unter Federführung von Ch. Holubarsch (2000; 2005) an 2600 Patienten im NYHA-Stadium II und III (mit einer links- ventrikulären Auswurffraktion unter 35 %) durchgeführt wurde. Bei dieser Studie interessierten neben den hämodynamischen Parametern und dem Beschwerdebild der Patienten vor allem auch prognostische Aspekte.

Die Tagesdosis der Crataegusgruppe betrug 900 mg WS 1442 über einen Zeitrum von jeweils 2 Jahren, zusätzlich zu der üblichen Standardtherapie. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum ersten kardialen Ereignis (Herzinfarkt; Tod kardialer Ursache; Hospitalisierung aufgrund fortschreitender Herzinsuffizienz. Sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Belastungstoleranz, ventrikuläre Auswurffraktion und Lebensqualität.

Als wesentliches Ergebnis dieser Studie ergab sich bei der Crataegusgruppe neben einer eindeutigen Reduzierung kardialer Ereignisse eine signifikante **Verlängerung der Lebensdauer,** die bei Anwendung von Digitalisglykosiden bisher nicht verzeichnet wurde. Damit rückt - neben den günstigen Wirkungen auf die Symptomatik der Herzinsuffizienz - die protektive Wirkungskomponente von Crataegus einschließlich der antiarrhythmischen Effekte in den Vordergrund des Interesses.

Präventive Wirkungen betonen auch andere Autoren. So postulieren Chang u. Mitarb. (2005) eine vorbeugende Wirkung von Weißdornpräparaten vor Hypertonie, Hyperlipidämie und Herzinsuffizienz. Epidemiologische Studien sprechen für eine enge Beziehung zwischen der Aufnahme von Polyphenolen mit der Nahrung und reduziertem Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall (Hertog u. Mitarb., 1995).

Die wesentlichen Crataeguseffekte auf das Herz-Kreislaufsystem sind in Tab. 9 und 10 nochmals zusammengefasst. Ungünstige Nebenwirkungen einer Behandlung mit Crataeguspräparaten sind relativ selten und meist nicht schwerwiegender Natur. Daniele u. Mitarb. (2006) berichten aufgrund einer Literaturanalyse, die nur die Verwendung von Monopräparaten berücksichtigte, bei einer Gesamtzahl von 5577 behandelten Patienten über 166 unerwünschte Wirkungen. Am häufigsten wurden Benommenheit/Schwindel, gastro-intestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Migräne und Herzklopfen registriert. Dem "WHO spontaneous reporting scheme" wurden auch zwei Fälle von gastro-intestinalen Blutungen gemeldet, wobei die kausale Zuordnung wohl nicht eindeutig ist. Insgesamt ist die Therapie mit Weißdornpräparaten als gut verträglich einzustufen.

Kardioprotektive Wirkungen von Traubenkernextrakt (Vitis vinifera) und Rotwein

Neben Weißdorn enthalten auch andere Pflanzen reichlich Polyphenole. Extrakte aus Traubenkernen erwiesen sich als antioxidativ wirksam (Aldini u. Mitarb., 2003; Simonetti u. Mitarb., 2002; Maffei Facino u. Mitarb.,1996, 1999), gefäßerweiternd (Fitzpatrick u. Mitarb., 2002; Aldini u. Mitarb., 2003) und protektiv gegen Ischämie- und Reperfusions-bedingte Beeinträchtigung der myokardialen Kontraktilität (Maffei Facino u. Mitarb., 1996, 1999). Als wichtigste kardioprotektiv wirksame Inhaltsstoffe von roten Trauben, die u.a. für das „französische Paradox“ (Renaud u. Lorgeril, 1992) verantwortlich sind, gelten oligomere Procyanidine, Quercetin und Resveratrol (Wallace u. Mitarb., 2006).

Beeinflussung der Arrhythmie-Inzidenz und der Laktatdehydrogenase-Freisetzung nach globaler Ischämie des Rattenherzens durch Vorbehandlung mit Traubenkernextrakt

Al Makdessi u. Mitarb. (2006)

Die Studie von **Al Makdessi** u. Mitarb. (2006) konzentrierte sich auf die bisher weniger beachteten antiarrhythmischen Wirkungen von Traubenkernextrakten unter den Bedingungen der Reperfusion sowie die LDH-Freisetzung als Maß der ischämischen Schädigung des Herzgewebes.

Die Untersuchungen wurden an Langendorff-Präparaten von männlichen Sprague- Dawley-Ratten durchgeführt. Die Procyanidingruppe erhielt über 3 Wochen eine Beimischung von 3% Leucoselect (Indena S. p. A., Mailand) zur Standarddiät. Leucoselect ist ein Komplex aus Procyanidinen und Sojabohnen-Lecithin (1:3). Die Flavanole, gewonnen aus Vitis vinifera, stellten eine standardisierte Mischung dar, die Gallensäure, Katechin, Epikatechin und Epikatechin-3-O-Gallat mit unterschiedlichem Polymerisationsgrad enthielt. Sojabohnen-Lecithin steigert die Bioverfugbarkeit bei oraler Aufnahme der Procyanidine (Maffei Facino u. Mitarb., 1999).
Die Langendorffpräparate wurden mit einer modifizierten Krebs-Henseleitlösung perfundiert, deren K^+-Konzentration auf 3 mmol/l herabgesetzt war, um das Auftreten von Rhythmusstörungen zu erleichtern. Nach einer Phase globaler Ischämie durch Unterbrechung der Perfusion für 20 Minuten folgte eine Reperfusion über 30 Minuten. Neben dem EKG wurden epikardiale monophasische Aktionspotentiale registriert. Bewertet wurden die Inzidenz und Dauer von Kammerflimmern (VF), Kammertachykardien (VT) und Kammerflattern (FL).
Zwecks Bestimmung der LDH-Aktivität wurden Proben des auslaufenden Perfusats in der Äquilibrierungsphase und sofort nach Beginn der Reperfusion entnommen (vergl. Al Makdessi u. Mitarb., 1996).

Bei der Leukoselectgruppe war in der präischämischen Phase kein Einfluss auf die Herzfrequenz ersichtlich. Unter der **globalen Ischämie** kam es von der ersten Minute an zu einem Rückgang der Herzfrequenz. Bei 11 von 13 Herzen der Kontrollgruppe trat zwischen der 3. und 15. Minute ein Herzstillstand ein, während die restlichen Herzen mit einer Frequenz von 50-70/min weiter schlugen. Demgegenüber war in der Procyanidingruppe bei 5 Präpraten ein Herzstillstand zu verzeichnen, bei den restlichen 4 Organen eine Bradykardie von 15-60/min.

Während der **Reperfusionsphase** wurde die Inzidenz von **Kammerflimmern** durch die Vorbehandlung mit Traubenkernextrakt von 85% auf 56% reduziert, und die durchschnittliche Dauer der Flimmerepisoden, bezogen auf die Dauer der Reperfusion, war signifikant vermindert (Abb. 54 a). Reversibel war Kammer-

flimmern nur bei 2 Herzen der Procyanidingruppe, wo Flimmern alterniered in kurze Episoden von Kammerflattern, tachykardem oder bradykardem Sinusrhythmus überging.

Wie nach Vorbehandung mit Crataegus war die ischämiebedingte **LDH-Freisetzung** bei der Procyanidingruppe im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen signifikant reduziert (67 mU/min vs. 160 mU/min (Abb. *54 b*).

Die Ergebnisse der Studie bestätigen somit die Wirksamkeit oraler Zufuhr von Polyphenolen aus Traubenkernextrakt im Hinblick auf die Prävention von Gewebsuntergang und malignen Rhythmusstörungen bei Ischämie und Reperfusion. Über antiarrhythmische Effekte von oligomeren Procyanidinen aus Traubenkernen bei Ischämie und Reperfusion hatten Berti u. Mitarb. (2003) am Beispiel des isolierten Kaninchenherzens berichtet - neben günstigen Auswirkungen auf koronare Perfusion, Herzdynamik und Prostazyklinfreisetzung. Antiarrhythmische und zytoprotektive Effekte von Resveratrol - gleichfalls ein wichtiger Inhaltsstoff von Rotwein - demonstrierten Hung u. Mitarb. (2000; 2002; 2004) und Ray u. Mitarb. (1999). Die Beeinflussung der Freisetzung von Markerenzymen bei Ischämie durch Leukoselekt wurde auch von Maffei Facino u. Mitarb. (1999) am Beispiel der Kreatinkinase nachgewiesen.

Nach unseren Untersuchungen ist die antiarrhythmische Wirkung der aus Traubenkernen gewonnenen Polyphenole mit den Wirkungen der Crataegus-Prämedikation vergleichbar. Gemessen an der Effekten mariner ω-3-Fettsäuren (siehe Band 1 dieser Dokumentation, u.a. Isensee u. Mitarb., 1994; Müllner, 1996), erscheint die protektive Wirkung weniger eindrucksvoll, wobei sich jedoch das Problem einer Vergleichbarkeit der Dosierung ergibt.

Wirkungsmechanismen der Kardioprotektion durch Trauben-Polyphenole.

Die wesentlichen kardioprotektiv relevanten Wirkungen der Rotweinphenole und die zugrunde liegenden Mechanismen sind zusammenfassend in Tab. 12a und 12b aufgelistet. Im Hinblick auf die Untersuchungen von Al Makdessi ist zu berücksichtigen, dass bei dem benutzten Traubenkernextrakt „Leukoselekt" die Wirkung der Procyanidine im Vordergrund standen. Rotwein enthält weitere effektive Inhaltsstoffe wie Quercetin und Resveratrol. Der Gehalt an verschiedenen Polyphenolen ist in den Kernen und der Haut der Weintrauben am höchsten. Man kann aber davon ausgehen, dass die Effekte von Rotwein und die Wirkungen des von uns benutzten Traubenkernextraktes ähnlich sind.

Als Teilmechanismen der Kardioprotektion unter den Bedingungen von Ischämie und Reperfusion können die **gefäßdilatierenden Wirkungen** der Traubenphenole - bei **gesteigerter NO-Synthese** (Aldini u. Mitarb., 2003; Fitzpatrick u. Mitarb., 2002; Hung u. Mitarb., 2000) - betrachtet werden ebenso wie der Schutz der Zellmembranen aufgrund der **antioxidativen Wirkungskomponente** (Frankel und Mitarb., 1993; Cao u. Li, (2004). Actis-Goretta u. Mitarb. (2003) fanden auch eine **ACE-hemmende Wirkung** von Procyanidinen.

Interessante Analogien zu den Effekten der ω-3-Fettsäuren ergeben sich bezüglich der Beeinflussung verschiedener Ionenkanläle. So zeigten Liew und Mitarb. (2005) eine Hemmung der myokardialen **Ca^{++}-Kanäle vom L-Typ** durch Resveratrol mit Verkürzung der Plateaudauer des Aktionspotentials entsprechend den Befunden von Gülch, Kullmann und Ross nach Fischöl-angereicherter Diät (s. Band I dieser Dokumentation). Einer Ca^{++}-Überladung der Myokardzelle wirkt mittelbar auch die Hemmung der **potentialgesteuerten Na^{+}-Kanäle** entgegen, die unter der Einwirkung von Quercetin, Katechin und Resveratrol zu verzeichnen ist (Wallace u. Mitarb., 2006). Insbesondere konnten letztere Autoren zeigen, dass durch das Stilben

Resveratrol und das Flavonol Quercetin auch ein **„später Na^+-Influx“** blockiert wird. Dieser „persistierende“ Na^+-Einstrom tritt unter den Bedingungen von Ischämie/Reperfusion in Erscheinung (Maltsev u. Mitarb., 1998; Xiao u. Allen, 1999) oder wird experimentell durch bestimmte Gifte (z.B. Anemonia sulcata Toxin II) erzeugt (Wallace u. Mitarb., 2006). Der späte Na^+-Influx kann über den Na^+/Ca^{++}-Austausch zu einem pathologischen Anstieg der **diastolischen zytoplasmatischen Ca^{++}-Konzentration** und damit zu Nachpotentialen, Nachkontraktionen, Kontrakturneigung und ventrikulären Arrhythmien führen. Resveratrol reduziert sowohl den Schweregrad der Rhythmussstörungen als auch die Größe der Infarktzone (Hung u. Mitarb., 2000; Ray u. Mitarb., 1999). Man darf somit die kardioprotektiven Inhaltsstoffe der Weintrauben nicht auf die oligomeren Prozyanidine einengen. - Neben den genannten Effekten wurde auch ein Einfluss von Resveratrol auf **K^+-Kanäle** demonstriert (Orsini u. Mitarb. (2004).

Wie auch die Diskussion über die inotropen Wirkungen von Crataeguspräparaten zeigte, sind systematische vergleichende Untersuchungen bezüglich qualitativ und/oder quantitativ unterschiedlicher Wirkungen der einzelnen Pflanzenphenole erforderlich.

Rotwein oder Weißwein?

Günstigen Wirkungen eines **mäßigen Alkoholkonsums** für das Herz-Kreislaufsystem, vor allem im Hinblick auf die Verhütung der koronaren Herzkrankheit, wurden u. a. von Criqui (1996), Goldberg u. Mitarb. (1996) sowie von Kannel u Ellison (1996) beschrieben. Die Frage, inwieweit dem Alkohol als solchem protektive Eigenschaften zukommen, ist immer noch Gegenstand der Diskussion, u.a. bei Grønbaek, 2004, während die Arbeitsgruppe dieses Autors die Vorteile des Weinkonsums gegenüber anderen alkoholischen Getränken bestätigt (Grønbaek u. Mitarb., 2000).

In **Tierversuchen** an Hunden mit cholesterinreicher Ernährung zeigte sich die **Überlegenheit speziell von Rotwein** bezüglich der Verhinderung arteriosklerotischer Läsionen (Klurfeld u. Kritchevski, 1981). Bier hatte keinen Effekt. Phenole aus Rotwein und polymere Tannine aus Traubenkernen reduzierten bei Ratten Gesamtcholesterin und LDL-Fraktion (Yugurani u. Mitarb., 1992; Tebib u. Mitarb., 1994). Tannine aus Traubenkernen (Ruf u. Mitarb., 1995; Renaud u. Ruf, 1996) hemmten die Plättchenaggregationn bei Ratten. Rotwein und Traubensaft, jedoch nicht Weißwein, schützten vor Thrombose bei Hunden (Demrow u. Mitarb., 1995). Bei gesunden Versuchspersonen steigerte Weißweingenuss den Blutspiegel von LDL- und HDL-Cholesterin, während Rotwein einen Anstieg von HDL sowie eine reduzierte Plättchenaggregationstendenz bewirkte (Seigneur u. Mitarb., 1990). Gleichfalls bei Gesunden stiegen Plasma-HDL und Plasma-apo-A-I nach 2-wöchigem Rotwein-, jedoch nicht nach Weißweinkonsum (Lavy u. Mitarb, 1994). Dagegen verzeichneten Struck u. Mitarb. (1994) nach längerdauernder (3-monatiger) Aufnahme beider Weinsortene eine signifikante Abnahme der LDL-Cholesterinfraktion sowie der Thrombin-induzierten Plättchenaggregation. Die Lipidperoxidation von LDL in einem Radikal-erzeugenden System war nach zweiwöchigem Rotweingenuss stark reduziert, wobei sich ein erhöhter Gehalt an Phenolen in der LDL-Fraktion ergab (Fuhrmann u. Mitarb., 1995). Jedoch nahm die Neigung zu Lipidoxidation bei der Weißweingruppe sogar zu. Aus der Studie von Goldberg u. Mitarb. (1996) geht hervor, dass für die unterschiedlichen Effekte die Quantität der Phenole in den beiden Weinsorten eine entscheidende Rolle spielt. Der Gesamtgehalt an Phenolen wird für Weißwein auf 0,01%, für Rotwein auf 0,2 % veranschlagt (Soleas u. Mitarb. (1997).

Polyphenole aus anderen pflanzlichen Quellen

Auch über Kreislaufeffekte von Polyphenolen anderer Herkunft gibt es inzwischen zahlreiche Berichte. Besonders umfangreich ist die Literatur über das breite Anwendungsspektrum von **Pycnogenol**, einem standardisierten Extrakt aus der Rinde der (französischen) **maritimen Pinie** (z. B. Moini u. Mitarb., 2000; Packer u. Mitarb., 1999; Rohdewald, 1999). Der Extrakt enthält eine Mischung von Flavonoiden, hauptsächlich Procyanidinen, sowie Phenolsäuren, deren synergistische Wirkung die jeweiligen Effekte der einzelnen Komponenten übertrifft. Neben den Radikalfängereigenschaften werden die vasodilatierenden und ACE-hemmmenden Wirkungen besonders betont mit Anwendungsmöglichkeiten im Bereich von Herz-Kreislauferkrankungen, Strahlenschutz, bei immunologischen Störungen und neurodegenerativen Erkankungen. Erwähnenswert sind auch die Ergebnisse chinesischer Autoren. So wirkte die prophylaktische Gabe von Procyanidinen aus **Lotos-Samen** bei Ischämie und Reperfusion des Rattenherzens antioxidativ und stabilisierte die Zellmembranen des Myokards (Zhang u. Mitarb. (2004). Die Freisetzung von Endothelin, Angiostensin II und CK wurde gehemmt, die Aktivität der Superoxid-Dismutase (SOD) sowie die NO-Produktion gesteigert. Polyphenole aus **Tee** bewirkten bei Flugzeugpersonal einen Anstieg der SOD in den Erythrozyten und eine Zunahme der Relation Glutathion-Peroxidase (Vollblut) zu Serum-Malondialdehyd (GSH-PX/MDA). Weiterhin wurde eine Abnahme von Serum-MDA, und "verbesserte Mikrozirkulation" verzeichnet (Luo u. Mitarb., 1999). - Auch in **Kakao und Schokolade** finden sich Polyphenole mit antioxidativer Wirkung (Osakabe u. Mitarb., 2002; Rein u. Mitarb., 2000).

Sonstige Angriffspunkte der Polyphenole

Viele Substanzen dieser Gruppe zeigen gleichgerichtete Wirkungen. Es gibt jedoch im Detail auch wesentliche Unterschiede, die einer synoptischen Untersuchung bedürfen. Neben den im gegebenen Kontext besonders betonten vasodilatierenden und zytoprotektiven Wirkungen wichtiger Polyphenole finden sich in der Literatur Berichte über eine Beeinflussung von Entzündungsprozessen (Moini u. Mitarb., 2000), der Kapillarpermeabilität (Fine, 2000; Rohdewald, 1999), der Plättchen-aggregation und Eicosanoidsynthese (Bertelli u. Mitarb., 1995; Pace-Asciak u. Mitarb., 1995), des Angiotensin-converting Enzyms (Actis-Goretta u. Mitarb., 2003), der Xanthin-oxidase (Moini u. Mitarb., 2000), der Genexpression (Joshi u. Mitarb., 2001), der DNA-Synthese von Leukämiezellen (Uddin u. Choudhry, 1995) sowie des Wachstums von Krebszellen (u.a. Yoshida u. Mitarb., 1990). Besonders eindrucksvoll ist offenbar die Hemmwirkung von Granatapfelsaft auf das Fortschreiten der Krankheit bei Prostatakarzinom (Pantuk u. Mitarb., 2006) (vergl. auch Review von LM Jacob, 2007). Immunologische (u.a Liu u. Mitarb., 1998; Cho u. Mitarb.,2000; Rohdewald, 1998) und neurologisch-geriatrische Aspekte (Liu u. Mitarb., 1999; 2000) einer Anwendung von Pycnogenol wurden bereits erwähnt.

Entsprechend vielfältig ist der potentielle, in verschiedenen Disziplinen der klinischen Medizin diskutierte Anwendungsbereich der Polyphenole, deren günstige Wirkungen bei einigen Indikationen möglicherweise durch Kombination mit ω-3-Fettsäuren noch verbessert werden könnten. Auf jeden Fall sprechen die tierexperimentellen Ergebnisse dafür, dass diätetische und phytotherpeutische Maßnamen speziell in der Kardiologie größere Beachtung verdienen, besonders auch im Hinblick auf die bekannten Nebenwirkungen einiger medikamentöser Antiarrhrythmika.

Gesundheitliche Bedeutung der sekundären Pflanzenstoffe.

Der menschliche Organismus ist lebenslang einer Vielzahl von schädlichen Einwirkungen ausgesetzt. Manche dieser Noxen, z.B. Zigarettenrauchen und Alkoholabusus, sind vermeidbar, andere, Gefahren durch Luftverschmutzung, Strahlenschäden, Nitratverseuchung von Trinkwasser, Lärmbelästigung, Stress in Beruf und Straßenverkehr, sind durch den Einzelnen nicht oder nur bedingt zu beeinflussen. Das Altern unseres Organismus können wir durch vernünftige Lebensweise verzögern, aber letztlich nicht verhindern. Am ehesten können wir noch unsere Nahrungsaufnahme nach Quantität und Zusammensetzung bestimmen, trotz möglicher Einschränkungen der Wahlfreiheit durch mancherlei Zwänge. Die erhebliche Verlängerung der Lebensdauer unserer Versuchstiere mit genetisch bedingter Hypertonie durch eine mit Knoblauch und Leinöl angereicherte Diät (Brändle u. Mitarb., 1997) zeigt, dass man über die Ernährung sehr wohl schädlichen Einflüssen entgegenwirken kann, selbst wenn deren Hauptursache - im gegebenen Fall die chronische Druckbelastung des Herzens und der Gefäße, - durch die therapeutische Intervention nur unzureichend beseitigt wird.

Wie die Ergebnisse der vorgestellten Studien belegen, hat der Konsum von Knoblauch und Bärlauch sowie von Extrakten aus Weißdorn und Weitrauben - ebenso wie die im 1. Band besprochenen langkettigen ω-3-Fettsäuren aus Fischöl und Leinöl - zahlreiche günstige Wirkungen, die besonders unter dem Gesichtspunkt der **Prävention** von gesundheitlicher Bedeutung sind. Der Mensch der modernen Industriegesellschaft benötigt mehr körperliche Bewegung, quantitative Begrenzung der Nahrungsaufnahme, weniger leicht resorbierbare Kohlehydrate, weniger Fleisch und andere Nahrungsmittel mit hohem Gehalt an Cholesterin und gesättigten Fettsäuren, vor allem mehr Obst und Gemüse mit reichlichem Gehalt an **sekundären Pflanzenstoffen,** Vitaminen und Ballaststoffen, mehr **Fisch und Linolensäure-reiche Produkte.**

Tabellen

SERUMLIPIDE (MG/%)	KONTROLLE	KNOBLAUCH	BÄRLAUCH
Totalchol.	75,8 ± 11,0	64,0.±.8,0	69,2 ± 10,0
HDL-Chol.	48,2 ± 8,3	42,3 ±.2,6	46,8 ± 6,8
LDL-Chol.	14,6 ±.3,6	14,2 ±3,2	9,6 ± 3,7
VLDL-Chol.	13,0 ±.4,2	9,7 ± 3,2	12,8 ± 5,2
HDL/Totalchol.	0,64	0,66	0,68
Totaltriglyzeride	140,63 ±.14,16	59,92 ± 9,74 *	43,90 ± 6,50 *

Tab. 1: Serumlipide nach acht- bis zehnwöchiger Fütterung mit Knoblauch- oder Bärlauchpulver (Zugabe zu einer cholesterinfreien Standarddiät), n=11, MW± SD, * bedeutet: signifikanter Unterschied (Student-t-Test). (Rietz, 1994).

FETTSÄURE	KONTROLLE	KNOBLAUCH 1%
14:0	0,6	0,4
16:0	16,5	14,2
16:1, n-7	1,0	1,0
18:0	18,5	19,5
18:1, n-9	6,4	7,6
18:1, n-7	3,9	3,5
18:2, n-6	23,6	24,2
18:3, n-6	0,2	1,2
20:3 n-6	0,2	1,3
20:4 n-6	18,0	18,8
22:4 n-6	1,5	1,0
18:3, n-3	0,3	0,3
22:5, n-3	2,0	1,5
22:6, n-3	7,3	7,1
Gesättigt	35,6	34,1
Monoungesättigt	11,3	12,1
Polyungesättigt	53,1	53,4
Total n-3	9,6	8,9
Total n-6	43,5	44,5
n-3/n-6	1,22	0,2
DBI	1,92	1,92

Tab. 2: Fettsäurezusammensetzung der myokardialen Membranen (in Prozent (G/G)) bei Kontrollen bzw. nach 8- bis 10-wöchiger Fütterung mit Knoblauchpulver. (Isensee, 1992).

	Heart Atrium	Left ventricle	Right ventricle	Lungs Pneumonia	Vessels	Liver Acute congestion	Kidney Vessels	Brain Stroke
C	4/4	4/4	4/4	1/4	4/4	3/3	4/4	0/4
G	6/7	7/7	7/7	5/6	5/6	3/3	6/6	0/4
L	7/8	7/8	7/8	8/8	8/8	8/8	6/7	0/6
L+G	9/10	10/10	10/10	10/10	10/10	7/7	10/10	0/7

Tab. 3: Histologische Veränderungen bei Hochdruckratten (SHRsp) in Abhängigkeit von der Ernährung. Inzidenz der Alterationen, bezogen auf die Zahl der untersuchten Tiere. Herz: Fibrose und zellige Infiltrate. Gefäße: Intima- und Mediahyperplasie ohne Nekrosen oder arteriosklerotische Plaques. C = Kontrollen, G = Knoblauchgruppe, L = Leinölgruppe, L+G = Gruppe mit kombinierter Anwendung von Knoblauch und Leinöl. (Brändle u. Mitarbeit., 1997).

	ZEIT IM SINUS-RHYTHMUS (MIN)	KAMMERFLATTERN			KAMMERFLIMMERN	
		Häufigkeit (%)	Dauer (s)	Zeit bis zum 1. Auftreten (min)	Häufigkeit (%)	Zeit bis zum 1. Auftreten (min)
Kontrolle	3,4 ± 1,0	35,5	20,0 ±5,0	9,5 ± 1,7	88,0	11,5 ± 1,8
Knoblauch	5,2 ± 0,8 *	0,0 #	/	/	50,0 #	10,8 ± 1,7
Bärlauch	7,1 ± 0,2 *	30,0	15,0 ± 4,1	16,0 ± 1,1 *	20,0 #	16,1 ± 1,0 *
Kontrolle + ASA	2,2 ± 0,7	33,3	13,3 ± 2,4	8,7 ± 1,2	100,0	9,1 ± 1,1
Knoblauch + ASA	4,8 ± 0,6 *	40,0 °	27,5±1,5 *	14,4 ± 2,4 *	60,0 #	12,7 ± 1,2 *
Bärlauch + ASA	5,0 ± 1,4 *	41,7	24,0±8,0 *	9,5 ± 8,0	58,0 #	10,4 ± 2,2 §

Tab.4: Ischämie-induzierte Arrhythmien ohne und mit Zyklooxygenase-hemmung; n=10-17. * bedeutet: signifikanter Unterschied Kontrolle vs. Knoblauch oder Bärlauch (Student-t-Test). # bedeutet: signifikanter Unterschied Kontrolle vs. Knoblauch oder Bärlauch (Chi-Quadrat-Test). § bedeutet: signifikanter Unterschied Bärlauch vs. Bärlauch+ASA (Student-t-Test). ° bedeutet: signifikanter Unterschied Bärlauch vs. Bärlauch+ASA oder Knoblauch vs. Knoblauch+ASA (Chi-Quadrat-Test). (Rietz, 1994).

	KAMMERFLATTERN			KAMMERFLIMMERN	
	Häufigkeit (%)	Dauer (s)	Zeit bis zum 1. Auftreten (min)	Häufigkeit (%)	Zeit bis zum 1. Auftreten (min)
Kontrolle	100,0	16,5 ± 3,2	0,25 ± 0,05	90,0	0,60 ± 0,17
Knoblauch	50,0 #	19,2 ± 2,8	0,25 ± 0,15	30,0 #	0,50 ± 0,12
Bärlauch	70,0 #	21,4 ± 3,9	1,00 ± 0,30	50,0 #	1,45 ± 0,40

Tab. 5: Durch Reperfusion induzierte Arrhythmien. n=10. # bedeutet: signifikanter Unterschied zu den Kontrollen (Chi-Quadrat-Test). (Rietz, 1994).

	ZEIT IM SINUS-RHYTHMUS (MINUTEN)	KAMMERFLATTERN			KAMMERFLIMMERN	
		Häufigkeit (%)	Dauer (s)	Zeit bis zum 1. Auftreten (min)	Häufigkeit (%)	Zeit bis zum 1. Auftreten (min)
Kontrolle	3,5 ± 0,7	100,0	13,6 ± 3,5	7,7 ± 1,0	93,3	9,4 ± 1,2
Knoblauch	5,1 ± 0,8*	100,0	13,7 ± 4,1	13,1 ± 2,3*	50,0 #	13,2 ± 2,3*
Bärlauch	3,9 ± 0,5	100,0	14,2 ± 3,4	10,0 ± 1,4	100,0	11,5 ± 2,0

Tab. 6: Isoprenalin-induzierte Arrhythmien, n=12-15. * bedeutet: signifikanter Unterschied (Students-t-Test), # bedeutet: signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test). (Rietz, 1994).

- Antihypertensive Wirkung

  Vasodilatation
  Senkung der Herzfrequenz
  Adenosin
  NO
  ACE
  Prostazyklin
  Membranpotential der Gefäßmuskulatur
  K^+- und Ca^{++}-Kanäle
  Herznerven

- Antiarteriosklerotische Wirkung

  Senkung der Plasmalipide
  Cholesterin-und Triglyceridsynthese, Adenosin
  Thrombozyten
  antioxidative Effekte

- Antithrombotische Wirkung

  Hemmung der Thrombozytenadhäsion
  und -aggregation
  Adenosin,
  Thromboxan
  Plasmafibrinogen, Fibrinolyse
  Gerinnungszeit, Prothrombinzeit

- Protektion bei Ischämie und Reperfusion

  Minderung der ischämischen Zone
  Antiarrhythmische Wirkung
  Blutviskosität, Mikrozirkulation
  Koronardilatation
  Myokardiale Prostazyklinfreisetzung
  antioxidative, zytoprotektive Effekte
  antiadrenerge Wirkung

Tab. 7: Effekte von Knoblauch auf das Herz-Kreislaufsystem und diskutierte Angriffspunkte.

Inhaltstoff	Vorkommen	Bemerkungen
Flavonole	Zwiebeln, Lauch, Brokkoli, Tee, Rotwein	
Flavone	Petersilie, Sellerie	Im Obst und Gemüse seltener als Flavonole
Flavanone	Tomaten, Pfefferminz, Zitrusfrüchte	
Isoflavone	Gemüse, speziell Soja	Strukturelle Ähnlichkeit mit Östrogenen und Phytoöstrogenen (keine Steroide)
Flavanole Catechin, Epicatechin, Proanthocyanidine (=Procyanidine)	Rotwein, grüner Tee, Weißdorn, Schokolade, Aprikosen, Trauben, Pfirsiche, Grünkohl, Äpfel, Birnen, Beeren	Proanthocyanidine sind für den adstringierenden Charakter bestimmter Früchte verantwortlich
Anthocyanidine	Rotwein, Getreide, Kohl, Wurzelgemüse (Auberginen), Bohnen, Rettich, Zwiebeln	Farbstoffe (rosa, rot, blau, violett) bei Blüten und Früchten

Tab 8: Vorkommen wichtiger Flavonoide.

- Blutdrucksenkung
- Steigerung der Koronardurchblutung
- Steigerung der myokardialen Kontraktilität, positive Beeinflussung der Frequenz-Kraftbeziehung bei Herzinsuffizienz.
- Zytoprotektion bei Ischämie und Reperfusion
- Senkung der Herzfrequenz (in situ)
- Antiarrhythmische Wirkung
- Arterioskleroseprophylaxe
- Stimulierung der Revaskularisierung nach Herzinfarkt
- Verlängerung der Lebensdauer bei koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz

Tab. 9: Wirkungen von Weißdornpräparaten auf das Herz-Kreislaufystem.

- Antioxidative Wirkungen: Schutz vor Abnahme antioxidativer und vor Zunahme oxidativer Substanzen.
  Schutz speziell vor Lipidoxidation der Zellmembranen und Oxidation von LDL.
  Zytoprotektion

- Vermehrte Bildung von NO und cGMP im Gefäßendothel

- Hemmung der 3´, 5´-cAMP Phophodiesterase

- Hemmung der Thromboxan A_2-Biosynthese

- Verbesserte myokardiale 0_2-Utilisation

- Verlängerung der Refraktärzeit des Herzens *

- Hemmung der sarkolemmalen Na^+/K^+-ATPase im Myokard, Steigerung des Ca^{++}-Influx

Tab. 10: Wesentliche biochemische und elektrophysiologische Effekte von Crataegus. (*Aktionspotentialdauer kontrovers).

- Antioxidative Effekte
  Radikalfänger-Eigenschaften
  Gesteigerte Synthese antioxidativer Enzyme
  Hemmung von Xanthinoxidase, Elastase, Collagenase, Hyaluronidase;
  Verhinderung der Oxidation von LDL und Membranlipiden
  Schutz vor strahlungsbedingten (UV-Licht) Änderungen der Genexpression
- Steigerung der Koronadurchblutung
- Geringe Blutdrucksenkung
  Steigerung der vasalen NO-Bildung
  Vermehrte Bildung von cGMP
  Hemmung der Thromboxan- und Leukotriensynthese
- Hemung der Plättchenaggregation
- ACE-hemmende Wirkung
- Senkung der Cholesterin- und Triglyceridwerte im Plasma
- Beeinflussung der Kapillarpermeabilität*
- Steigerung der myokardialen Kontraktilität *
- Immunmodulatorische Wirkungen; Hemmung des Tumornekrosefaktors α

Tab. 11: Effekte, die speziell den oligomeren Procyanidinen zugeschrieben wurden.

* Bezüglich der Wirkung auf die **Kapillarpermeabililtät** gibt es kontroverse Angaben (Fine, 2000 - Packer u. Mitarb., 1999, desgleichen zur Frage einer **positiv inotropen Wirkung der OPC** (Ammon u. Kaul, 1994; Schmidt Schweda u. Mitarb., 2000 - Pöpping u. Mitarb., 1995; Schwinger u.- Mitarb., 2000).

- Vermindertes Risiko der Entwicklung von Arteriosklerose, speziell von koronarer Herzkrankheit
- Vasodilatation; verbesserte Koronarperfusion
- Reduzierte Thromboseneigung
- Verbesserte Mikrozirkulation
- Reduktion gesteigerter Kapillarpermebilität
- Zytoprotektion bei Ischämie und Reperfusion
- Reduzierung maligner Arrhythmien

- Reduzierung entzündlicher Reaktionen

Tab. 12 a: Günstige Wirkungen von Polyphenolen aus Rotwein auf das Herz-Kreislaufsystem.

- Senkung von Plasma-Gesamtcholesterin und LDL, Steigerung von HDL
- Steigerung der Prostazyklinsynthese und NO-Produktion im vaskulären Endothel; Hemmung der Thromboxansynthese; Reduzierte Plättchenaggregation, Auflösung von Plättchen-Thromben, Hemmung der Thrombozyten-Endothel-Interaktion.
- Hemmung der Leukotriensynthese (Neutrophile; Thrombozyten)
- Hemmung der Freisetzung von Endothelin und Angiotensin
- ACE-hemmende Wirkung
- Verminderte Bildung und Ausschaltung und von O_2-Radikalen, reduzierte Oxidation von LDL und Lipidperoxidation der Membranen, Reduktion der Markerenzyme bei Ischämie.
- Dosisabhänige Hemmung von myokardialen Na^+- und Ca^{++}-Kanälen

Tab. 12 b: Zugrunde liegende Elementarprozesse.

Abbildungen

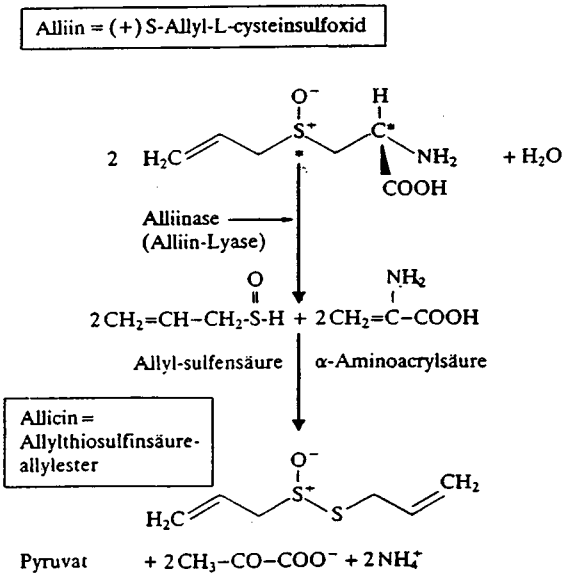


Abb. 1: Bildung von Allicin aus Alliin. (Reuter, 1991).

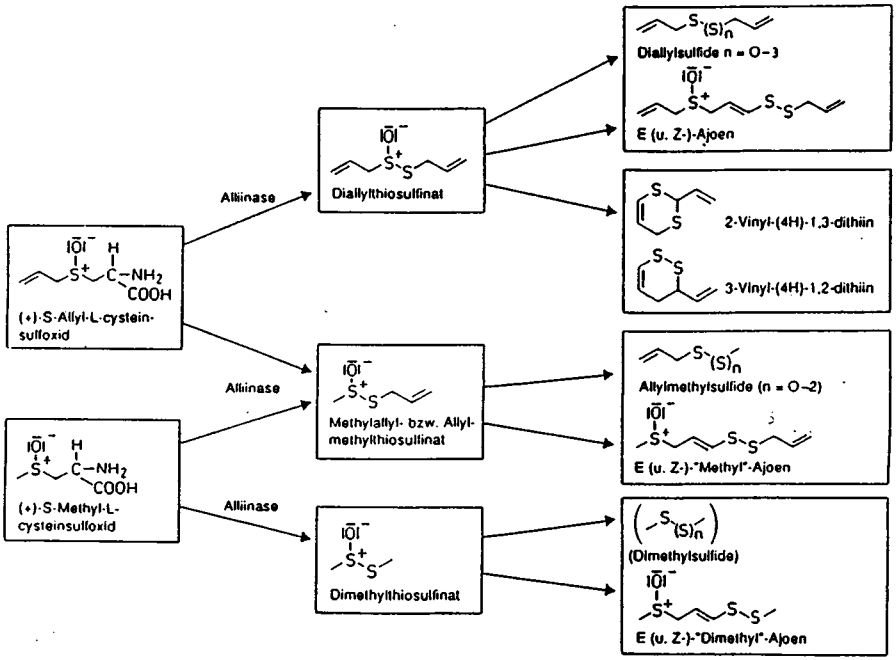


Abb. 2. Formelübersicht: Schwefelhaltige Inhaltstoffe von Bärlauch und Knoblauchzubereitungen. (Sendl und Wagner, 1990).

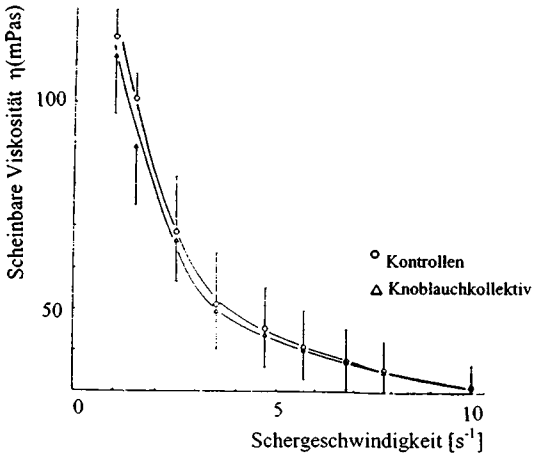


Abb. 3a: Viskosität des Vollbluts im Bereich der Schergeschwindigkeiten 0,1/s bis 1/s.

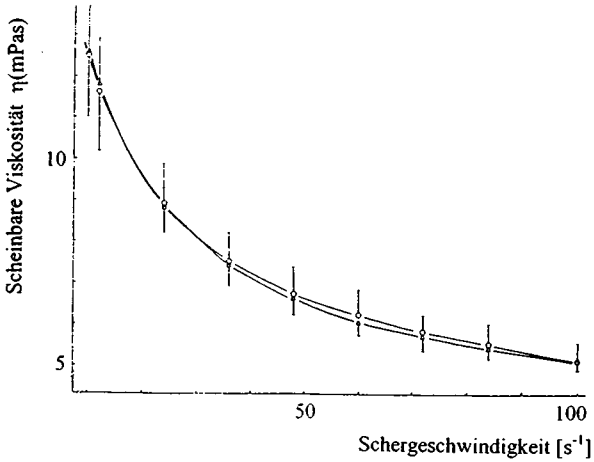


Abb. 3b: Viskosität des Vollbluts im Bereich der Schergeschwindigkeiten 10/s bis 100/s. (Ehrsam, 1992).

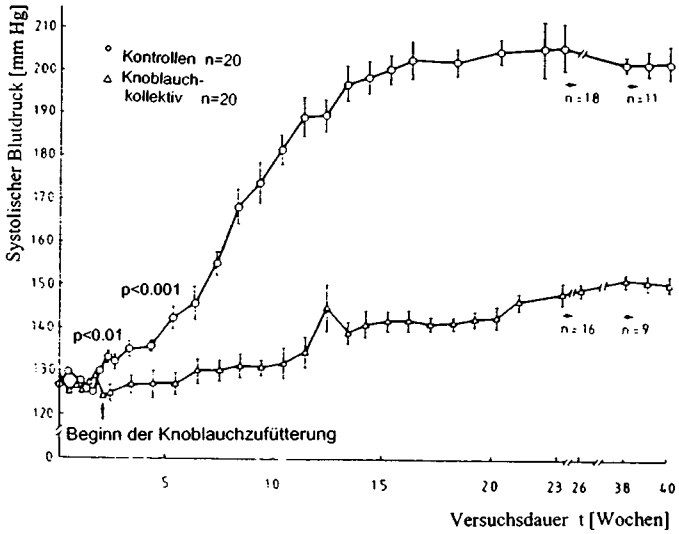


Abb. 4: Verlauf des systolischen Blutdrucks (mmHg) bei jungen SHR während der 40-wöchigen Versuchsdauer. (Ehrsam, 1992).

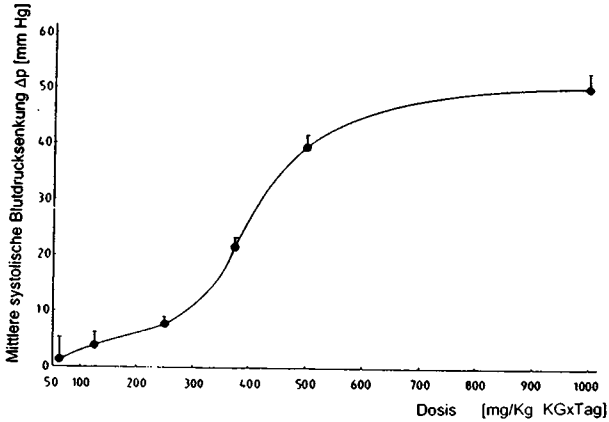


Abb. 5a: Dosis-Wirkungsbeziehung (lineare Darstellung). Mittlere Senkung des systolischen Blutdrucks als Funktion des Tageskonsums von Knoblauchpulver.

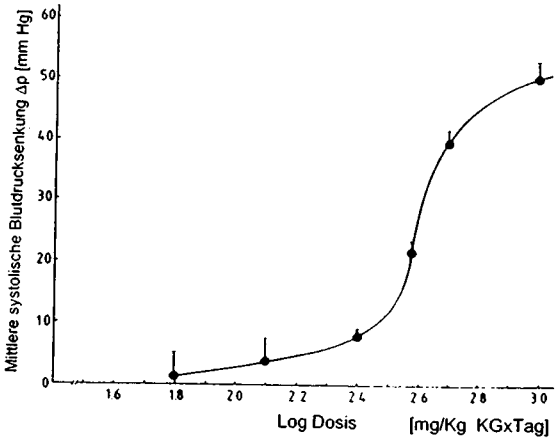


Abb. 5b: Dosis-Wirkungskurve entsprechend Abb. 5a; einfach logarithmische Darstellung. (Ehrsam, 1992).

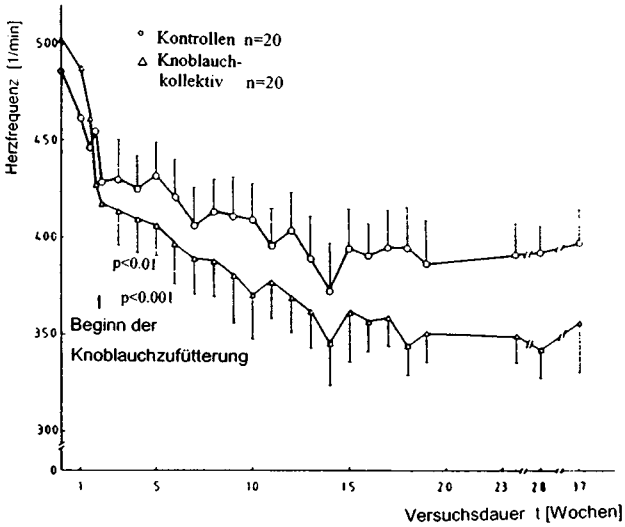


Abb. 6: Verhalten der Herzfrequenz (1/min) während der 40-wöchigen Versuchsdauer (Ehrsam, 1992).

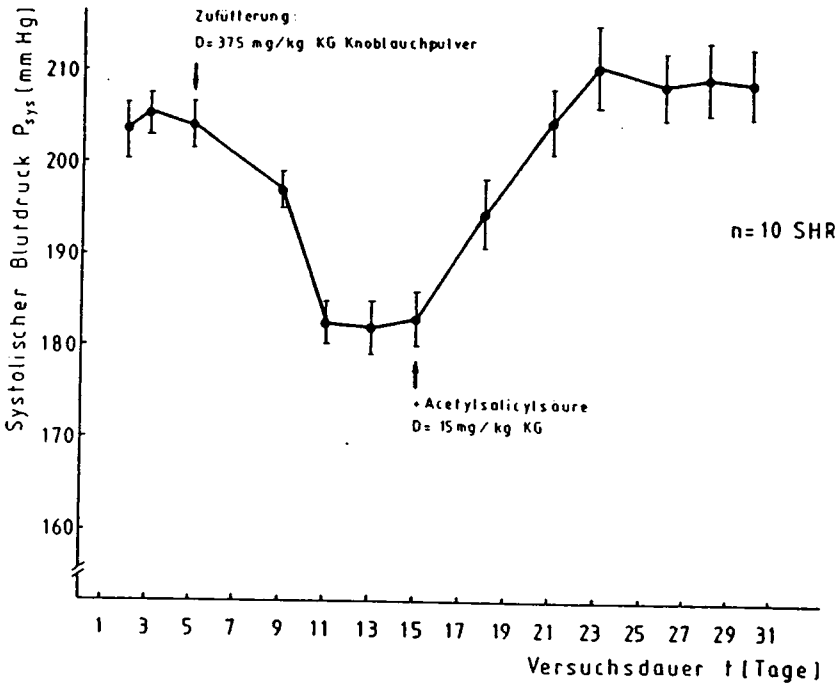


Abb. 7: Beinflussung des systolischen Blutdrucks bei SHR durch Zufütterung von Knoblauchpulver und zusätzliche Verabreichung von Acetylsalicylsäure. (Ehrsam, 1992).

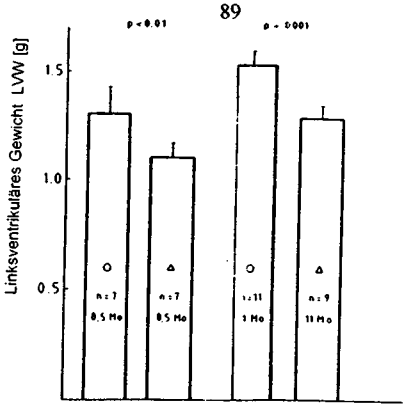


Abb. 8a: Beeinflussung des linksventrikulären Gewichtes durch Knoblauchkonsum bei 8,5 bzw. 11 Monate alten SHR.

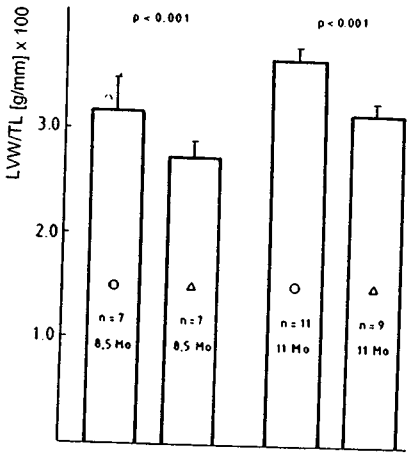


Abb. 8b: Normierung des Ventrikelgewichtes durch Bezug auf Tibialänge. (Ehrsam, 1992).

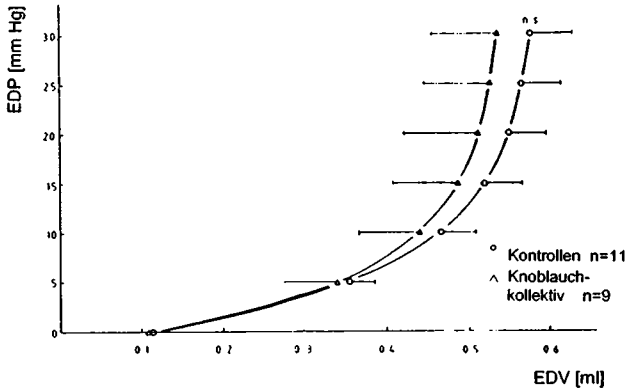


Abb. 9a: Einfluss eines Knoblauchkonsums über 40 Wochen auf die diastolischen Druck-Volumenbeziehung des linken Ventrikels bei jungen SHR.

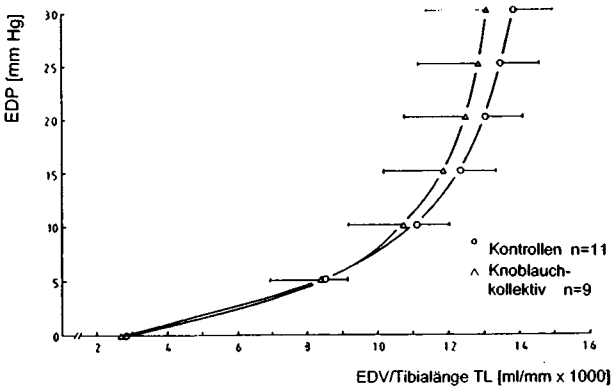


Abb. 9b: Diastolische Druck-Volumenbeziehung nach Normierung durch Bezug auf die Tibialänge. (Ehrsam, 1992).

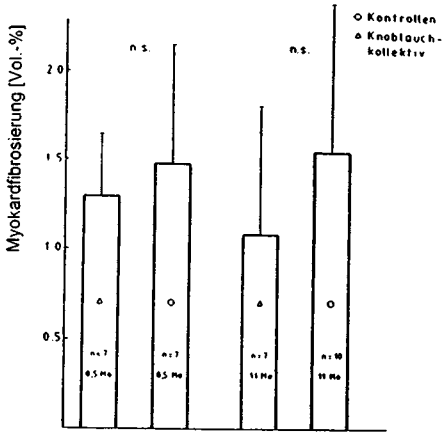


Abb. 10a: Linksventrikulärer Kollagenanteil (Vol. %) 8,5 sowie 11 Monate alter SHR; ermittelt durch das Bildanalysesystem IBASII.

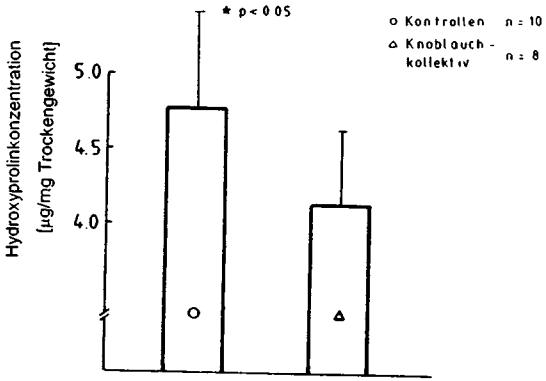


Abb. 10b: Linksventrikuläre Hydroxyprolinkonzentrationen 11 Monate alter SHR nach 9-monatiger Knoblauchdiät. (Ehrsam, 1992).

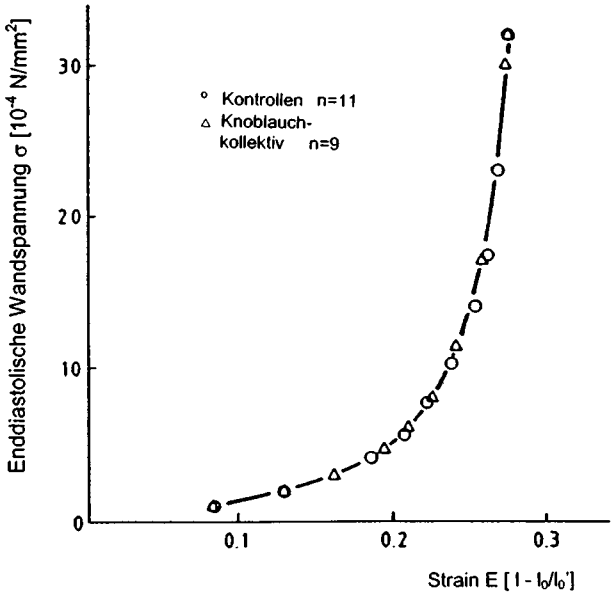


Abb. 11: Diastolische Wandspannung als Funktion der relativen Umfangsänderung in Wandmitte (Stress-strain-Beziehung). Kollektive wie Abb. 10b. (Ehrsam, 1992).

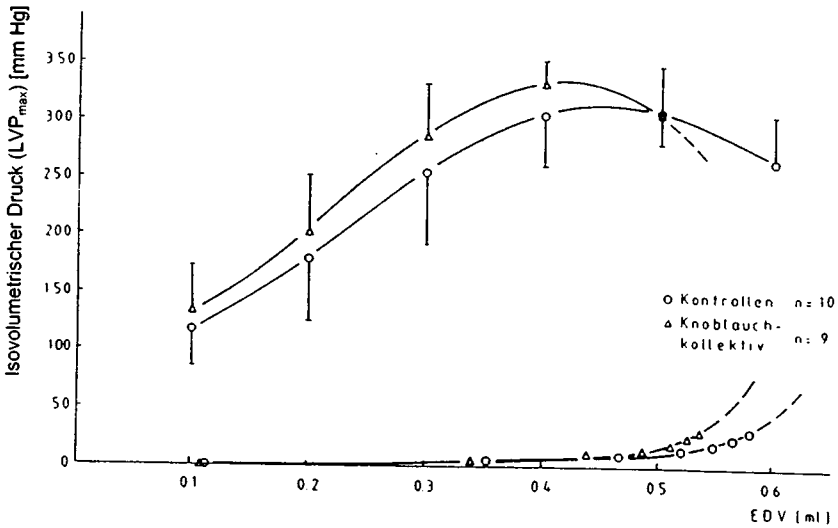


Abb. 12: Druck-Volumendiagramm des linken Ventrikels nach 40-wöchiger Knoblauchfütterung im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen. Die isovometrischen Maxima der Knoblauchgruppe zeigen eine Tendenz zu höheren Werten. Kollektive wie Abb. 10b. (Ehrsam, 1992).

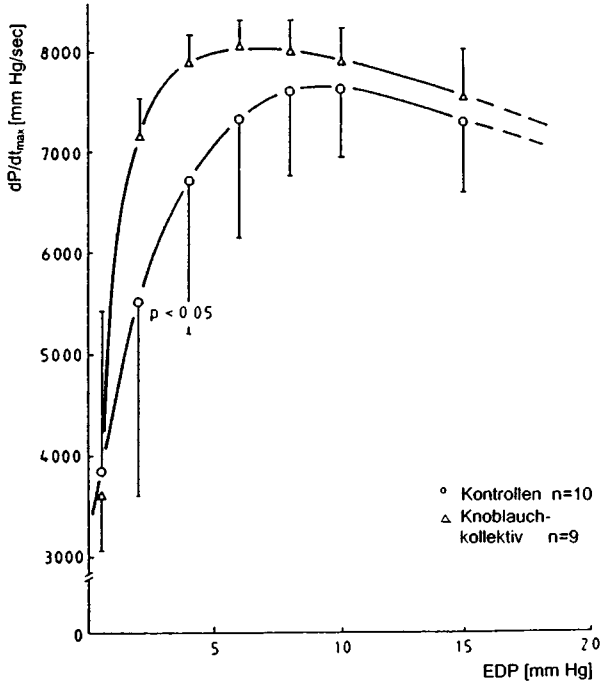


Abb. 13: 1. Differenzialquotient des linksventrikulären Drucks nach der Zeit (dP/dt_{max}) in Korrelation zum enddiastolischen Druck. Kollektive wie Abb. 10 b. (Ehrsam, 1992).

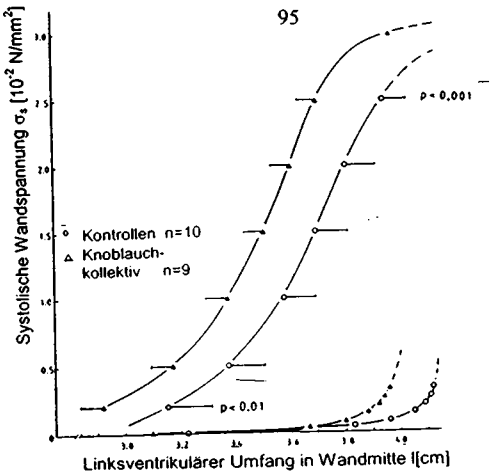


Abb. 14a: Isovolumetrische Spannungsmaxima und diastolische Spannungsminima.

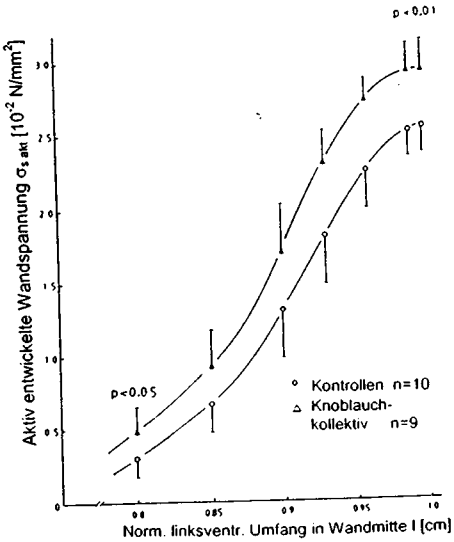


Abb. 14b: Isovolumetrische Spannungsmaxima normiert auf 1 cm Umfang in Wandmitte. Kollektive wie Abb. 10b. (Ehrsam, 1992).

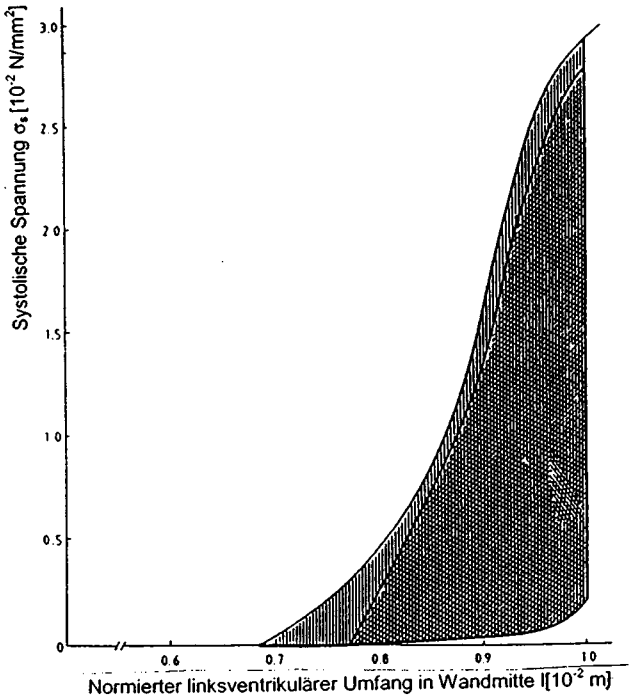


Abb. 15: Myokardiale Arbeitskapazität bei knoblauchbehandelten SHR und Kontrollen. Kollektive wie Abb. 10b. (Ehrsam, 1992).

Kontrollen, n=10
+ behandelte Tiere, n=9

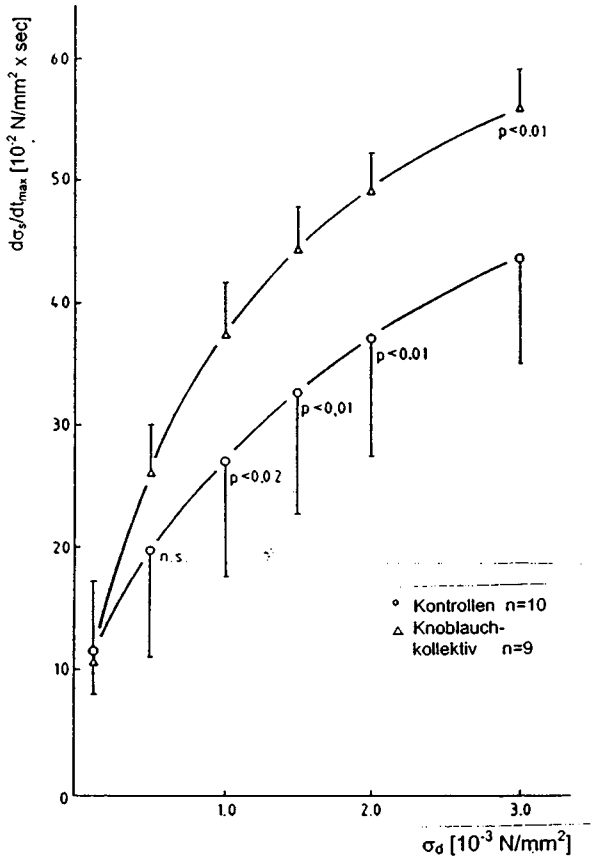
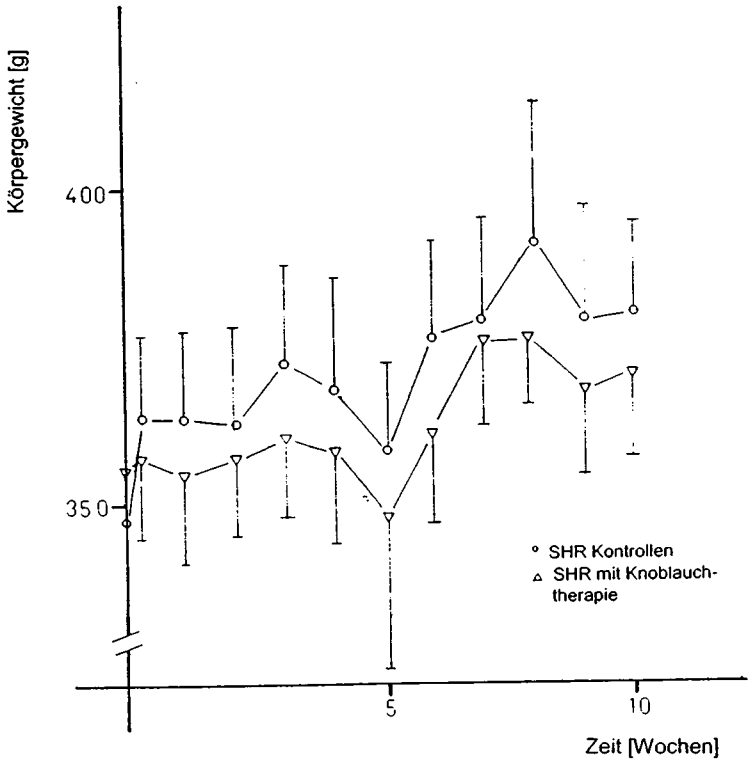


Abb. 16: Geschwindigkeit der isometrischen Spannungsentwicklung in Abhängigkeit von der diastolischen Spannung. Kollektive wie Abb. 10b. (Ehrsam, 1992).



Ab. 17: Auswirkungen der Knoblauchdiät auf das Körpergewicht. SHR, bei Fütterungsbeginn 7 Monate alt. (Hornstein, 1992). SHR Kontrollen, n=12; SHR mit Knoblauchtherapie, n=15.

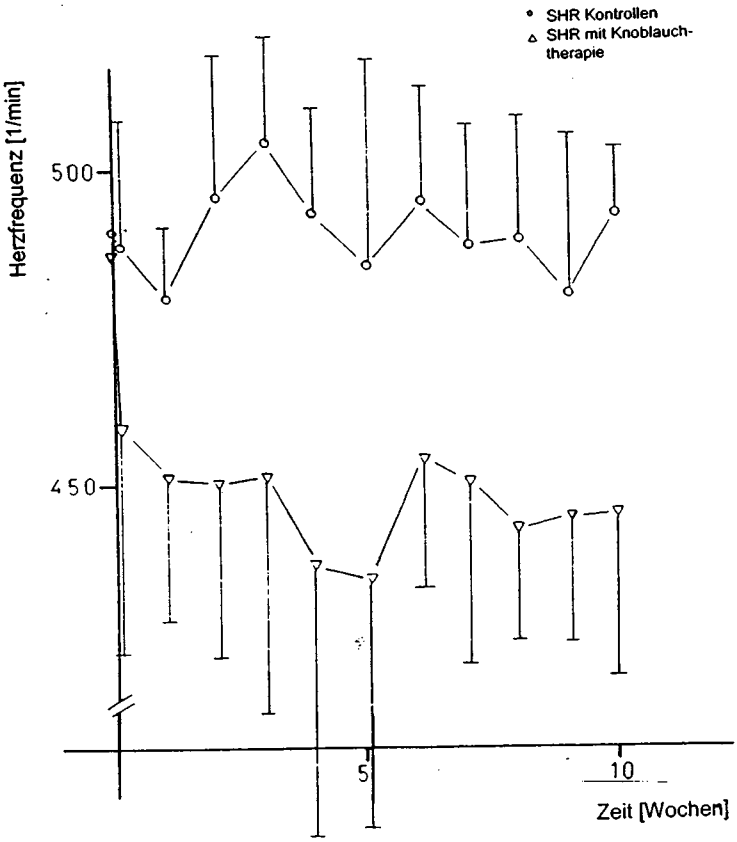


Abb. 18: Einfluss der Knoblauchtherapie auf die Herzfrequenz. Kollektive wie Abb. 17. (Hornstein, 1992).

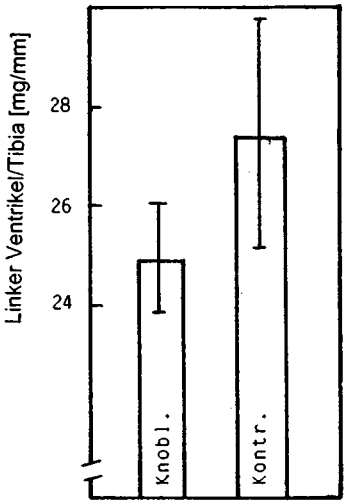


Abb. 19a: Gewicht des linken Ventrikels (bezogen auf Tibialänge) bei mit Knoblauch behandelten Ratten und unbehandelten Kontrollen. Kollektive wie Abb. 17.

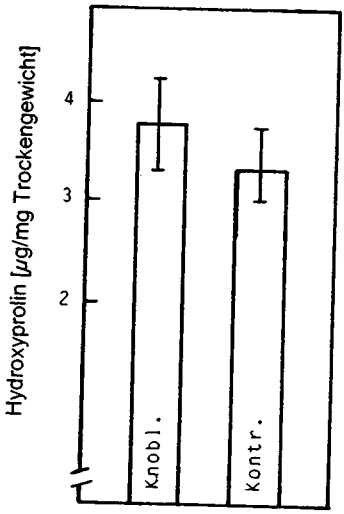


Abb. 19b: Hydroxypolinkonzentration des linksventrikulären Myokards. Kollektive wie Abb. 17. (Hornstein, 1992).

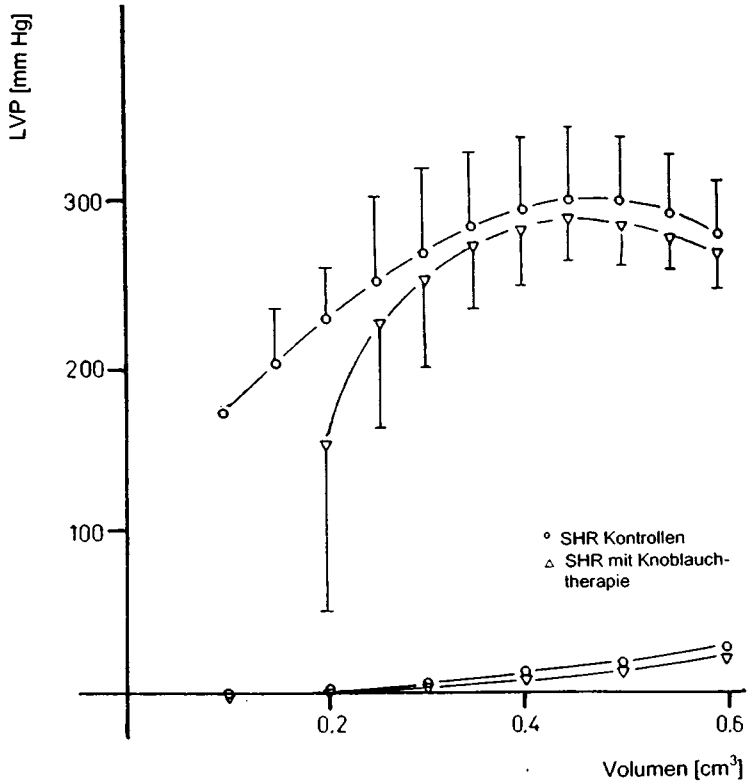


Abb. 20: Druck-Volumendiagramme des linken Ventrikels. Kollektive wie Abb. 17. Die Kurven der der isovolumetrischen Druckmaxima und Minima beider Kollektive sind nicht signifikant verschieden. (Hornstein, 1992).

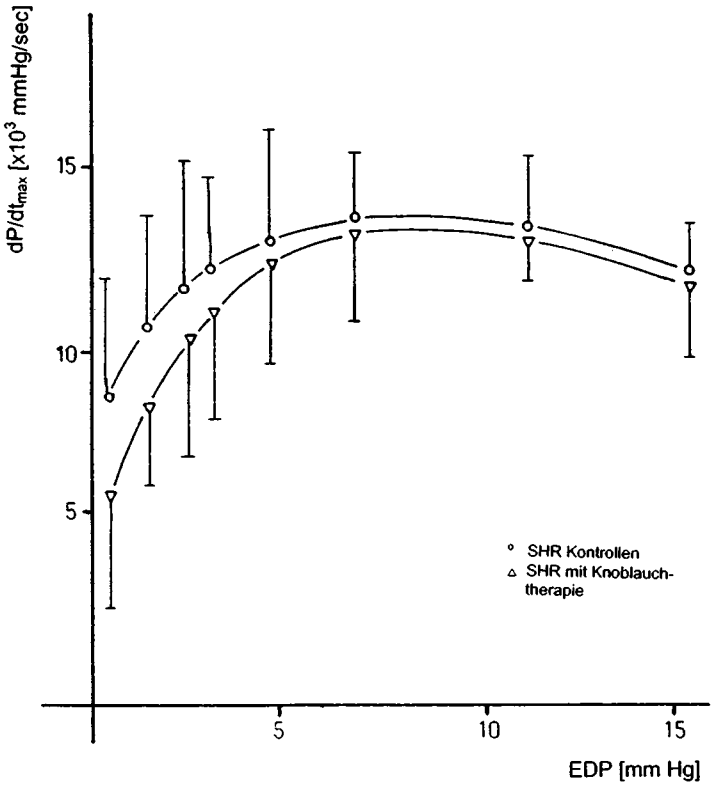


Abb. 21: Maximalgeschwindigkeit der isovolumetrischen Druckentwicklung (dP/dt_{max}) in Abhängigkeit vom enddiastolischen Ventrikeldruck (EDP). Kollektive wie Abb. 17. Keine signifikanten Differenzen. (Hornstein, 1992).

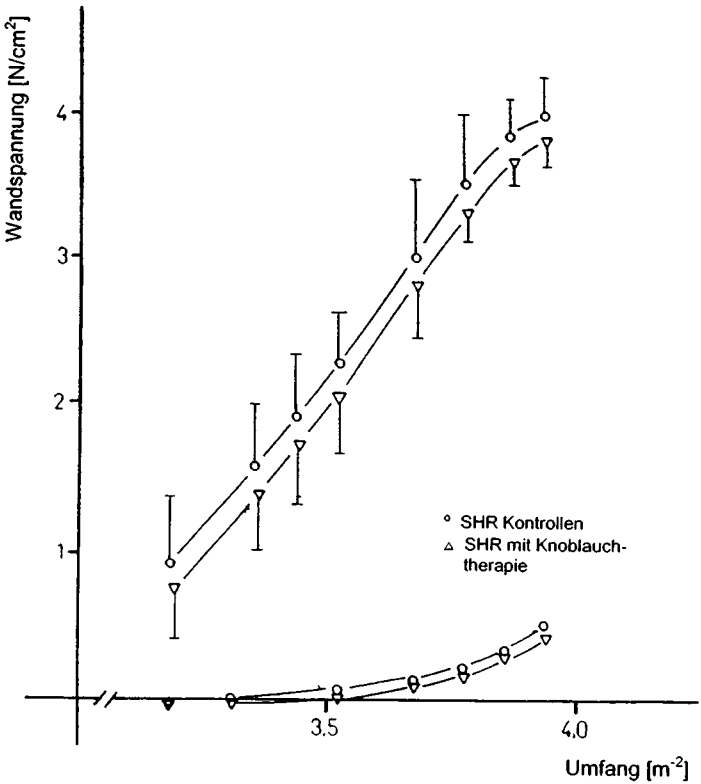


Abb. 22: Längen-Spannungsdiagramm des linken Ventrikels. Kollektive wie Abb. 17. Keine signifikanten Unterschiede zwischen Knoblauch- und Kontrollgruppe. (Hornstein, 1992).

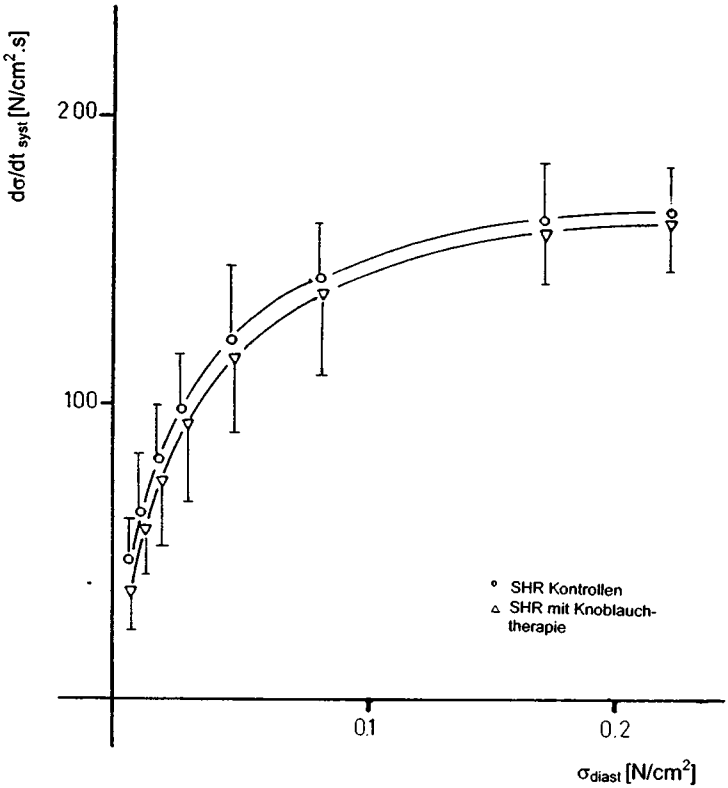


Abb. 23: Maximalgeschwindigkeit der Spannungsentwicklung ($d\sigma/dt_{max}$), bezogen auf die enddastolischen Wandspannung (σ_{diast}). Kollektive wie Abb. 17. (Hornstein, 1992).

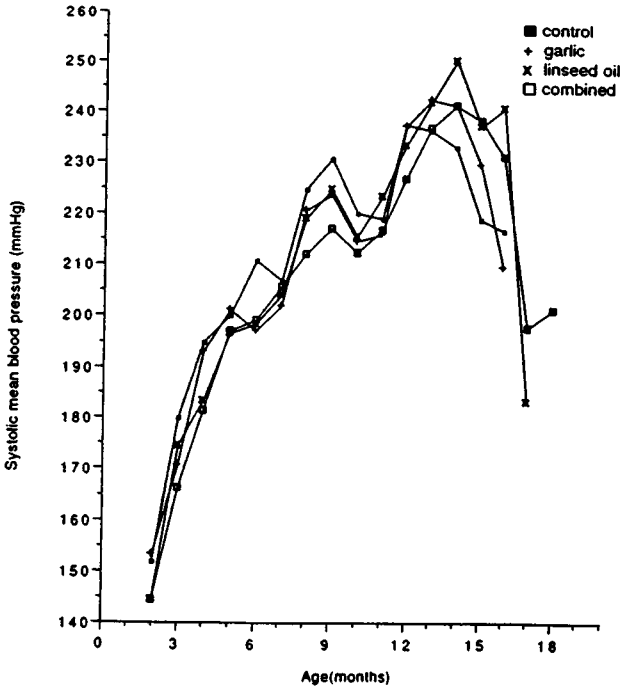


Abb. 24: Systolische Blutdruckwerte (Mittelwerte pro Monat) spontan hypertensiver Ratten (SHRsp) unter verschiedenen Ernährungsbedingungen während der Beobachtungszeit. Beachte den terminalen Druckabfall! Zur Standarddiät erhielt (ab der 3. Lebenswoche) eine Gruppe 0,5% getrocknetes Knoblauchpulver, eine Gruppe 2,5% Leinöl, ein weiteres Kollektiv die genannten Dosen von Knoblauch und Leinöls kombiniert. (Brändle u. Mitarb., 1997).

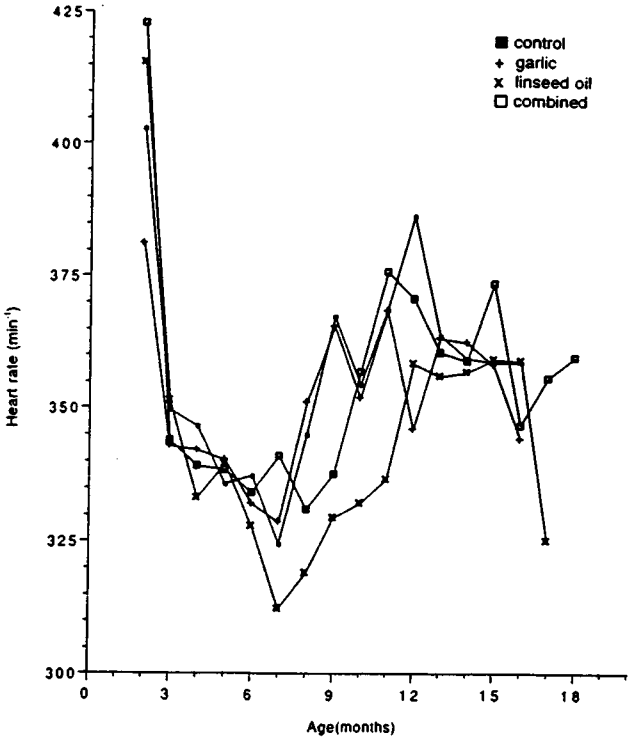


Abb. 25: Herzfrequenzen während der Beobachtungszeit. Kollektive wie Abb. 24. (Brändle u. Mitarb., 1997).

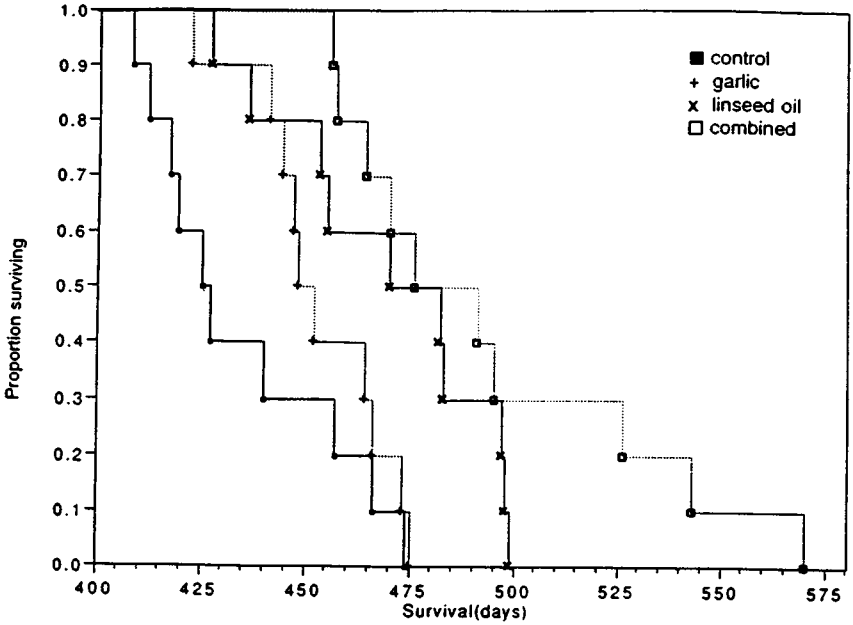


Abb. 26: Lebensdauer in Abhängigkeit von der Ernährung. Kollektive wie Abb. 24 und 25. (Brändle u. Mitarb., 1997).

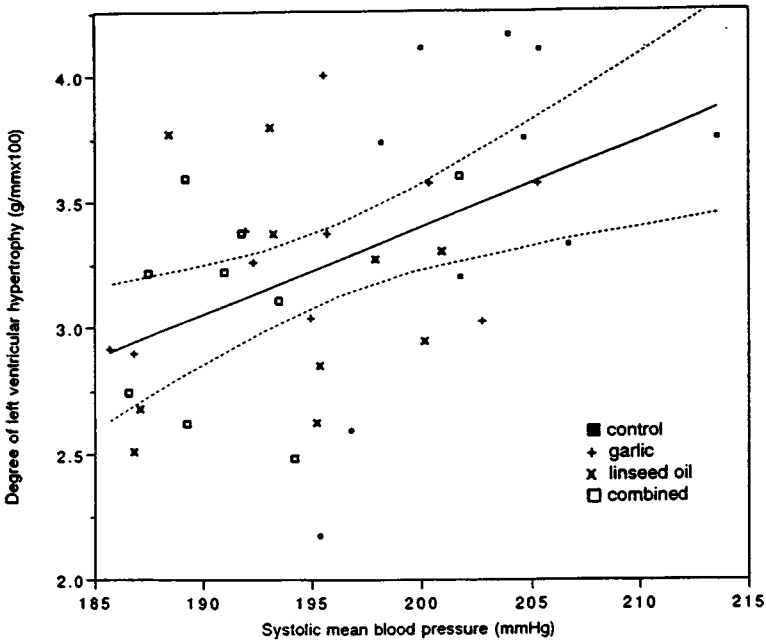


Abb 27: Gewicht des linken Ventrikels, bezogen auf Tibialänge, als Funktion des systolischen arteriellen Drucks. Die Steigung der Regressionsgeraden ist signifikant verschieden von 0 ($p<0{,}001$). Die unterbrochenen Kurven zeigen die 95%-Konfidenzgrenzen für die Regressionslinie. (Brändle u. Mitarb., 1997).

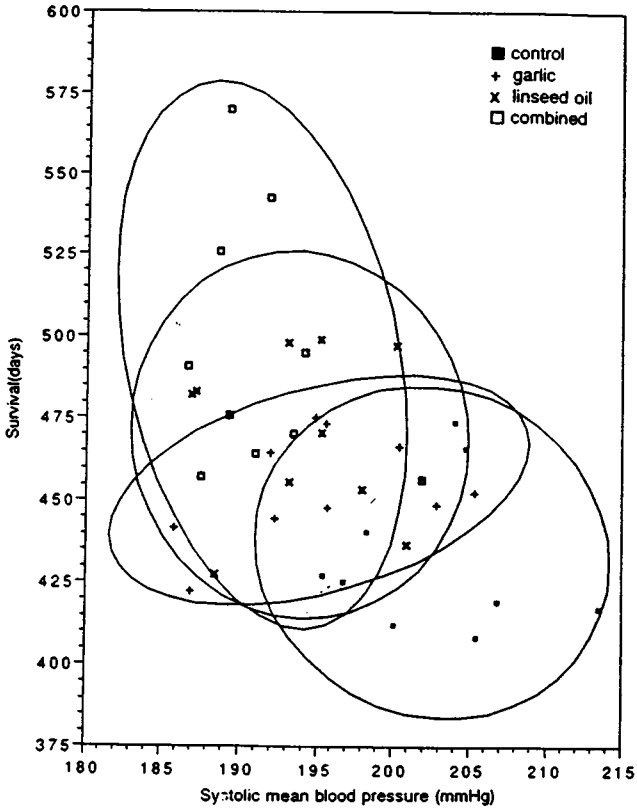


Abb. 28: Lebensdauer der Hochdruckratten als Funktion des mittleren arteriellen Drucks (Werte bis zur 39. Lebenswoche). (Brändle u. Mitarb., 1997).

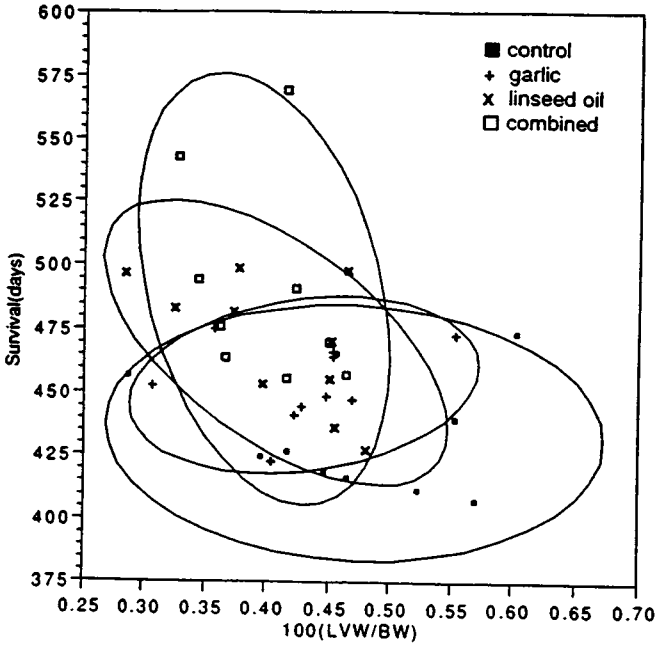


Abb. 29: Lebensdauer der Hochdruckratten, bezogen auf die Relation linksventrikuläres Gewicht/Körpergewicht. (Brändle u. Mitarb., 1997).

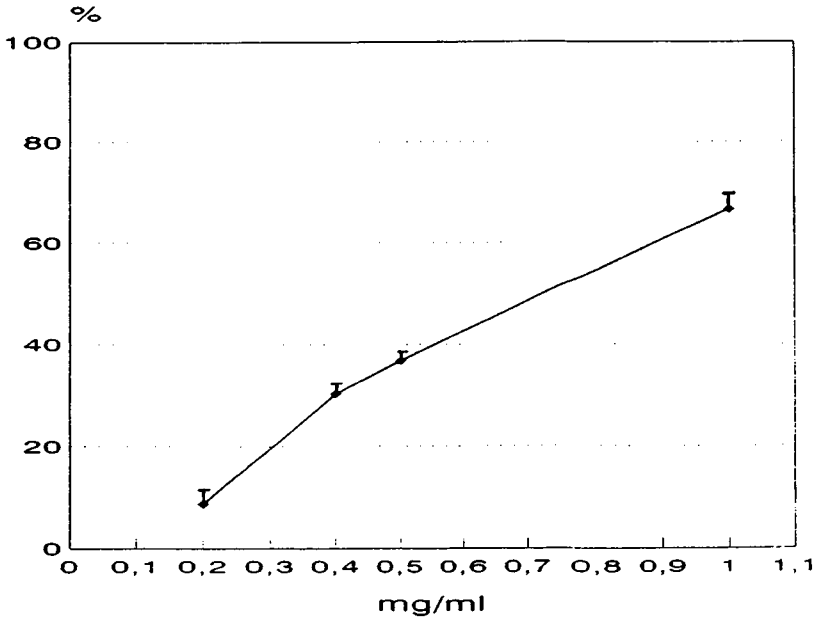


Abb. 30: In vitro ACE-Hemmaktivität des wässrigen Bärlauchextraktes (n=36). In der X-Achse sind die Endkonzentrationen der getesteten Extrakte im in vitro-Testmodell aufgetragen, in der Y-Achse die prozentuale Hemmwirkungen. (Rietz, 1994).

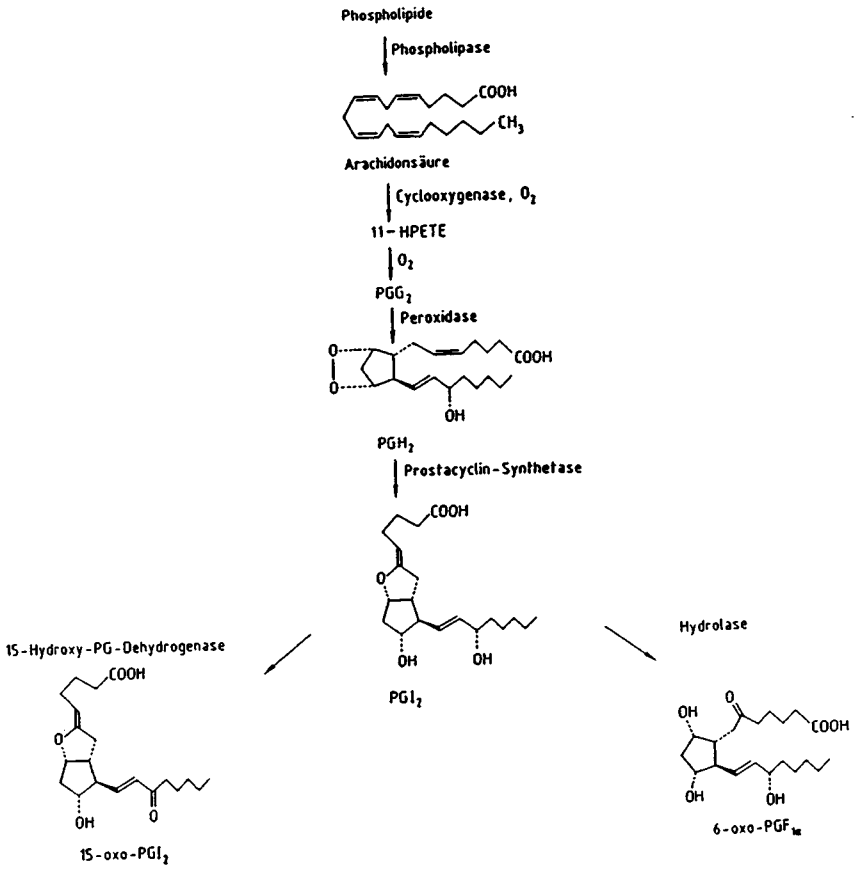


Abb. 31: Synthese und Abbau von Prostacyclin (Bönner und Rahn, 1989).

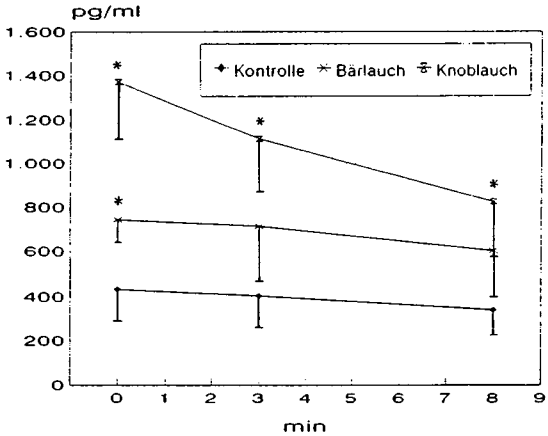


Abb. 32: Zeitverlauf der Prostazyklinfreisetzung (gemessen als 6-oxo-$PGF_{1\alpha}$) vor (0 min) und während Ischämie (3 und 8 min); * bedeutet statistisch signifikant; n=12; MW±SD. (Rietz, 1994).

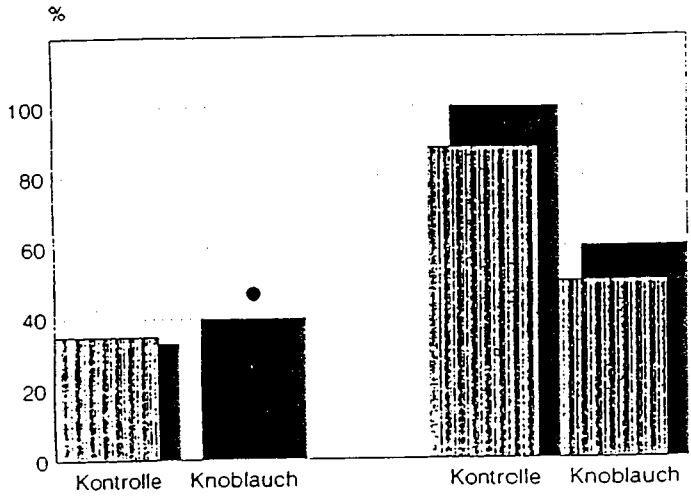


Abb. 33: Häufigkeit von Kammerflattern (linker Teil der Abbildung) und von Kammerflimmern (rechts) im Ischämieexperiment.
Hell: keine Hemmung der Cyclooxygenase, dunkel: Hemmung der Cyclooxygenase mit ASS. (Isensee, 1992).

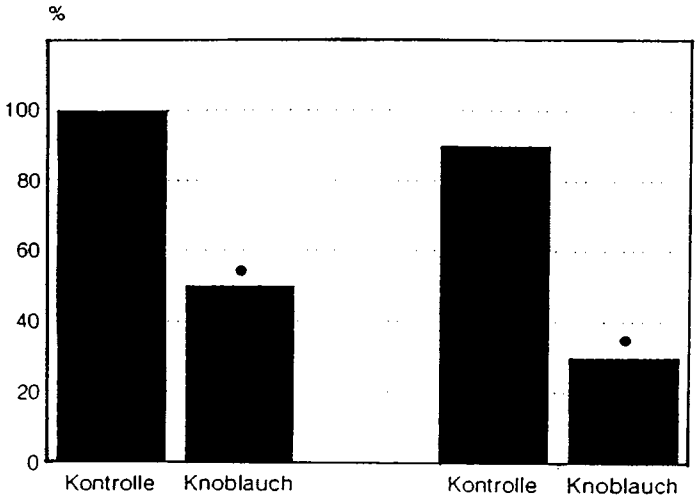


Abb. 34: Reperfusions-induzierte Arrhythmien. Li: Inzidenz von Kammerflattern. Re: Inzidenz von Kammerflimmern (n=10). • bedeutet: statistisch signifikant. (Isensee, 1992).

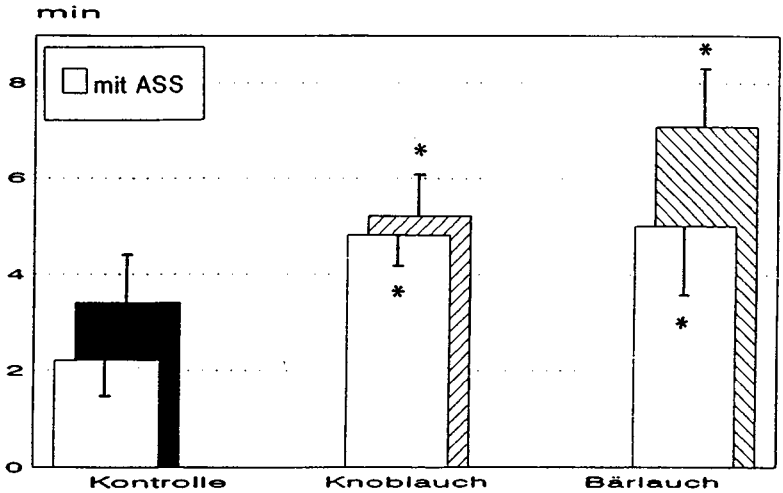


Abb. 35: Zeit nach Beginn der Ischämie bis zum Einsetzen der ersten Rhythmusstörungen. Einfluss einer Hemmung der Zyklooxygenase mit Acetylsalicylsäure. * bedeutet: signifikanter Unterschied zwischen Kontrolle vs Knoblauch oder Bärlauch. (Rietz, 1994).

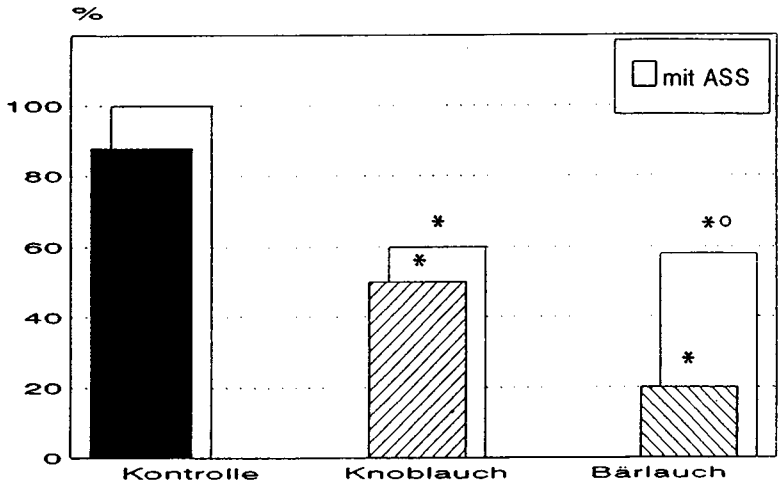


Abb. 36: Auftreten von Kammerflimmern induziert durch eine 20-minütige Ischämie; * bedeutet statistisch signifikant Kontrolle vs Knoblauch oder Bärlauch; ° bedeutet statistisch signifikant Bärlauch vs Bärlauch + ASS. (Rietz, 1994).

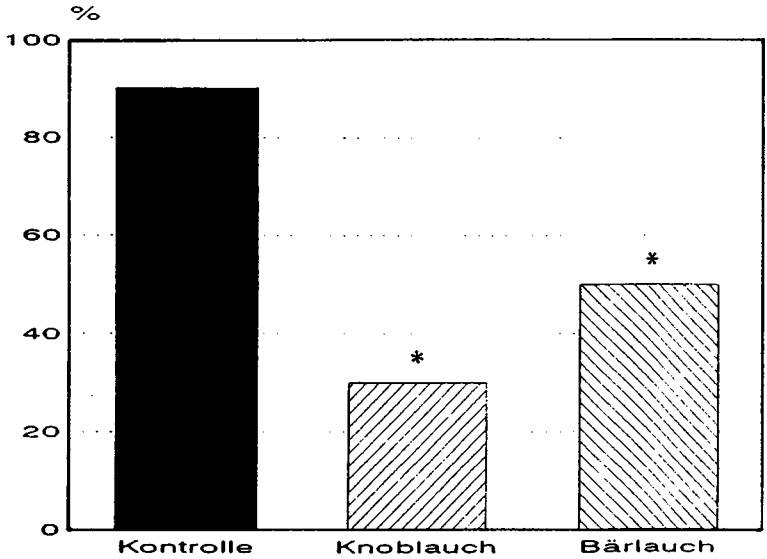


Abb. 37: Auftreten von Kammerflimmern induziert durch Reperfusion nach vorangegangener 10-minütiger Ischämie; * bedeutet: statistisch signifikanter Unterschied vs. Kontrollen. (Rietz, 1994).

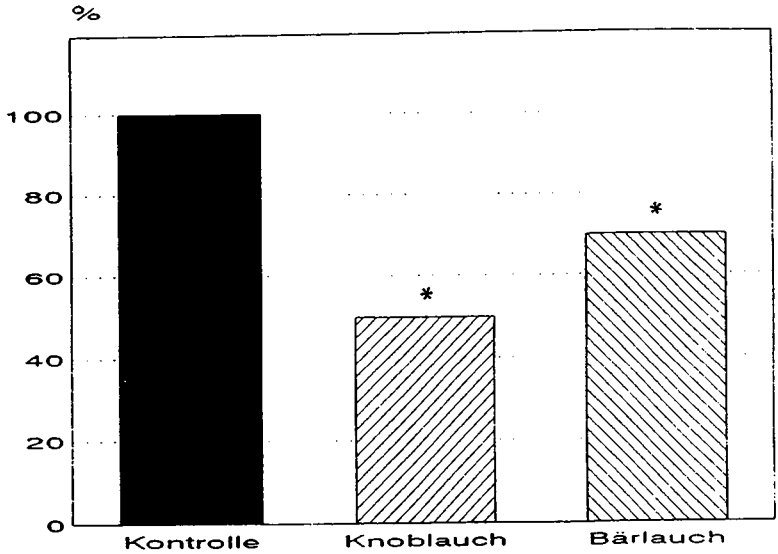


Abb. 38: Auftreten von Kammerflattern induziert durch Reperfusion nach vorangegangener 10-minütiger Ischämie; * bedeutet: statistisch signifikanter Unterschied vs. Kontrollen. (Rietz, 1994).

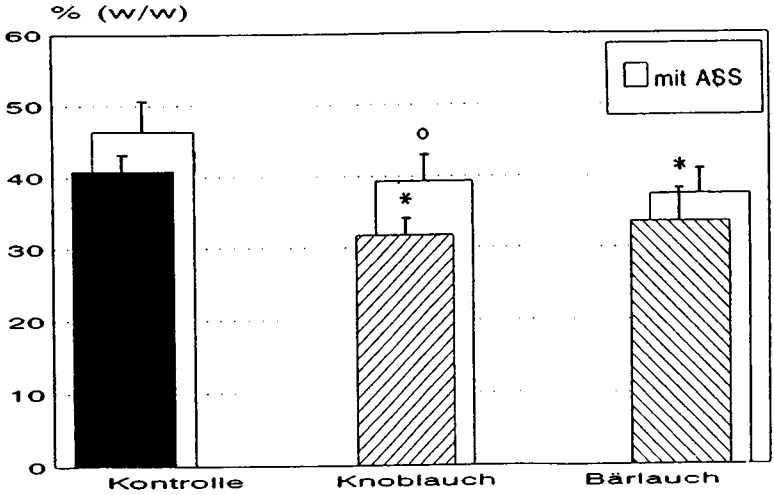


Abb. 39: Größe der ischämischen Zone nach 20-minütiger Ischämie. * bedeutet: statistisch signifikant Kontrolle vs Knoblauch oder Bärlauch. ° bedeutet: signifikant Knoblauch ohne Aspirin vs. Knoblauch + Aspirin. (Rietz, 1994).

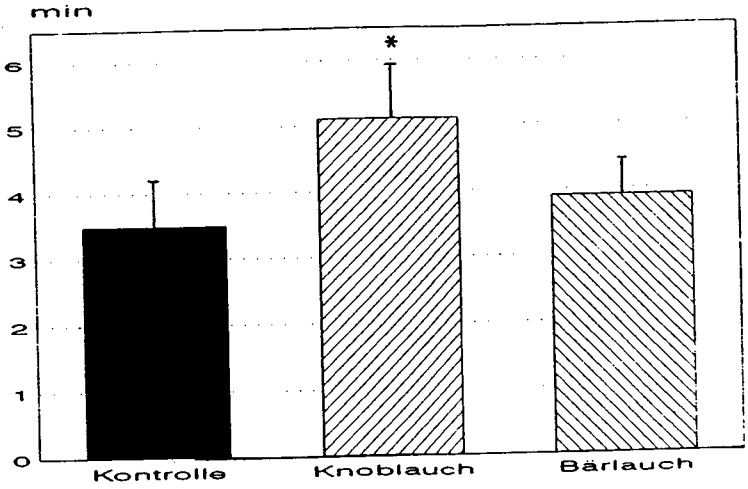


Abb. 40: Zeit im normalen Sinusrhythmus nach Beginn der Isoprenalin-infusion. * bedeutet: statistisch signifikant. (Rietz. 1994).

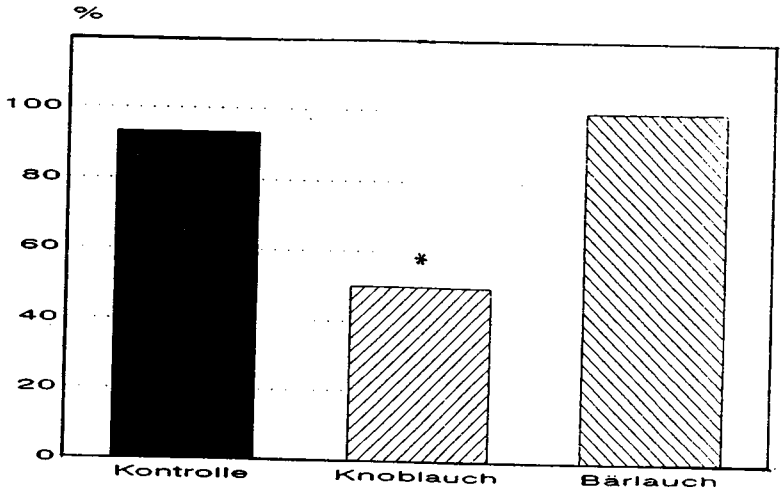


Abb 41: Auftreten von Kammerflimmern, induziert durch eine 20-minütige Isoprenalininfusion. * bedeutet statistisch signifikant. (Rietz, 1994).

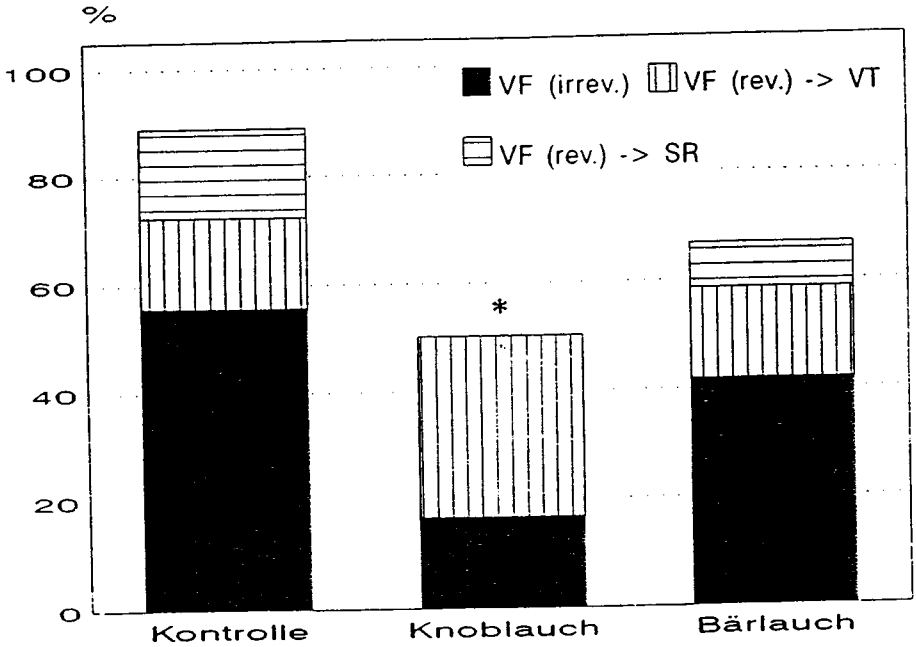


Abb. 42: Auftreten von Kammerflimmern induziert durch das radikalgenerierende System Hypoxanthin + Xanthinoxidase und zusätzliche Reperfusion nach 10-minütige Ischämie. Das Kammerflimmern war teilweise reversibel (rev.) mit Übergang zu ventrikulärer Tachykardie (VT) oder Sinusrhythmus (SR). * bedeutet statistisch signifikant. (Rietz, 1994).

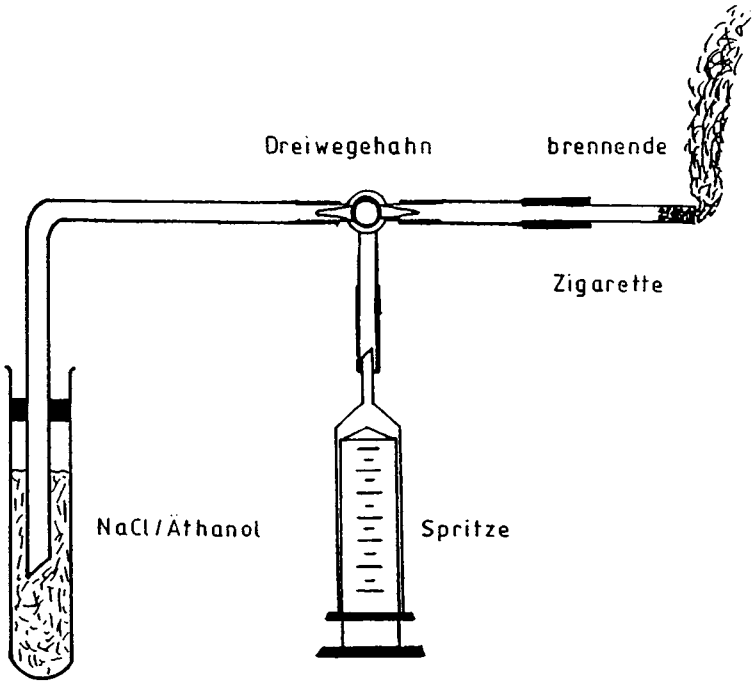


Abb. 43: Schema des Zigarettenrauchmodels. (Török, 1993).

Chemolumineszenztechnik

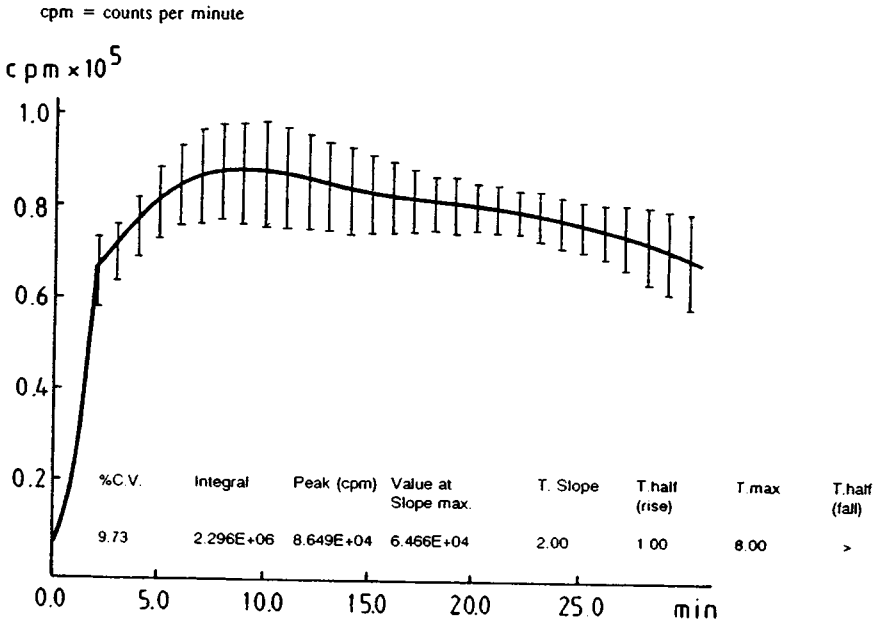


Abb. 44: Messung induzierter Radikale anhand der Chemolumineszenztechnik. Originalregistrierung: Physiologische NaCl-Lösung + Zigarettenrauch + t-BHP. cmp = counts per minute. (Rietz, 1994).

Chemolumineszenstechnik

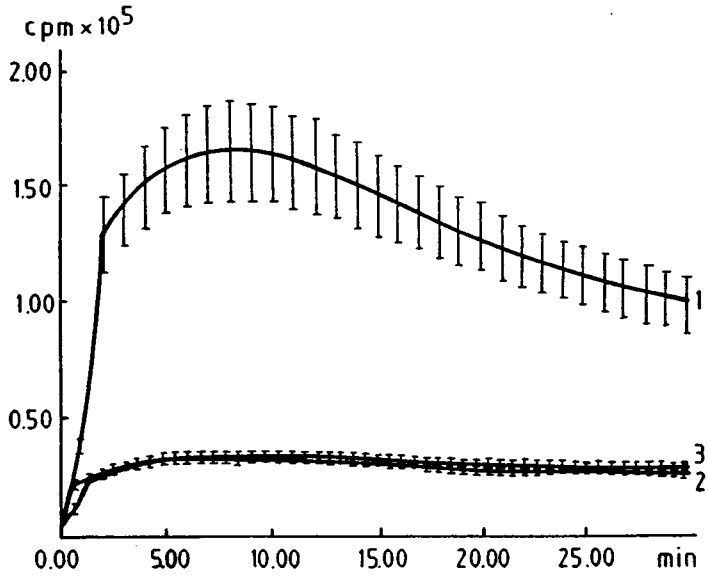


Abb. 45: Originalregistrierungen:
1. NaCl 500 µl + Rauch (5ml NaCl + eine Zigarette) + 150 µl t-BHP.
2. Knoblauchsupernatant (NaCl) 500µl + Rauch + 150µl t-BHP.
3. Bärlauchsupernatant (NaCl) 500µl + Rauch + 150µl t-BHP.
4. cmp = counts per minute. (Rietz, 1994).

Chemolumineszenztechnik

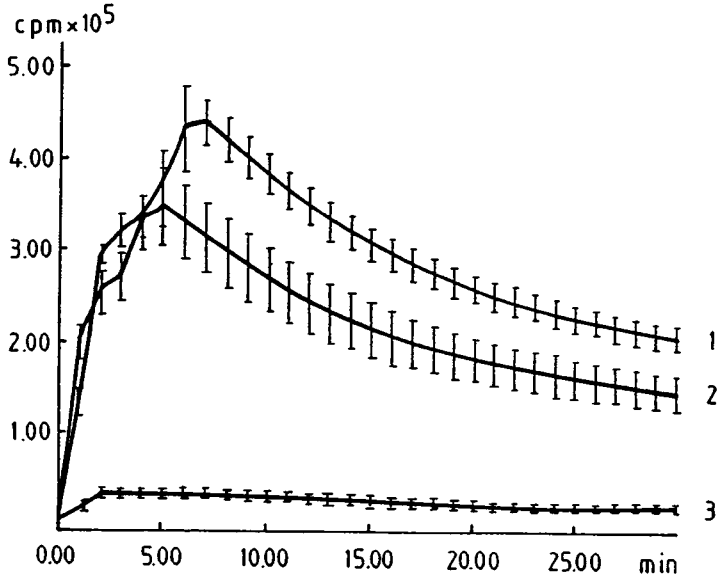


Abb. 46: Originalregistrierungen:
1. Alkohol 500 µl + Rauch (5ml Ethanol + eine Zigarette) + 150µl t-BHP.
2. Knoblauchsupernatant (Ethanol) 500 µl + Rauch + 15 µl t-BHP.
3. Bärlauchsupernatant (Ethanol) 500 µl + Rauch + 150 µl t-BHP.
cmp = counts per minute. (Rietz, 1994).

Chemolumineszenztechnik

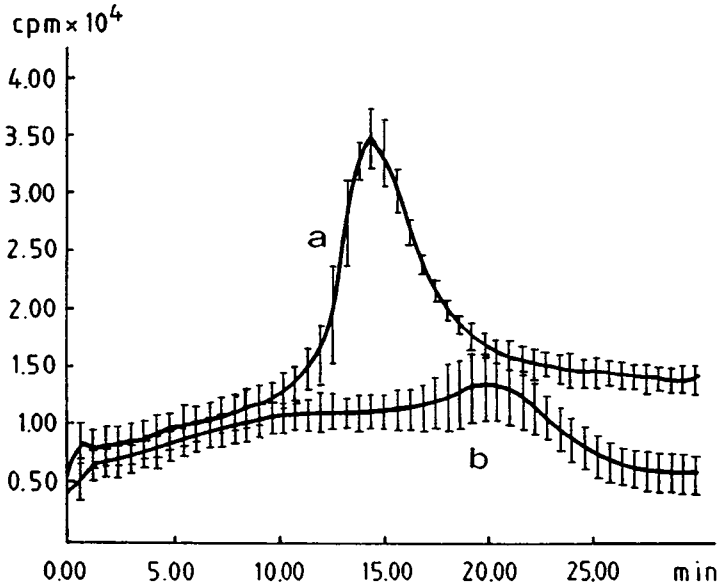


Abb. 47: Originalregistrierung der Leber-Supernatants.
a. Kontrolle (500µl Supernatant + 150 µl t-BHP).
b. Knoblauch (500 µl Supernatant + 150 µl t-BHP). cmp = counts per minute. (Rietz, 1994).

Chemolumineszenztechnik

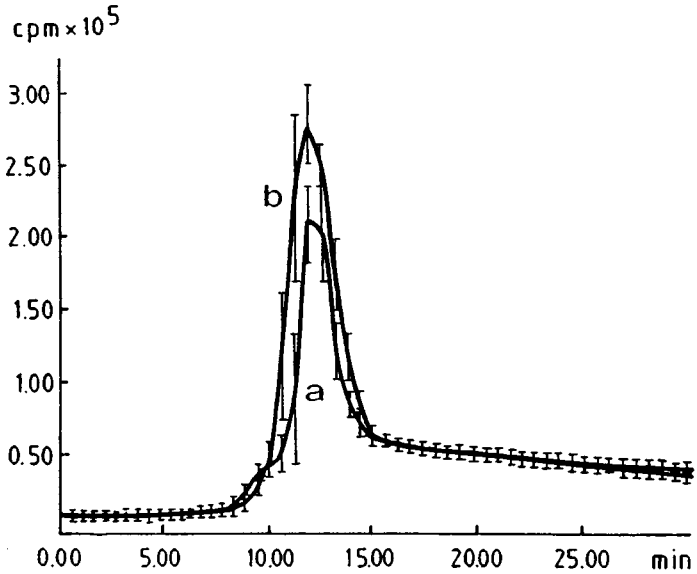
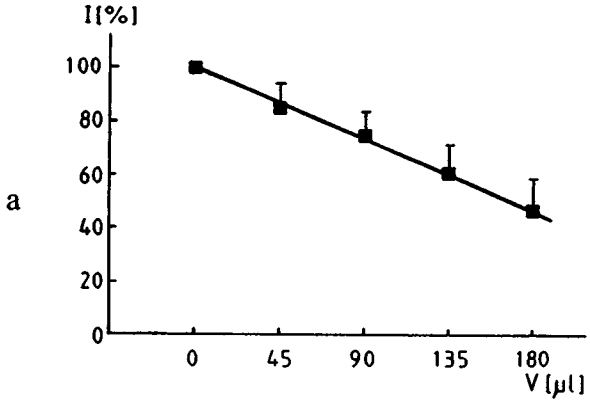


Abb. 48: Originalregistrierung des Herz-Supernatants. a: Kontrolle (500µl t-BHP). b: Knoblauch (500µl Supernatant + 150 µl t-BHP. cpm = counts per minute. (Rietz, 1994).



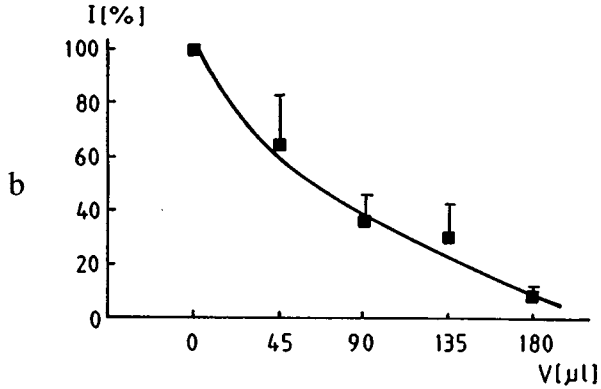


Abb. 49a: Relative Intensität (%) des ESR-Spektrums bei steigender Zugabe von Knoblauchpulver (Extraktion mit NaCl-Lösung).
b: Relative Intensität des ESR-Spektrums bei steigender Zugabe von Bärlauch-supernatant (Extraktion mit NaCl-Lösung). n = 5; MW ± SD. (Rietz, 1994).

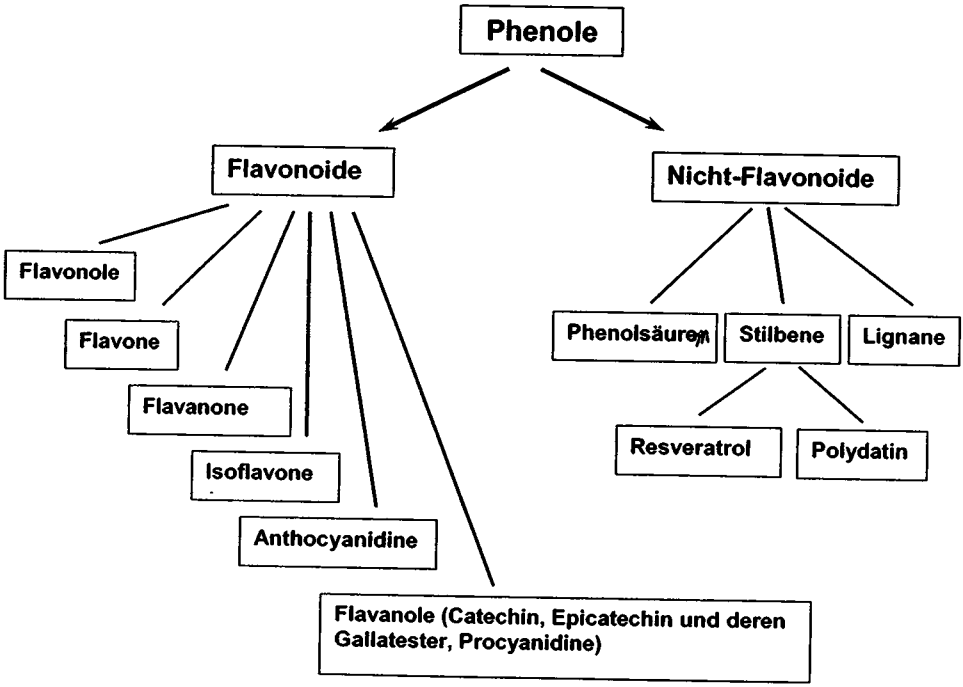


Abb. 50: Klassifizierung der Phenole

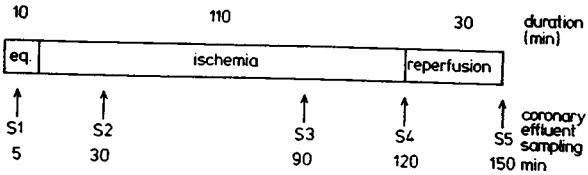


Abb. 51a: Versuchsablauf bei den Ischämie-Reperfusionsexperimenten.

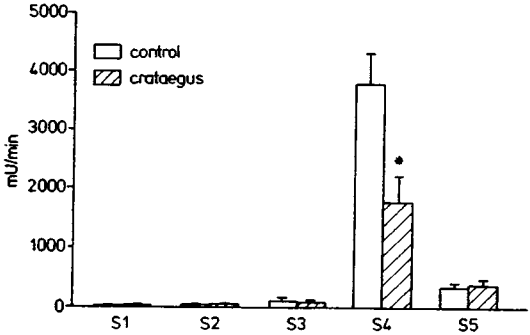


Abb. 51b: Auswirkung einer Vorbehandlung mit Weißdorn auf die Laktatdehydrogenase-Freisetzung bei Ischämie und Reperfusion: LDH-Aktivität in den Proben S1 bis S5 (entsprechend Abb. a) des koronaren Ausstroms.
* Signifikanter Unterschied zu den Kontrollen (p=0,01). (Al Makdessi u. Mitarb., 1996).

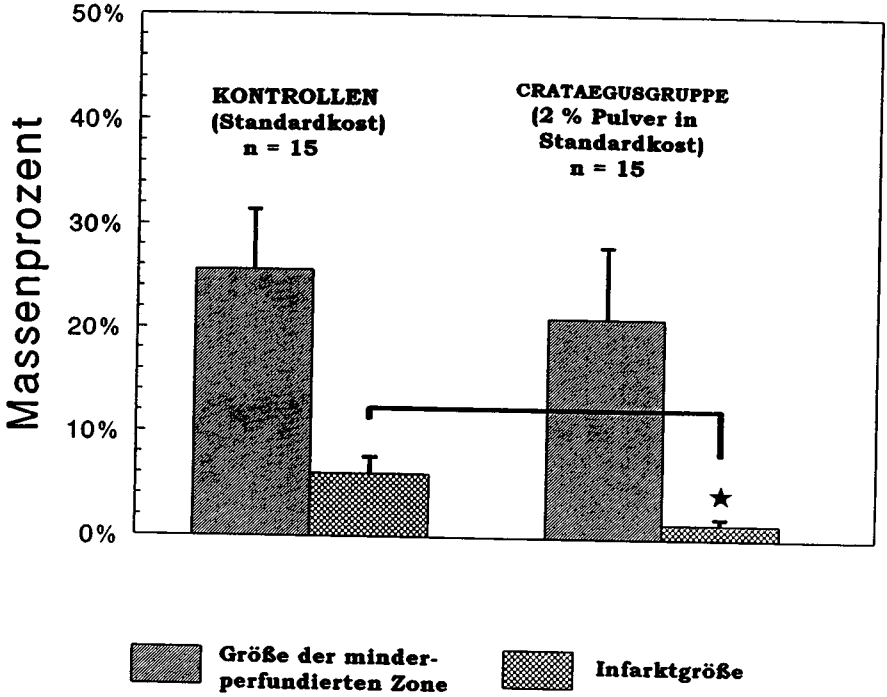


Abb. 52: Auswirkung einer Langzeitapplikation von Crataegusextrakt (Faros^{R} 300, 1%, zur Standarddiät über 4 Monate) auf die Größe der ischämischen sowie nekrotischen Zone nach experimentellem Infarkt beim Langendorff-Herzen der Ratte. (Müllner u. Mitarb., 1995).

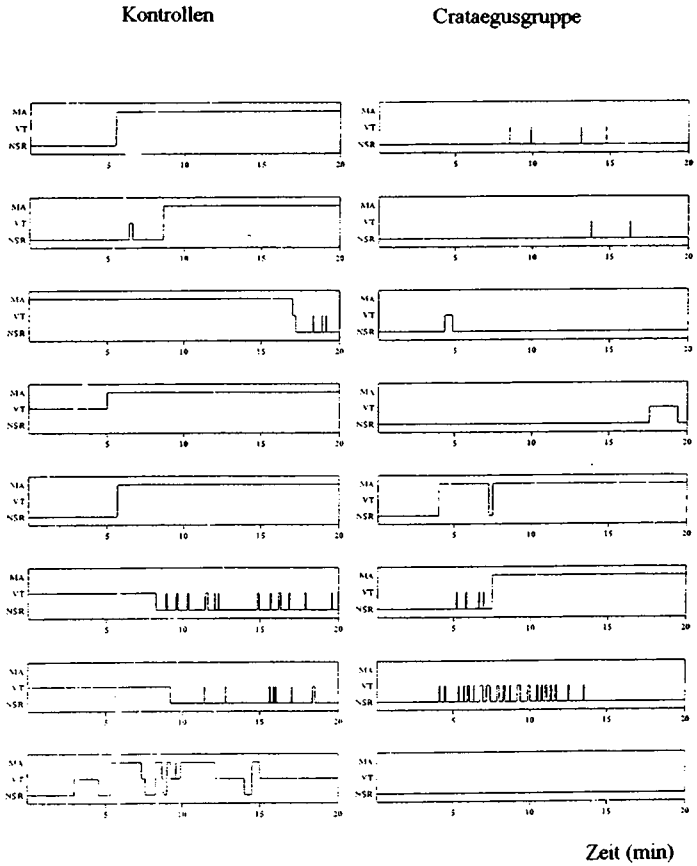


Abb. 53: Muster der Rhythmusstörungen bei den einzelnen Versuchstieren während der Reperfusionsphase nach einer Ischämiedauer von 18 Minuten. NSR = normaler Sinusrhythmus; VT = ventrikuläre Tachykardie; MA = maligne Arrhythmie (Kammerflattern und -flimmern). (Al Makdessi u. Mitarb., 1999).

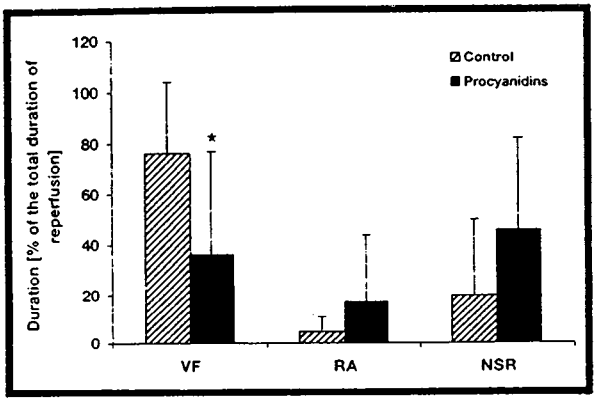


Abb. 54a: Auswirkung einer Vorbehandlung mit oligomeren Procyanidinen aus Traubenkernextrakt auf die Dauer (Prozent der Reperfusionszeit) von Kammerflimmern (VF), reversiblen Arrhythmien (RA) und normalen Sinusrhythmus (NSR) nach globaler Ischämie. * $p<0,05$.

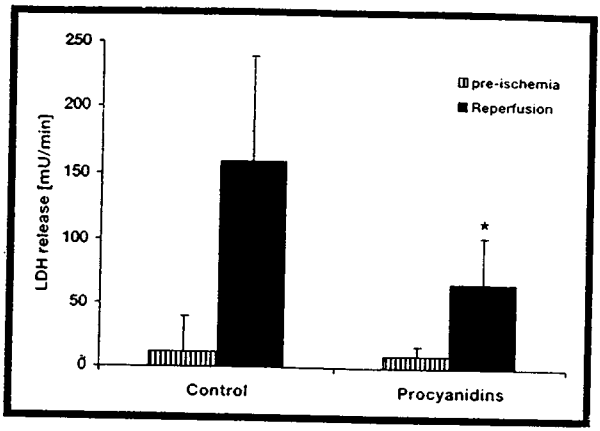


Abb. 54b: Auswirkung einer Vorbehandlung mit oligomeren Procyanidinen aus Traubenkernextrakt auf die Freisetzung von Laktatdehydrogenase bei Reperfusion (30 min) nach globaler Ischämie (20 min) des Rattenherzens.
* $p<0,05$. (Al Makdessi u. Mitarb., 2006).

Literatur

Publikationen Lehrstuhl II, Physiologisches Institut Tübingen zum Thema Kardioprotektion

Kapitel Öldiäten

Al Makdessi S, Brändle M, Ehrt M, Sweidan H, Jacob R (1995) Myocardial protection by ischemic preconditioning: The influence of the composition of myocardial phospholipids. Mol Cell Biochem 145: 69-73.

Al Makdessi S, Ehrt M, Sweidan H, Jacob R, Brändle M (1994) The influence of the composition of the phospholipids of myocardial membrane on the phenomenon of ischemic preconditioning in a in situ rat model. Eur J Physiol 426 (Suppl): 543.

Al Makdessi S, Sweidan H Jacob R (1994) N-3 versus N-6 fatty acid incorporation into the phospholipids of rat heart sarcolemma. A comparative study of four different oil diets. J Mol Cell Cardiol 26: 23-29.

Au v. D (1989) Einfluss einer mehrwöchigen Fischöldiät auf Blutdruck und Herzfunktion spontanhypertensiver Ratten. Inaugural Dissertation, Tübingen.

Au v. D, Brändle M, Rupp H, Jacob R (1988) Influence of a diet rich in fishoil on blood pressure, body weight and cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. Eur J Appl Physiol 58: 97-99.

Benz M (1994) Zur Regulation der 5-Lipoxygenaseaktivität in peritonealen Granulozyten der Ratte während der akuten Entzündung. Inaugural-Dissertation, Tübingen.

Benz M, Steinhilber D, Jacob R (1993) The effects of various dietary supplementation on the formation of 5-lipoxygenase products in rat peritoneal neutrophil granulocytes. Eur J Physiol 422: Suppl 1: R116.

Benz M, Werz O, Jacob R, Steinhilber D (1997) pH-dependent regulation of leukocyte 5-lipoxygenase activity in inflammatory exudates by albumin. Inflamm Res 46: 366-372.

Brändle M, Al Makdessi S, Weber R K, Dietz K, Jacob R (1997) Prolongation of life span in hypertensive rats by dietary interventions. Effects of garlic and linseed oil. Basic Res Cardiol 92: 223-232.

Brändle M, Jacob R (1990) Effect of a diet rich in Ω-3-fatty acids on left ventricular geometry and dynamics in spontaneously hypertensive rats. Eur J Appl Physiol 61: 177-181.

Dierberger B, Schäch M, Anadere J, Brändle M, Jacob R (1991) Effects of a diet rich in linseed oil on complex viscosity and blood pressure in spontaneously hypertensive rats (SHR). Basic Res Cardiol 86: 561-566.

Gülch R W, Ross Ch, Weible A., Jacob R (1995) Influence of oil diets on mechanical and electrophysiological properties of the heart. Eur J Physiol 429 (Suppl): R 97.

Gülch R W, Weible A (1997) Effects of Omega-3 fatty acids on electrophysiology and mechanics of hypertrophied myocardium. Eur J Physiol 433 (Suppl): R 88.

Heim A (1992) Vergleichende Untersuchungen zur antihypertensiven Wirkung von Leinöl und einer Stimulierung der Prostacyclin-Synthese durch Cicletanin bei spontanhyertensensiven Ratten. Inaugural-Dissertation, Tübingen.

Herz G (1989) Antihpyertensive und organprotektive Effekte von Makrelenöl bei spontan hypertensiven Ratten. Diplomarbeit, Tübingen.

Huang YZ, Gülch RW, Jacob R. Effect of a diet rich in fish oil on plasma lipids and myocardial action potential in spontaneously hypertensive rats (SHR). Unveröffentlicht.

Isensee H (1992) Kardioprotektive Effekte verschiedener Diätformen - Auswirkungen von mehrfach ungesättigten Fettsäuren und Knoblauch auf Arrhythmieneigung und Infarktgröße bei Ischämie und Reperfusion. Inaugural-Dissertation, Tübingen.

Isensee H, Jacob R (1992) Cardioprotective effects of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in the rat. J Mol Cell Cardiol 24 (Suppl V): 184.

Isensee, H, Jacob R (1992) Fatty acid composition of cardiac membrane phospholipids. Significance for susceptibility to ischemia-induced arrhythmias. Pflügers Arch 420 (Suppl 1): 432.

Isensee H, Jacob R (1994) Differential effects of various oil diets on the risk of cardiac arrhythmias in rats. J Cardiovasc Risk 1: 353-359.

Jacob R (1990) Bericht der Arbeitsgruppe „Hypertonie und Hypotonie" der Deutschen Gesellschaft für Herz- und Kreislaufforschung. Z Kardiol 79: 666-667.

Jacob R (1995) Befund und Interpretation. Probleme in der kardiologischen Grundlagenforschung. Attempto Verlag Tübingen.

Jacob R, Brändle M, Dierberger B, Okhubo T, Rupp H (1991) Antihypertensive und kardioprotektive Effekte verschiedener Öldiäten. In: Ganten D, Mall G, Herz-Kreislaufregulation, Organprotektion und Organschäden. Schattauer Stuttgart.

Jacob R, Brändle M, v. Au D, Herz G, Ley M, Rupp H (1989) Effects of diets affecting prostaglandin metabolism on blood pressure, ventricular configuration and myocardial contractility in spontaneous hypertensive rats. J Mol Cell Cardiol 21 (Suppl III): 33.

Jacob R, Isensee H, Makdessi S, Sweidan H (1993) Cardioprotection by dietary interventions in animal experiments. Effect of garlic and various dietary oils under the conditions of experimental infarction. Pharm Pharmcol Lett 3: 131-134.

Kullmann P (1993) Der Einfluss einer mehrwöchigen Fischöldiät auf das elektrophysiologische Verhalten des Rattenmyokards. Diplomarbeit, Tübingen.

Ley M (1993) Effekte einer Leinöldiät auf Blutdruck und Herzkonfiguration bei spontan-hypertensiven stroke-prone Ratten. Inaugural-Dissertation, Tübingen.

Müllner S (1996) Kardioprotektion durch ischämische Präkonditionierung und Omega-3-Fettsäuren bei experimentellem Infarkt. Inaugural-Dissertation Tübingen.

Müllner S, Al Makdessi S, Sweidan H, Brändle M, Jacob R (1994) Effects of ischemic preconditioning in a rat Langendorff model - Influence of chronic dietary interventions. Eur J Physiol 426 (Suppl): 353.

Ohkubo T, Meisenbacher K, Jacob R (1990) Acute and chronic effects of cicletanine on systolic blood pressure in spontaneously hypertensive rats. In Rosenthal J: Advances in Hypertension Research. W Zuckschwerdt Verl. München, Bern, Wien New York.

Ohkubo T, Jacob R, Rupp H (1992) Swimming changes vascular fatty acid composition and prostanoid generation of rats. Am J. Physiol 262: R 464-R 471.

Ohkubo T, Rupp H, Jacob R (1991) Effect of linseed oil feeding on blood pressure, vascular prostanoids and fatty acids in SHR. Pflügers Arch 418 (Suppl I): 417.

Ohkubo T, Rupp H, Jacob R (1991) Influence of adrenergic activity on vascular prostanoids of Wistar rats. Pflügers Arch 418 (Suppl. 1): 416.

Reichel, K (1996) Einfluss verschiedener Nahrungsfette auf Kontraktilität, Katecholamin-sensitivität und Hypoxietoleranz des Herzens. Inaugural-Dissertation, Tübingen.

Ross C, Gülch RW, Jacob R (1994) Cardiac protection from Ca^{++}-overload by diets rich in omega-3 fatty acids. Eur J Physiol 426 (Suppl): 412.

Rupp H, Hansen M, Jacob R (1992) Characterization of metabolic signals of heart muscle: Effect of altered caloric intake and diet composition (fat-rich vs. carbohydrate-rich) on myosin expression and SR Ca uptake. J. Mol Cell Cardiol 24 (Suppl 1): 113.

Schäch MW (1992) Einfluss einer mehrwöchigen Leinöldiät auf die komplexe Viskosität von Vollblut bei spontanhypertensiven Ratten. Inaugural-Dissertation, Tübingen.

Kapitel Allium sativum und Allium ursinum

Brändle M, Al Makdessi S, Weber R K, Dietz K, Jacob R (1997) Prolongation of life span in hypertensive rats by dietary interventions. Effects of garlic and linseed oil. Basic Res Cardiol 92: 223-232.

Ehrsam MJ (1992): Effekte einer chronischen Knoblauchdiät auf Struktur und Funktion des Herzens bei spontanhypertensiven Ratten (SHR). Inaugural-Dissertation, Tübingen.

Hornstein SJ (1992) Kreislaufeffekte einer Behandlung mit Allium sativum bei spontan-hyertensiven Ratten. Inaugural-Dissertation, Tübingen.

Isensee H (1992): Kardioprotektive Effekte verschiedener Diätformen – Auswirkungen von mehrfach ungesättigten Fettsäuren und Knoblauch auf Arrhythmieneigung und Infarktgröße bei Ischämie und Reperfusion. Inaugural-Dissertation, Tübingen.

Isensee H, Riez B, Jacob R (1993) Cardioprotective actions of garlic (Allium sativum). Arzneim Forsch/Drug Res 43 (I): 94-98.

Jacob R (1995) Befund und Interpretation. Probleme in der kardiologischen Grundlagenforschung. Attempto Verlag Tübingen.

Jacob, R, Ehrsam M, Ohkubo T, Rupp H (1991) Antihypertensive und kardioprotektive Effekte von Knoblauchpulver (Allium sativum). Med Welt 7a: 39-41.

Jacob R, Isensee H, Makdessi S, Sweidan H (1993) Cardioprotection by dietary interventions in animal experiments. Effect of garlic and various dietary oils under the conditions of experimental infarction. Pharm Pharmcol Lett 3: 131-134.

Rietz B (1994) Auswirkungen einer Knoblauch- oder Bärlauchdiät auf ventrikuläre Arrhythmien bei Ischämie und Reperfusion. Inaugural-Dissertation Tübingen.

Rietz B, Belagyi J, Török B, Jacob R (1995) The radical scavening ability of garlic examined in various models. Boll Chim Farmaceutico 134: 69-76.

Rietz B, Isensee H., Strobach H, Makdessi S, Jacob R (1993) Cardioprotective actions of wild garlic (Allium ursinum) in ischemia and reperfusion. Mol Cell Biochem 119:143-150.

Török B, Belagyi J, Rietz B, Jacob R (1994) Effectiveness of garlic on the radical activity in radical generating systems. Arzneimittel-Forsch/Drug Res 44 (I): 608-611.

Kapitel Crataegus oxyacantha und Traubenkernextrakt

Al Makdessi S, Sweidan H., Dietz K, Jacob R (1999) Protective effect of crataegus oxyacantha against reperfusion arrhythmias after global no-flow ischemia in the rat heart. Basic Res Cardiol 94: 71-77.

Al Makdessi S, Sweidan H, Müllner S, Jacob R (1996) Myocardial protection by pretreatment with Crataegus oxyacantha. An assessment by means of the release of lactate dehydrogenase by the ischemic and reperfused Langendorff heart. Arzneimittel-Forsch/Drug Res 46 (I): 25-27.

Al Makdessi S, Sweidan H, Jacob R (2006) Effect of oligomer procyanidins on reperfusion arrhythmias and lactate dehydrogenase release in the isolated rat heart. Arzneim Forsch/Drug Res 56:317-312.

Jacob R, Al Makdessi S, Müllner S, Sweidan H, Török B (1995) Kardioprotektive Effekte von Crataegus oxyacantha im Tierexperiment. Zt Phytotherapie (Abstr.): 1-28.

Müllner S, Heinle H, Meierkord S, Al Makdessi S., Sweidan H, Jacob R (1995) Auswirkungen einer Vorbehandlung mit Crataegus oxyacantha auf Infarktzone, Laktatdehydrogenase-Spiegel und Arrhythmieinzidenz beim Langendorff-Präparat der Ratte. Z. Kardiol 84 (Suppl I): 872.

Rothfuß MA (2000) Auswirkungen von Crataegus oxyacantha auf Koronarfluß und ischämiebedingte Arrhythmien des Herzens. Inaugural-Dissertation, Tübingen

Rothfuß MA, Pascht U, Kissling G (2001). Effect of long-term application of Crataegus oxyacantha on ischemia and reperfusion induced arrhythmias in rats. Arzneim.-Forsch/Drug Res 51: 24-28.

In der Diskussion berücksichtigte Literatur

Ackermann RT, Mulrow CD, Ramirez G, Gardner CD, Morbidoni L, Lawrence VA (2001). Garlic shows promise for improving some cardiovascular risk factors: Ach Intern Med 161: 813-824.

Actis-Goretta L, Ottaviani JI, Keen CL Fraga CG (2003). Inhibiton of angiotensin converting enzyme (ACE) acitity by flavan-3-ols and procyanidins. FEBS Lett 555: 597-600.

Aldini G, Carini M, Piccoli A (2003). Procyanidins from grape seeds protect endothelial cells from peroxynitrite damage and enhance endothelium-dependent relaxation in human artery: new evidences for cardio-protection. Life Sci 73: 2883.

Ali M, Angelo-Khattar M, Farid A, Hassan RA, Thulesius O (1993). Aqueous extracts of garlic (Allium sativum) inhibit prostaglandin synthesis in the bovine ureter. Prostaglandins Leucot Essent Fatty Acids 49: 855-859.

Ali M, Mohammed SY (1986). Selective suppression of platelet thromboxane formation with sparing of vascular prostacyclin synthesis by aqaeous extract of garlic in rabbits. Prostaglandins Leukotrienes Med 25: 139-146.

Ali M, Thomson M, Afzal M (2000). Garlic and Onions: Their effect on eicosanoid metabolism and its clinical relevance. Prostaglandins Leucot Essent Fatty Acids 62: 55-73.

Ammon HPT, Händel M (1981). Crataegus, toxikology and pharmakologie. Part II: Pharmaco-dynamics. Planta Med 43: 209-239..

Ammon HPT, Händel M (1981). Crataegus, toxicology and pharmacology. Part III: Pharmaco-dynamics and pharmacocinetics. Planta Med 43: 313-322.

Ammon HPT, Kaul AR (1994). Crataegus. Herz-Kreislaufwirkungen von Crataegus-Extrakten, Flavonoiden und Procyanidinen. Deutsch Apothekerzeitung 134: 2521-2535.

Bahorun T, Aumjaud E, Ramphul H, Rycha M, et al (2003). Phenolic constituents and antioxidant capacities of Crataegus monogyna (Hawthorn) callus extracts. Nahrung 47: 191-198.

Bannerje AK (1976). Effect of aqueous extract of garlic on arterial blood pressure of normotensive and hypertensive rats. Artery 2: 369

Becker BF, Reinholz N, Leipert B, Raschke P, Gerlach E (1989). Sind Radikal-fängereigenschaften von ACE-Inhibitoren mit Sulfhydrylgruppen bei therapeutisch wirksamen Konzentrationen von quantitativer Bedeutung? Klin Wochenschr 69 (Suppl XXIV): 6-9.

Bergmeyer HW, Bernt E (1974) In: Bergmeyer IHW (ed). Methoden der enzymatischen Analyse, Vol. I. Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße: 607-612.

Bertelli AA, Giovannini L, Giannessi D, Migliori M, Bernini W. Fregoni M et al (1995). Antiplatelet activity of synthetic and natural resveratrol in red wine. Int J Tissue React 17: 1-3.

Berti F, Manfredi B, Mantegazza P, Rossoni G (2003). Procyanidins from Vitis vinifera seeds display cardioprotection in an experimental model of ischemia-reperfusion damage. Drugs Exp Clin Res 29: 207-216.

Betz E, Weidler R (1989). Die Wirkung von Knobolauchextrakt auf die Atherogenese bei Kaninchen. In: Betz E (Ed) Die Anwendung aktueller Methoden in der Arteriosklerose-Forschung. Selbstverlag, Tübingen: 304-311.

Bönner G, Rahn KH (1989). Prostacyclin und Hypertonie. 2. ed. Springer Verlag, Berlin

Borek C (2001). Antioxidant health effects of aged garlic extract. J Nutr 131: 1010S-1015S.

Brace LD (2002). Cardiovascular benefits of garlic (Allium sativum L). Cardiovasc Nurs 16: 33-49.

Bricknell OL, Opie LH (1978). Effects of substrates on tissue metabolic changes in the isolated rat heart during underperfusion and on release of lactate dehydrogenase and arrhythmias during reperfusion. Circ Res 43: 102-115.

Brixius K, Frank K, Münch G, Müller-Ehmsan J, Schwinger RHG (1998). WS 1442 (Crataegus-Spezialextrakt) wirkt am insuffizienten menschlichen Myokalrd Kontraktionskraft-steigernd. Herz-Kreislauf 30: 28-33.

Brixius K, Willms S, Schwinger HG (2005). Zelluläre und molekuklare Wirkmechanismen von Crataegus-Extrakt. Pharm unserer Zeit 34: 48-51.

Brixius K, Willms S, Tossios P, Mehlhorn P, Schwinger RHG (2003). Crataegus special extract WS 1442 induces an NO-mediated vaso-relaxation in rat aorta and human arteria mammaria. Eur Heart J 24 (Suppl) 681

Brosche T, Platt D, Dorner H (1990). The effect of garlic preparation on the composition of plasma lipoproteins and erythrocyte membranes in geriatric subjects. Br J Clin Pract 44:12-19.

Brosche T, Siegers CP Platt D (1991). Auswirkungen einer Knoblauchtherapie auf die Cholesterinbiosynthese sowie auf Plasma- und Membranlipide. medwelt Sonderheft 7a: 10-11.

Byrom FB, Wilson C (1938). A plethysmographic method for measuring blood pressure in the intact rat. J Physiol 93: 301-304.

Cadenas E, Varsavsky AI, Boveris A, Chance B (1981). Oxygen- r organic hydroperoxide- induced chemiluminiscence of brain and liver homogenates. Biochem J 198: 645-654.

Cao Z, Li Y (2004). Potent induction of cellular antioxidants and phase 2 enzyme by resveratrol in cardiomyocytes: protection against oxidative and electrophilic injury. Eur J Pharmacol 489: 39-48.

Chandorkar AG, Jain PK (1973). Analysis of hypotensive actions of Allium sativum (garlic). Indian J Physiol Pharmacol 17: 132-133.

Charnock JS (1994). Lipids and cardiac arrhythmia. Prog Lipid Res 33: 355-385.

Chang WT, Dao J, Shao ZH (2005). Hawthorn: potential role in cardiovasculaar disease. Am J Clin Med 33: 1-10.

Chatterjee SS, Koch E, Jaggy H, Krzeminsky T (1997). In Vitro- und in Vivo-Untersuchungen zur kardioprotektiven Wirkung von oligomeren Procyanidinen in einem Crataegus-Extrakt aus Blättern mit Blüten. Arzeim-Forsch/Drug Res 47 (II): 821-825.

Chmiel H (1972). New experimental results in hemorheology.Biorheology 11: 87-96.

Cho, KJ, Yun CH, Yoon DY, Cho YS, Rimbach G, Packer L, Chung AS (2000). Pycnogenol[R] shows free radical scavenging activity against reactive oxygen species. It inhibits the generation of pro-inflammatory mediators confirming the anti-inflammatory and immuno-modulatory profile of Pycnogenol[R]. Toxicology and Applied Pharmacology 168: 64-71.

Ciplea AG, Richter Kd (1988). The protective effect of Allium sativum and Crataegus on isoprenanline-induced tissue necroses in rats. Arzneimittelforsch/Drug Res 38: 1583-1592.

Criqui MH (1996). Alcohol and coronay heart disease: Consistent relationshiip and public health implications. Clin Chim Acta 246: 51-57.

Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D (2001). Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. Pharmacol Rev 53: 134-159.

Czygan FC (2005). Crataegus als Kardiakum. Pharm Unserer Zeit 34:10-13.

Damrau F (1941). The use of garlic concentrate in vascular hypertension. Med Rec 153: 249-251.

Daniele C, Mazzanti G, Pittler MH, Ernst E (2006). Adverse-event profile of Crataegus: a systematic review. Drug Saf 29: 523-535.

Das I, Khan NS, Sooranna SR (1995). Nitric oxid synthetase acitivation is a unique mechanism of garlic action. Biochem Soc Trans 23: 136.

Das I, Khan NS, Soorranna SR (1995). Potent activation of nitric oxide synthetase by garlic: a basis for its therapeutic applications. Curr Med Res Opinion 13: 257-263.

Degenring FH, Suter A, Weber M, Saller R (2003). A randomised double blind placebo controlled clinical trial of a standardised extract of fresh Crataegus berries (Crataegisan) in the treatment of patients with congestive heart failure NYHA II. Phytomedicine 10: 363-369.

Demrow HS, Slane PR, Folts JD (1995). Administration of wine and grape juice inhibits in vivo platelet activity and thrombosis in stenosed canine coronary arteries. Circulation 91: 1182- 1188.

Depierre D, Roth M (1975). Fluorimetric determination of dipeptide carboxypeptidase (Angiotensin-I-converting Enzyme). Enzyme 19: 65-70.

Dierberger B, Schäch M, Anadere J, Brändle M, Jacob R (1991). Effects of a diet rich in linseed oil on complex viscosity and blood pressure in spontaneously hypertensive rats (SHR). Basic Res Cardiol 86: 561-566

Dixit VP, Joshi S (1982). Effects of chronic administration of garlic (Allium sativum Linn.) on testicular function. Ind J Exp Biol 20: 534-536.

Eichstädt H, Störk Th, Funk P, Köhler S (2003). Coronary heart disease treated with Crataegus extract WS 1442 - a comparison of four randomized clinical studies. Perfusion 16: 217-223.

Eichstädt H, Bäder M, Danne O, Kaiser W, Stein U, Felix R (1989). Crataegus-Extrakt hilft dem Patienten mit NYHA II- Herzinsuffizienz. Untersuchung der myokardialen und hämodyamischen Wirkung eines standardisierten Crataegus-Präparates mit Hilfe computergestützter Radionuklidventrikulographie. Therapiewoche 39: 3288-3276.

Elbl B (1991). Chemisch-biologische Untersuchungen pflanzlicher Inhibitoren des Angiotensin-I-converting Enzyms (ACE), insbesondere die der Arzneipflanzen Lespedeza capitate (MICHX.) und Allium ursinum (L.). Dissertation, München.

Endoh M. Blinks JR (1988). Actions of sympathomimetic amines on the Ca^{2+} transients and contraction of rabbit myocardium: reciprocal changes in myofibrillar rexponsiveness to Ca^{2+} mediated through α- and β-adrenoceptors. Circ Res 62: 247-263.

Erickson RJ, Morales DR (1961). Clinical use of lactic dehydrogenase. N Engl J Med 265: 478-482.

Ernst E (1987). Cardiovascular effecs of garlic (Allium sativum): a review. Pharmatherapeutica 5: 83-89.

Fenwick GR, Hanley (1985). The genus Allium - part 2. CRC Critical reviews in science and nutrition 22/4: 273-343.

Ferrans VJ, Hibbs RG, Black WC, Weilbaecher DG (1964). Isoproterenol-induced myocardial necrosis. A histochemical and electron microscopic study. Am Heart J 68: 71-90.

Fine AM (2000). Oligometric proanthocyanidin complexes: History, structure, and phytopharmaceutical applications. Altern Med Rev 5: 144-151.

Fitzpatrick DF, Bing B, Maggi DA, et al (2002). Vasodilating procyanidins derived from grape seeds. Ann NY Acad Sci 957: 78.

Flora SJ (2007). Role of free radicals and antioxidants in health and disease. Cell Mol Biol 53: 1-2.

Fong HH, Bauman JL (2002). Hawthorn. J Cardiovasc Nurs 16: 1-8.

Foote, CS (1976). Photosensitized oxidation and singlet oxygen: consequences in biological systems. In: Pryor WA (ed): Free Radicals Biol, Academic Press, New York.Vol 2: 85-133.

Foushee DB, Ruffin J, Banerjee U (1982). Garlic as natural agent for the treatment of hypertension: A preliminary report. Cytobios 34: 145-152.

Frankel EN, Kanner J, German JB, Parks E, Kinsella JE (1993). Inhibition of oxidation of human low-densitiy lipoprotein by phenolic substances in red wine. Lancet 341: 454-457.

Frankel EN, Waterhouse AL, Kinsella JE (1993). Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. Lancet 341: 1103-1104.

Frohlich ED, Pfeffer MA, Pfeffer JM (1981). Systemic hemodynamics and cardiac function in the spontaneously hypertensive rat: Similiarities with essential hypertension. In: Strauer BE (ed): The heart in hypertension. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg.

Fuhrman B, Lavy A, Aviram M (1995). Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and low densitiy lipoprotein to lipid peroxidation. Am J Clin Nutr 61: 549-554.

Gaedcke F (2005). Crataegus-Extrakte im Wandel der Zeit. Pharm unserer Zeit 34: 28-32.

Ganote CE, Kaltenbach JP (1979). Oxygen-induced enzyme release: early events and a proposed mechanism. J Mol Cell Cardiol 11: 389-406.

Gaudel Y, Duvelleroy MA (1984). Role of oxygen radicals in cardiac injury due to reoxygenation . Mol Cell Cardiol 16: 459-470.

Gebhardt R (1993). Multiple inhibitory effects of Garlic extracts on cholesterol biosynthesis in hepatocytes. Lipids 28: 613-619.

Gebhardt R, Beck H, Wagner KG (1994). Inhibition of cholesterol biosynthesis by allicin and ajoene in rat hepatocytes and HepG2 cells. Biochem Biophys Acta 1213: 57-62.

Gebhardt R, Beck H (1996). Differential Inhibitory Effects of Garlic-Derived Organosulfur Compounds on Cholesterol Biosynthesis in Primary Rat Hepatocyte Cultures. Lipids 31: 1269-1276.

Goldberg DM, Garovic-Kocic V, Diamandis EP, Pace-Asciak CR (1996). Wine: Does the colour count? Clin Chim Acta 246: 183-193.

Goldberg DM, Hahn RC, Parks JG (1995). Beyond alcohol: beverage consumption and cardiovascular mortalitiy. Clin Chim77 Acta 237: 155-187.

Gronbaek M (2004). Wine, alcohol and cardivascular risk: open issue. J Thromb Haemost 2: 2041-2042.

Gronbaek M, Becker H, Johansen D, Gottschau A, Schnohr P, Hein HO, Jensen G. Sorensen TIA (2000). Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. Ann Intern Med 133: 411-419.

Guendjev Z (1977). Experimental myocardial infarction of the rat and stimulation of the revascularization by the flavonoid drug Crataemon. Arzneim.-Forsch/Drug Res 27: 1576-1579.

Gülch RW, Ross Ch, Weible A, Jacob R (1995). Influence of oil diets on mechanical and electrophysiological properties of the heart. Eur J Physiol 429 (Suppl): R 97.

Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G (Hrsg) (1992). Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Bd. 4, Drogen A-D. 5. Auflage. Springer Verlag, Berlin Heidelberg: 1040-1056.

Hahn G (1996). History, folk, medicine, and legendary uses of garlic. In. Koch HP, Lawson LD (ed.) Garlic. The Science and therapeutic application of allium sativum L. and related species. Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland: 1-24.

Hashimoto H, Kai I, Sakai K, Ito T, Ogawa K, Satake T (1980). Effects of aspirin, indomethacin, sulfinpyrazone and propanolol on the isoproterenol-induced myocardial necrsosis. Prostaglandins and Thromboxanes:27-32.

Heinle H, Betz E (1994). Effects of Dietary Garlic Supplementation in a Rat Model of Atherosclerosis. Arzneimittelforsch/Drug Res 44: 614-617.

Hertog MG, Kromhout D, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Fidanza F. et al (1995). Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven country study. Arch Intern Med 155: 381-386..

Hess OM, Ritter M, Schneider J, Grimm J, Turina M, Krayenbühl HP (1984). Diastolic stiffness and myocardial structure in aortic valve disease before and after valve replacement. Circulaion 69: 855-865.

Hock CE, Ribeiro LGT, Lefer AM (1985). Preservation of ischemic myocardium by a new converting enzyme inhibitor, enalaprilic acid, in acute myocardial infarction. Am Heart J 109: 222-228.

Hofbauer R, Frass M, Gmeiner B, Kaye AD, Frost EA (2000). Garlic extract (allium sativum) reduces migration of neutrophils through endothelial cell monolayers. Middle East J Anesthesiol 15: 649-658.

Holubarsch ChJF (2005). Evidenz-basierte Medizin mit Weißdorn-Extrakt. Pharmazie unserer Zeit 34: 58-64.

Holubarsch ChJF Colucci WS, Meinertz Th, Gaus W, Tendera M (2000). Survival and prognosis: Investigation of Crataegus extract WS 1442 in congestive heart failure (SPICE) - rationale, study design and study protocol. Eur J Heart Failure 2: 431- 437.

Hoppe HA (1975). Drogenkunde I. Walter de Gruyter, Berlin

Hung LM, Chen JK, Huang SS, Lee RS, Su MJ (2000). Cardioprotective effect of resveratrol, a natural antioxidant derived from grapes. Cardiovassc Res 47: 549-555.

Hung LM,Su MJ, Chu WK (2004). Resveratrol protects myocardial ischemia-reperfusion injury through both NO-dependent and NO-independnet mechanisms. Free Radic Biol Med 36:774-781.

Hung LM, Su MJ, Chu WK, Chiao CW, Chan WF, Chen JK (2002). The protective effect of resveratrol on ischaemia-reperfusion injuries of rat hearts is correlated with antioxidant efficacy. Br J Pharmacol 135: 16271633.

Jacob R, Brändle M, Dierberger B, Ross Ch (1990). Conceptional and Methodological Basis for the Evaluation of Ventricular and Myocardial Mechanics. In: Jacob R (ed.) Evaluation of Cardiac Contractility, Gustav Fischer Verlag Stuttgart New York: 75-100.

Jacob LM (2007). Granatapfel: Prävention und adjuvante Ernährungstherapie bei Krebserkrankungen. EHK 56: 464-473; 602-610.

Jayalakshmi R, Niranjali Devaraj S (2004). Cardioprotective effect of tincture of Crataegus on isoproterenol- induced myocardial infarction in rats. J Pharm Pharmacol 56: 921-926.

Jennings RB, Reimer KA, Steenberger C (1986). Myocardial ischemia revisited: The osmolar load, membrane damage, and reperfusion. J Mol Cell Cardiol 18: 769-780.

Johnston K, MacLeod BA, Walker MJA (1983). Effect of aspirin and prostacyclin on arrhythmias resulting from coronary artery ligation and on infarct size. Br J Pharmacol 78: 29-37.

Josef G, Zhao Y, Klaus W (1995). Pharmakologisches Wirkprofil von Crataegus–Extrakt im Vergleich zu Epinephrin, Amrinon und Digoxin am isolierten, perfundierten Meerschweinchenherzen. Arzneim-Forsch/Drug Res 45 (II): 1261-1265.

Joshi SS, Kuszynski CA, Bagchi D (2001). The cellular and molecular basis of health benefits of grape seed proanthocyanidin extract. Curr Pharm Biotechnol 2: 187.

Jung F, Kiesewetter H, Mrowietz C, Pindur G, Heiden M, Miyashita C, Wenzel E (1989). Auswirkungen eines zusammengesetzten Knoblauchpräparates auf die Fließfähigkeit des Blutes. Z Phytotherapie 10: 87-91.

Jung F, Kiesewetter H (1991). Einflusss einer Fettbelastung auf Plasmalipide und kapilläre Hautdurchblutung unter Knoblauch. medwelt Sonderheft 7a: 14-15.

Jung, F, Kiesewetter H, Pindur G, Jung EM, Mrowietz C, Wenzel E (1991). Thrombozytenfunktionshemmende Wirkung von Knoblauch. medwelt Sonderheft 7a: 18-19.

Kannel WB, Ellison RC (1996). Alcohol and coronary heart disease: The evidence for a protective effect. Clin Chim Acta 246: 59-76.

Kaul R (Hrsg) (1998). Der Weißdorn. Wissenschaftliche Verlagsges., MbH, Stuttgart.
Keys A (1980). Wine, garlic and CHD in seven countries. Lancet 1: 145-146.

Kiesewetter H, Jung R (1991). Beeinflußt Knoblauch die Atherosklerose? medwelt Sonderdruck 7a: 21-23

Kiesewetter H, Jung EM, Mrowietz C, Koscielny J, Wenzel E (1993). Effect of garlic on platelet aggreation in patients with increased risk of juvenile ischaemic attack. Eur J Clin Pharmacol 45:333-336.

Kiesewetter H, Jung F, Mrowietz C, Wenzel E (1993). Wirkung von Knoblauch (Allium sativum), insbesondere rheologische und hömostaseologische Effekte. Hämostaseologie 13: 3-12.

Kim SH, Kang KW, Kim KW, Kim ND (2000). Procyanidins in crataegus extract evoke endothelium-dependent vasorelaxation in rat aorta. Life Sci 67: 121-131.

Kim-Park S, Ku DD (2000). Garlic elicits a nitric oxide-dependent relaxation and inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in rats. Clin Exp Pharmacol Physiol 27: 780-786.

Kiviranta J, Huovinen K, Seppänen-Laakso T et al (1989). Effect of onion and garlic extracts on spontaneously hypertensive rats. Phytother Res 3: 132-135.

Kleine-Gunk B (2007). Anti-Aging Medizin - Hoffnung oder Humbug? Dtsch Ärzteblatt 104: C1749-C1753.

Klurfeld DM, Kritchevsky D (1981). Differential effects of alcoholic bererages on experimental atherosclerosis in rabbits. Exp Mol Pathol 34: 62-71.

Koch E, Chatterjee SS (2000). Crataegus extrakt WS 1442 enhances coronary flow in the isolated rat heart by endothelial release of nitric oxide. Naunyn-Schmiedebergs´s Arch Pharmacol 361 (Suppl): 48.

Koch E, Köhler St, Malek FA (2005). Kardio- und vasoprotektive Eigenschaften standardisierter Crataegus-Extrakte. Pharm unserer Zeit 34: 52-59.

Koch E, Spörl-Aich, Zirrgiebel U, Totzke F (2004). Inhibition of PDGF receptor-b signal transduction and intimal hyperplasia in a rat carotid artery balloon angioplasty model by oral treatment with the standardized Crataegus extract WS 1442. Naunyn-Schmiedeberg´s Arch Pharmacol 36.9 (Suppl 1) R 96.

Koch HP (1992). „Hormonwirkungen" bei Alliumarten: Historische Berichte und moderne wissenschaftliche Erkenntnisse. Z Phytother 13: 177-188.

Koch HP (1993) Saponine in Knoblauch und Küchenzwiebel. DAZ 41: 63-75.

Koch HP, Hahn G (1988). Knoblauch - Grundlagen der therapeutischen Anwendung von Allium sativum L.. Urban u. Schwarznberg Verlag München, Wien, Balltimore.

Koch HP, Lawson LD (1996). Garlic. The Science and therapeutic applicatiion of allium sativum L. and related species. Second edition. Williams and Wilkins, Baltiore, Maryland

Kouronakis PN, Rekka EA (1991). Effect on active oxygen species of Alliin and Allium sativum (garlic) powder. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 72: 249-252.

Krzeminski T, Chatterjee SS (1993). Ichemia and early reperfusion arrhythmias: beneficial effects of an extract of Crataegus oxyacantha L. Pharm Pharmacol Lett 3: 45-48.

Kullmann P (1993). Der Einfluss einer mehrwöchigen Fischöldiät auf das elektrophysiologische Verhalten des Rattenmyokards. Diplomarbeit, Tübingen.

Kümmel B (1991). Lipidsenkender Effekt von Knoblauch-Ölmazerat-Kapseln. medwelt Sonderheft 7a: 20.

Kurkok A (1992). Ischemia- and reperfusion-induced cardiac injury: effects of two flavonoid containing plant extracts possessing radical scavening properties. Naun-Schm-Arch Pharmacol 345 (suppl R81): 322.

Lau BHS (2006). Suppression of LDL oxidation by garlic compounds is a possible mechanism of cardiovascular health benefit. Amer Soc J Nutr 765 S-768S.

Lavy A, Fuhrman B, Markel A, et al.(1994). Effect of dietary supplementation of red or white wine on human blood chemistry, hematology, and coagulation: Favourable effect of red wine on plasma high density lipoprotein. Ann Nutr Metab 38: 287-294.

Lehmann B, Brewitt B (1991). Lipidregulierung durch standardisierte Naturarzeimittel. medwelt Sonderft 7a: 8.

Lepran I, Nemecz G, Koltai M Szekerez L (1981). Effect of a linoleic acid rich diet on the acute phase of coronary occlusion in conscious rats: Influence of indomethacin and aspirin. J Cardiovasc Pharmacol 3: 847-853.

Leuchtgens H,(1993). Crataegus-Spezialexrakt WS 1442 bei Herzinsuffizienz NYHA II. Eine plazebokontrollierte randomisierte Doppelblindstudie. Fortschr Med 111: 352/36-354/38.

Ley M (1993). Effekte einer Leinöldiät auf Blutdruck und Herzkonfiguration bei spontan-hypertensiven stroke-prone Ratten. Inaugural-Dissertation, Tübingen.

Liew R, Stagg MA, Macleod KT, Collins P (2005). The red wine polyphenol, resveratrol, exerts acute direct actions on guinea-pig ventricular myocytes. Eur J Pharmacol 519: 1-8.

Linz W, Martorana PA, Schölkens A (1990). Local inhibition of bradykinin degradation in ischemic hearts. J Cardiovasc Pharmacol 15 (suppl 6): S99-S109.

Linz W, Schölkens BA, Han YF (1986). Beneficial effects of converting enzyme inhibitor, ramipril, in ischemic rat hearts. J Cardiovasc Pharmacol 8 (suppl 10): S91-S99.

Loeper M, Debray CB (1921). Recherches experimentales sur l'hypotension par les produits alliaces. Compt Rend Soc Biol 85: 160-161.

Liu F, Lau BHS, Peng Q, Shaw V (2000). Pycnogenol^{R} produces significant reduction in vascular damage caused by beta-amyloid protein. Beta-amyloidosis is one of the neuropathological hallmarks of Alzheimer's disease (AD). This explains the role of Pycnogenol^{R} in reducing the risc of AD. Biol Pharm Bull 23: 735-737.

Liu FJ, Zhang YX, Lau BHS (1998). Pycnogenol^{R} slows down the process of decline in the activities of immune and blood generating systems related to aging and restores their function to normal. CMLS, Cell Mol Life Sci 54: 1168-1172.

LiuF, Zhang Y, Lau BHS (1999) Pycnogenol^{R} improves learning and loss of memory, common symptoms of the ageing process. J Anti-ageing Med 2: 349-355.

Liu L, Yeh Y (2001). Water-soluble organosulfur compounds of garlic inhibit fatty acid and triglycerid synthesis in cultured rat hepatocytes. Lipids 36: 395-400.

Luo XM, Hu YH, Yu J, Wang H. Xu QY, Zhan H (1999). Effects of tea polyphenols on microcirculation and antioxidation in aircrew. Space Med Med Eng (Beijing) 12: 338-341.

Mader FH (1991). Lipidsenkung durch Knoblauch. Beste Effekte bei initialen Cholesterinwerten zwischen 250 und 300 mg/dl. medwelt Sondert 7a: 4-5.

Mader FH, Auer W, Becker W, Böhm W, Brüchert D, Deutsch S (1990). Hyperlipidämiebehandlung mit Knoblauch-Dragees. Der Allgemeinarzt 12: 435-440.

Mävers WH, Hensel H (1974). Veränderungen der lokalen Mokarddurchblutung nach oraler Gabe eines Crataegusextraktes bei nichtnarkotisierten Hunden. Arzneim-Forsch/Drug Res 24: 783-785.

Maffei Facino R, Carini M, Aldini G et al (1994). Free radicals scavening action and anti-enzyme acitivites of procyanidins from Vitis vinifera. A mechanism for their capillary protective actions. Arzneim-Forsch/Drug Res 44: 592-601.

Maffei Facino R, Carini M, Aldini G, et al. (1996). Procyanidins from Vitis vinifera seeds protect rabbit heart from ischemia/reperfusion injury: antioxidant intervention an/or iron and copper sequestring abiltiy. Planta Med 62: 495.

Maffei Facino R, Carini M, Aldini G et al (1999). Diet enriched with procyanidins enhances antioxidant activiy and reduces myocardial post-ischiaemic damage in rats. Life Sci 64: 627.

Magyrar E (1969). Incidence of coronary sclerosis and myocardial infarction in Hungary in the light of statistical data derived from autopsy material. Acta Med Acad Sci Hung 26: 263-269.

Makheja AN, Bailey JM (1990). Antiplatelet constituents of garlic and onion. Agents Actions 29: 360-363.

Malik ZA, Siddiqui S (1981). Hypotensive effect of freeze-dried garlic (Allium sativum) SAP in dog. JPMA 31: 12-13.

Maltsev VA, Sabbah HN, Higgins RS, Silverman N, Lesch M, Undrovinas AI (1998). Novel, ultraslow inactivating sodium current in human ventricular cardiomyocytes. Circulation 98: 2545-2552.

Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L (2004). Polyphenols: Food sources and bioavailability. Am J Clin Nutr 79: 727-747.

Mand JK, Gupta PP, Soni GL, Singh R (1985). Effects of garlic on experimental atherosclerosis in rabbits. Indian Heart J 37:183-188.

Manning AS, Hearse DJ (1984). Reperfusion-induced arrhythmias: Mechanism and prevention. J Mol Cell Cardiol 16: 497-518.

Martin N, Bardisa L, Pantoja C, Vargas M, Quezada P, Valenzuela J (1994). Anti-arrhythmic profile of a garlic dialysate assayed in dogs and isolated atrial preparations. J Ethnopharmacol 43: 1-8.

Martin N, Bardisa L, Pantoja C, Barra E, Demetrio C, Valenzuela J, Barrios M, Sepúlveda MJ (1997). Involvement of calcium in the cardiac depressant actions of a garlic dialysate. Ethnopharmacol 55: 113118.

Mayeux PR, Agrawal KC, Tou JS, King BT Lippton HL.et al (1988). The pharmacological effects of allicin, a constituent of garlic oil. Agents Actions 25: 182-190.

Medugorac I (1980). Collagen content in different areas of normal and hypertrophied rat myocardium. Cardiovasc Res 14: 551-554.

Meerson FZ, Kagan VE, Kozlov YuP, Belkina LM, Arkhipenko YuV (1982). The role of lipid peroxidation in the pathogenesis of ischemic heart damage and the antioxidant protection of the heart. Basic Res Cardiol 77: 465-485.

Melzig MF, Kraus E, Franke S (1995). Inhibition of adenosine deaminase activity of aortic endothelial cells by extracts of garlic (Allium sativum L). Pharmazie 50: 359-361.

Mirhadi SA, Singh S (1987). Effect of garlic extract on in vitro uptake of Ca and HPO^4 by matrix of sheep aorta. Indian J Exp Biol 25: 22-23.

Mohammad SF, Woodward SC (1986). Characterisation of a potent inhibitor of platelet aggregation and release reaction isolated from Allium sativum (Garlic). Thromb Res 44: 793-806.

Moini H, Guo Q, Packer L (2000). Enzyme inhibition and protein-binding action of the procyanidin-rich french maritime pine bark extract, pycnogenol: effect on xanthine oxidase. J Agric Food Chem 48:5630.

Moini H, Rimbach G, Packer L (2000). Molecular aspects of procyanidin biological actvitiy: Disease preventative and therapeutic potentials. Drug Metabol Drug Interact 17: 237.

Müller A, Linke W. Zhao Y, Klaus W (1996). Crataegus extract prolongs action potential duration in guinea-pig papillary muscle. Phytomed 3: 257-261.

Müllner S (1996). Kardioprotektion durch ischämische Präkonditionierung und Omega-3-Fettsäuren bei experimentellem Infarkt. Inaugural-Dissertation Tübingen.

Münch G, Brixius K, Frank K, Erdmann E (1997). WS 1442 (extract of crataegus species) increases force of contraction in human failing myocardium by inhibition of the Na^+/K^+-ATPase. Circulation 96 (Suppl): 4090.

Münchberg, U., Anwar A, Mecklenburg S, Jacob D (2007). Polysulfides as biologically active ingredients of garlic. Org Biomol Chem 21: 1505-1518.

Nagano M, Higaki J, Mikami H et al (1991). Converting enzyme inhibitors regressed cardiac hypertrophy and reduced tissue angiotensin II in spontanously hypertensive rats. J Hypertension 9: 595-599.

Okamoto K, Aoiki K (1964). Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. Jap Circ J 12: 943-952.

Orekhov AN, Tertov VV, Sobenin IA, Pivovarova EM (1995). Direct antiatherosclerosis-related effects of Garlic. Ann Med 27: 63-65

Orsini F, Verotta L, Lecchi M, Restano R, Curia G, Redaelli E, .Wanke E (2004). Resveratrol derivatives and their role as potassium channel modulators. J Nat Prod 67: 421-426.

Osakabe N, Yasuda A, Natsume M et al.(2002). Catechins and their oligomers linked by C4-C8 bonds are major cacao polyphenols and protect low-density lipoprotein from oxidation in vitro. Exp Biol Med 227: 51.

Ou CC, Tsao SM, Lin MC, Yin MC (2003). Protective actiion on human LDL against oxidation and glycation by four organosulfur compounds derived from garlic. Lipids 38: 219-224.

Pace-Asciak CR, Hahn S, Diamandis EP, Soleas G, Goldberg DM (1955). The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platetet aggreation and eicosanoid synthesis: inplications for protection aginst coronary heart diseas. Clin Chim Acta 235: 207-219.

Packer L, Rimbach G, Virgili F (1999). Antioxidant activity and biologic properties of a procynaidin-rich extract from pine (Pinus maritima) bark, Pycnogenol. Free Radic Biol Med 27: 707-724.

Pantuck AJ, Leppert JT, Zomorodian N, Aronson W, Hong J, et al (2006). Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostata cancer. Clin Cancer Res 112: 4018-4936.

Penny S, Sheridan DJ (1983). Arrhythmias and cellular electrophysiological changes during myocardial „ischemia" and reperfusion. Cardiovasc Res 17: 363-372.

Pentz R, Guo Z, Müller B, Aye RD, Siegers CP (1992). Standardisierung von Knoblauchpräparaten. DAZ 135: 1779-1782.

Petereit F, Nahrstedt A (2005). Inhaltsstoffe offizineller Weißdorn-Drogen. Pharm unserer Zeit 34: 22-26.

Pittler HH, Schmidt K, Ernst E (2003). Hawthorn extract for treating chronic heart failure: Metanalysis of randomized trials. Am J Med 114: 665-674.

Platt D (1991). Klinische Wirksamkeit von Knoblauch bei älteren Patienten. medwelt Sonderheft 7a: 9.

Pöpping S, Fischer Y, Kammermeier H (1994). Crataegus-Wirkung auf Kontraktion und O_2-Verbrauch isolierter Herzzellen. Münch Med Wschr 136: (Suppl I): 39-46.

Pöpping S, Rose H, Ionescu I, Fischer Y, Kammermeier H (1995). Effect of hawthorn extract on contraction and energy turnover of isolated rat cardioymocytes. Arzneim-Forsch/Drug Res 45: 1157-1161.

Pratt DE, Hudson BJF (1990). Natural antioxidants not exploited commercially. In: Food antioxidants. BJF Hudson, (ed). Elsevier, London: 171-191.

Prior RL, Lazarus SA, Cao G, Muccitelli H, Hammerstone JF (2001). Identification of procyanidins and anthocyanidins in blueberries and cranberries (Vaccinium Spp.) using high-performance liquid chromatography/mass spectrometry. J Agric Food Chem 49: 1270-1276.

Quereshi AA, Abuiermeileh N, Din ZZ, Elson CE, Burger WC (1983). Inhibition of cholesterol and fatty acid bioynthesis in liver enzymes and chicken hepatocytes by polar fractions of garlic. Lipids 18: 343-348.

Quettier-Deleu C, Voiselle G, Fruchart JC, Duriez P, et al. (2003). Hawthorn extracts inhibit LDL oxidation. Pharmazie 58: 577-581.

Rahman K (2001). Historical perspective on garlic and cardiovascular disease. Amer Soc Nutr Sci: Suppl 978S-979S..

Rahman K, Lowe GM (2006). Garlic and cardiovascular disease: A critical review. J Nutr 136: 763S-740S.

Rao HTR, Humar U, Jayrajan P, Devi G, et al. (1981). Effect of garlic extracts on the cardiac, smooth, and skeletal muscle of the frog. Indian J Physiol Pharmacol 25:303.

Rashid A, Khan MH, Hussain M, Khan HH (1986). Bioassay for prostaglandin-like activity of garlic extract using isolated rat fundus strip and rat colon preparation. JPMA 36: 138-141.

Ray PS, Maulic G, Cordis GA, Bertelli AA, Bertelli A, Das DK (1999). The red wine antioxidant resveratrol protects isolated rat hearts from ischemia reperfusion injury. Free Radic Biol Med 27: 160-169.

Reibel DK Holahan MA, Hock CE (1988). Effects of dietary fish oil on cardiac responsiveness to adrenoceptor stimulation. AM J Physiol 254: H494-H499.

Rein D, Lotito S, Holt RR, et al (2000). Epicatechin in human plasma : in vivo determination and effect of chocolate consumption on plasma oxidation status. J Nutr 130: 2109S.

Renaud S, De Lorgeril M (1992). Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. Lancet 339: 1523-1526.

Renaud SC, Ruf JC (1996). Effects of alcohol on platelet functions. Clin Chim Acta 246: 77-89.

Reuter HD (1987) The effect of herbal drugs and of isolated compounds from medical plants on the functional activity of human platelets. Herba Pol 33: 275-280.

Reuter HD (1988). Spectrum Allium sativum. In: Arzneimitteltherpie heute; Phytopharmaka Bd 1, Aesopus Verlag.

Reuter HD (1991). Spectrum Allium sativum L. 2. aktualisierte Auflage. Aesopus Verlag GmbH, Basel

Reuter HD, Sendl A (1994). Allium sativum and Allium ursinum: Chemistry, Pharmacology and Medical applications. Econo Med Plant Res 6: 56-108.

Reuter HD (1995). Allium sativum, and Allium ursinum: Part 2. Pharmacology and Medicinal Application. Phytomedicine 2: 73-91.

Reuter HD (1996). Therapeutic Effects and Applications of Garlic and its Preparations. In: Koch HP, Hahn G, Lawson L, Reuter HD; Siegers CP (Eds) Garlic - An Introduction to the Therapeutic Applications of Allium sativum. L Williams and. Wilkins, Balltimore.

Rigelsky JM, Sweet BV (2002). Hawthorn: pharmacology and therapeutic uses. Am J. Health Syst Pharm 59: 417-422.

Roddewig C, Hensel H (1977) Reaction of local myocardial blood flow in non-anesthetized dogs and aneshetized cats to the oral and parenteral administration of a Crataegus fraction (oligomere procyanidines).Arzneimittelforsch 27: 1407-1410.

Rohdewald P (1998). Review article: Pycnogenol[R] is a potent antioxidant. It provides cytoprotection, produces immuno-modulation and strengthens blood vessels. In addition, Pycnogenol[R] improves circulation by inhibiting platetlet aggregation and producing vaso-dilatation. „Flavonoids in Health and Disease", ed. Catherine A. Rice–Evans and Lester Packer, Marcel Dekker Inc. NY, Chapter 17: 405-419.

Rohdewald P (1999). Pycnogenol[R] helps to maintain a healthy circulation through vasodilatation, anti platelet aggregation, free radical scavening and capillary sealing effects. The role of endothelial nitric oxide (NO) is also discussed. Eur Bull Drug Res 7: 14-18.

Rona G, Chappel Cl, Balasz R (1959). An infarct-like myocardial lesion and other toxic manifestations produced by isoproterenol in the rat. Arch Pathol 67: 443-455.

Ross C, Gülch RW, Jacob R (1994). Cardiac protection from Ca^{++}-overload by diets rich in omega-3- fatty acids. Eur J Physiol 426(Suppl): 412.

Ruf JC, Berger JL, Renaud S (1995). Platelet rebound effects of alcohol withdrawal and wine drinking in rats. Arterioscler Thromb Vasc Biol 15: 140-144.

Ruffin J, Hunter SA (1983). An evaluation of the side effectss of garlic as an intihypertensive agent. Cytobios 37: 85-89.

Sakai K, Gebhard MM, Spieckermann PG, Bretschneider HJ (1975). Enzyme release resulting from total ischemia and reperfusion in the isolated, perfused guinea pig heart. J Mol Cell Cardiol 7: 827-840.

Samman S, Lyons-Wall PM, Cook NC, Naghii MR (1996). Minor dietary factors in relation to coronary heart disease - Flavonoids, Isoflavones and boron - J Clin Biochem Nutr. 20:173-180.

Sankaranarayanan A, Narender T, Kumar S, Dikshit M (2007). Allium sativum constituents: effect on free radical generation from rat neutrophils. Cell Mol Biol 53: 63-67.

Schäch MW (1992). Einfluss einer mehrwöchigen Leinöldliät auf die komplexe Viskosität von Vollblut bei spontanhypertensiven Ratten. Inaugural-Dissertation, Tübingen.

Schmidt, U (1991). Lipidsenkende Wirksamkeit von Knoblauchpulver-Dragees. medwelt Sonderheft 7a: 6-7.

Schlesinger K (1926). Knoblauch (Allium sativum) als Heilmitel bei Arteriosklerose. Wien Med Wschr. 76: 1076-1077.

Schmidt-Schweda S, von Burstin J, Möllmann H, Wollner S, Holubarsch Ch. (2000). Der positiv inotrope Effekte von Crataegus-Spezialextrakt WS 1442 in isolierten Myocyten aus menschlichem Vorhof- und Ventrikelmyokard wird vorwiegend durch oligomere Procyanidine vermittelt. Kardiologie 89 (Suppl 5): 164.

Schrader J, Baumann G, Gerlach E (1977). Adenosine as inhibitor of myocardial effects of catecholamines. Pflügers Arch 372: 29-35.

Schulz V, Hänsel R. (1999). Rationale Phytotherapie. Springer, Berlin, Heidelberg, NewYork.

Schwabe W u. Mitarb. Crataegutt Fibel. Karlsruhe (1960)

Schüssler M, Hölz J, Fricke u (1995). Myocardial effects of flavonoids from Crataegus species. Arzneim.-Forsch/Drug Res 45: 842-845.

Schwinger RHG, Pietsch M, Frank K, Brixius K (2000). Crataegus special extract WS 1442 increase force of contraction in human myocardium cAMP-independently. J Cardiovasc Pharmacol 35: 700-707.

Seigneur M, Bonnet J, Dorian B et al (1990). Effect of the consumption of alcohol, white wine, and red wine on platelet function and serum lipids. J Appl Cardiol 5: 215-222.

Sendl A, Elbl, Steinke B, Redl D, Breu W, Wagner H (1992). Comparative pharmacological investigations of Allium sativum and Allium ursinum. Planta Med 58: 1-7.

Sendl A, Wagner H (1990) Comparative chemical and pharmacological investigations of extracts of allium ursinum (wild garlic) ans Allium sativum (garlic) Planta Med 56: 588-589.

Sial AY, Ahmad SJ (1982) Study of the hypotensive action of garlic extract in experimental animals. JPMA 32: 237-239.

Siegel G, Casper U, Walter H, Hetzer R (1994). Weißdorn-Extrakt Li 132. Dosis-Wirkungs-Studie zum Membranpotential und Tonus menschlicher Koronararterien und des Hundepapillarmuskels. Münch med Wschr136 (Suppl 1): 47-56.

Siegel G, Casper U, Schnalke F (1996). Molecular physiological effector mechanisms of hawthorn extract in cardiac papillary muscle and coronary smooth muscle. Phytother Res 10: S195-S198.

Siegel G, Emden J, Schnalke F, Walter A, Rueckborn K, Wagner KG (1991). Wirkungen von Knoblauch auf die Gefäßregulation. medwelt Sonderheft 7a: 32-34.

Siegel G, Walter A, Schnalke F, Schmidt A, Buddecke E, Loirand G, Stock G (1991). Potassium channel activation, hyperpolarization and vascular relaxation. Z Kardiol 80 Suppl 7: 9-24.

Siegel G, Emden J, Wenzel K, Mironneau J, Stock G (1992). Potassium channel activation in vascular smooth muscle. In: Excitation-contraction coupling in skeletal, cardiac, and smooth muscle. Frank GB et al. (eds). Plenum Press, New York: 53-72.

Silagy C, Neil A (1994). Garlic as a lipid lowering agent - a meta-analysis. J R Coll Physicians 28: 2-8.

Simonetti P, Ciappellano S, Gardana C et al (2002). Procyanidins from Vitis vinifera seeds: in vivo effects on oxidative stress. J Agric Food Chem 50: 6217.

Slowing K, Ganado P, Sanz M, Ruiz E, Tejerina T (2001). Study of garlic extracts and fractions on cholesterol plasma levels and vascular reactvitiy in cholesterol-fed rats. J Nutr 131: 995S - 999S.

Sobel BE, Shell WE (1972). Serum enzyme determination in the diagnosis and assessment of myocardial infarction. Circulation 45: 471-482.

Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM (1997). Wine as a biological fluid: History, production, and role in disease prevention. J Clin Lab Analysis 11: 287-313.

Srivastava KC (1984). Aqueous extracts of onion, garlic and ginger inhibit plateleet aggregation and alter arachidonic acid metabolism. Biomed Biochim Acta 43: S335-346.

Srivastava KC (1984). Effects of aqueuous extracts of onion, garlic and ginger on platelet aggregation and metabolism of arachidonic acid in the blood vascular system: In vitro study. Prostaglandins Leukotrienes Med 13: 227-235.

Srivastava KC, Mustafa T (1993). Pharmacological effect of spices: eicosanoid modulating activities and their significance in human health. Biomed Rev 2: 15-29.

Stegemann H (1958). Mikrobestimmung von Hydroxyprolin mit Chloramin T und p-Dimethyl-aminobenzaldehyd. Hoppe-Seylers Z Physiol Chem 311: 41-45.

Steinegger E, Hänsel R (1988). Lehrbuch der Pharmakognosie und Phytopharmazie. 4.ed. Springer Verlag, Berlin.

St. Leger AS, Cochrane AL, Moore F (1979). Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the comsumption of wine. Lancet 1: 1017-1020.

Struck W, Watkins T, Tomeo A, Halley J, Bierenbauch M (1994). Effect of red and white wine on serum lipids, platelet aggregation, oxidation products and antioxidants: A preliminary report. Nutr Res 14: 1811-1819.

Szekeres (1987). Cardioprotection by anti-ischaemic and cytoprotective drugs. In: Jacob R, Just Hj, Holubarsch Ch (eds) Cardiac Energetics. Steinkopff-Springer Verlag, Darmstadt, New York:: 325-333..

Taubmann G (1934). Therapie mit Drogen. Med Klin 32: 1067-1069.

Tauchert M (2002). Efficacy and safety of Crataegus extract WS 1442 in comparison with placebo in chronic stable NYHA heart failure patients. Am Heart J 143: 910-915.

Tebib K, Bitri L, Besancon P, Rouanet JM: (1994). Polymeric grape seed tannins prevent plasma cholesterol changes in high-cholesterol-fed rats. Food Chem 49: 403-406.

Tongia SK (1984). Effect of intavenous garlic juice (Allium sativum) on rat electrocardiogram. Indian J Physiol Pharmacol 28: 25-252.

Török B 1993). t-butil hidroperoxid álal indukált chemiluminiscentia-fokozódás cigarettafüst hatására (Elózetes közlemény). Orvosi Hetilap 134: 2045-2047.

Török B, Belágyi J, Rietz B, Jacob R (1994). Effectiveness of garlic on the radical activity in radical generating systems. Arzneim.-Forsch/Drug Res 44: 608-611.

Török B, Röth E, Mezey B, Temes Gy, Tóth K, Pollák Zs (1987). Promising reduction of ventricular fibrillation in experimental induced heart infarction by anitioxidant therapy. In: Jacob R, Just Hj, Holubarsch Ch (eds) Cardiac Energetics, Steinkopff-Springer Verlag, Darmstadt, New York: 347-353..

Török B, Röth E, Tigyi A, Zsoldos T, Matkovics B, Szabó L (1984). Membrane perturbations in myocardium: oxygen radicals mediate injuries in experiments. Acta Circ Hung 25: 185-192.

Trunzler G, Schuler E (1962). Vergleichende Studien über Wirkungen eines Crataegus-Extraktes, von Digitoxin, Digoxin und G-Strophanthin am isolierten Warmblüterherzen. Arzneimitrtelforsch 12: 198.

Uddin S, Choudhry MA, (1995). Quercetin, a bioflavonoid, inhibits the DNA protein synthesis of human leukemia cells. Biochem Mol Biol In 36: 545-550.

Unger T, Ganten D, Lan RE Schölkens BA (1994). Is tissue converting enzyme inhibition a determinant of the antihypertensive efficacy of converting enzyme inhibitors? Studies with two different compounds, Hoe498 and Mk421, in spontaneously hypertensive rats. J. Cardiovasc Pharmacol 6: 872-880.

Valko M Leibfritz D, Moncol J. Cronin MT, Mazur M, Telser J (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Biochem Cell Biol 39: 44-84.

Van Bilsen M, van der Vusse GJ, Willemsen PH, Coumans WA, Roemen TH, Reneman RS (1989). Lipid alterations in isolated, working rat hearts during ischemia and reperfusion: its relation to myocardial damage. Circ Res 64: 304-314.

Vanderhoek JY, Makheja AN, Bailey JM (1980). Inhibion of fatty acid oxygenases by onion and garlic oils. Biochem Pharm 29: 3169-3173.

Van der Vusse GJ, van Bilsen M, Reneman RS (1994). Ischemia and reperfusion induced alterations in membrane phospholipids: an overview. Ann N.Y. Acad Sci 723: 1.

Veveris M, Koch E, Chatterjee SS (2004). Crataegus special extract WS 1442 improves cardiac function and reduces infarct size in a rat model of prolonged coronary ischemia and reperfusion. Life Sci 74: 19445-1955.

Vibes J, Lasserre B, Gleye J, Declume C (1994). Inhibition of thromboxane A2 biosythesis in vitro by the main components of Crataegus oxyacantha (Hawthorn) flower heads. Prostaglandins Leukotr Essent Fatty Acids 50: 173-175.

Wagner H, Breu W, Redl K, Sendl A, Steinke B (1991). Wirkung von Allium-Arten auf den Arachidonsäurestoffwechsel und die Thrombozytgenaggregation. medwelt Sonderheft 7a: 37-38.

Wagner H, Sendl A (1990). Bärlauch und Knoblauch. Vergleichende chemische und pharmakologische Untersuchungen von Bärlauch- und Knoblauchpräparaten. DAZ 33: 1809-1815.

Wallace CHR, Baczkó I, Jones L, Fercho M, Light PE (2006). Inhibition of cardiac voltage gated sodium channesl by grape polyphenols. Br J Pharmcol 49: 657-665.

Warshafsky S, Kamer RS, Sivak L (1993). Effect of garlic on total serum cholesterol. Ann Inter Med 119: 599-605.

Weikl A, Noh HS (1992). Der Einfluss von Crataegus bei globaler Herzinsuffizienz NYHA II,. Herz +Gefäße 11: 2-8..

Winterhoff H, Egen-Schwind C ((1991). Die Wirkung von Knoblauch auf das Ratten-endokrinium. medwelt Sonderheft 7a: 44.

Wolf S, Jung F, Arend O, Kiesewetter H, Reim M (1991). Vaskuläre Wirkung von Knoblauch. Signifikante Vasodilatation in konjunktivalen Artreriolen und Venolen. medwelt Sonderheft 7a:24-25.

Xiao XH, Allen DG (1999). Role of lthe Na^+/H^+ exchanger during ischemia and preconditioning in the isolated rat heart. Circ Res 85:723-730.

Yamasaki S (1973). Effects of adenosine and unsaturated fatty acids on the metabolism of cholesterol. Rinsho Byori 21: 129-135.

Yoshida M, Sakai T, Hosokawa N et al (1990). The effect of quercetin on cell cycle progression and growth of humn gastric cancer cells. FEBS Lett 260: 10-13.

Yugarani T, Tan BKH, Teh M, Das NP (1992). Effects of polyphenolic natural products on the lipid profiles of rats fed high fat diets. Lipids 27: 181-186.

Zhang XH, Zhang G, Gong PL Zeng FD (2004). Protective effect of procyanidins from the seedpod of the lotus on myocardial ischemia and reperfusion injury in rat. Yao Xue Bao 39:401-405.

Zhao F, Chen H, Shen Y, Liu Z, Chen Y, Sun X, Cheng G, Lang L (1983). Study of synthetic allicin on the prevention and treatment of atherosclerosis. Yingyang Xuebao 4: 109-116; Chem Abstr (1983) 98: 209.844.