



KARL UND VERONICA CARSTENS-STIFTUNG

Fördergemeinschaft: NATUR UND MEDIZIN

Die folgende Information wird Ihnen von der Karl und Veronica Carstens-Stiftung zur Verfügung gestellt. Ziel der Stiftung ist die Integration von Naturheilkunde und Homöopathie in die Schulmedizin. Wir verfolgen dieses Ziel, indem wir Forschung fördern und eigene Projekte verwirklichen, unter anderem durch:

- ▶ [Nachwuchsförderung](#)
- ▶ Europas größte wissenschaftliche [Fachbibliothek](#) für Naturheilkunde und Homöopathie
- ▶ [KVC Verlag](#) – medizinischer Fachbuchverlag für Homöopathie, Naturheilkunde und andere komplementärmedizinische Verfahren

Wir freuen uns über Ihr Interesse an unserer Arbeit.

Kontakt:

Karl und Veronica Carstens-Stiftung
Am Deimelsberg 36
45276 Essen

Telefon: +49 (0)201-56305-0

Fax: +49 (0)201-56305-30

e-Mail: info@carstens-stiftung.de

Internet: www.carstens-stiftung.de

Bitte besuchen Sie auch die Homepage
unserer Fördergemeinschaft [NATUR UND MEDIZIN](#).

Kardioprotektive und vasorelaxierende Wirkung von Naturstoffen aus Rotwein und isolierten Rotweininhaltsstoffen

A. Schwarz, M. Flesch und M. Böhm

Einleitung

Die koronare Herzkrankheit ist die häufigste zum Tode führende Erkrankung der westlichen Industrienationen. Mit über 35% liegt der Tod in Folge von Herzerkrankungen an erster Stelle aller Todesursachen [1]. Die Hauptrisikofaktoren für die koronare Herzkrankheit sind u.a. genetische Prädisposition, erhöhte Blutfettwerte, arterielle Hypertonie und Nikotinabusus [2]. In den vergangenen Jahrzehnten wurden zahlreiche Konzepte zur Prophylaxe und Therapie der koronaren Herzkrankheit entwickelt, doch kam einem phytopharmakologischen Therapieansatz bislang nur eine untergeordnete Rolle zu.

Epidemiologische Studien in den achtziger Jahren wiesen nach, daß der mäßige Konsum von Alkohol die Inzidenz und Letalität der koronaren Herzkrankheit senkt [3-5]. Das Risiko, in Folge einer koronaren Herzkrankheit zu sterben, ist am geringsten bei einem sog. moderaten Alkoholkonsum, der einer Menge von 20g/d Ethanol für die Frau und 30g/d Ethanol für den Mann entspricht. Bei einem über die moderate Menge hinausgehenden Alkoholkonsum steigt die Letalität infolge von Sekundärkrankheiten wie Leberzirrhose, Krebs des oberen Verdauungstraktes etc. [6]. Besonderes Interesse erregte die MONICA-Studie [7,8], in der die Letalität der koronaren Herzkrankheit in unterschiedlichen europäischen Ländern verglichen wurde. Es konnte gezeigt werden, daß in der Schweiz und insbesondere in Frankreich die Letalität der koronaren Herzkrankheit deutlich erniedrigt war, obwohl die Risikofaktoren wie Gesamtcholesterinspiegel, arterieller Bluthochdruck, Zigarettenkonsum und der Anteil an gesättigten Fettsäuren in der Nahrung in den Populationen dieser Länder ähnlich ausgeprägt war wie in Ländern mit erhöhter Inzidenz [7,8]. Diese Beobachtung wurde bekannt als das „French-Paradox“. Abb.1a aus einer Arbeit von Hegsted und Ausmann [9] zeigt exemplarisch die Korrelation der Letalität der koronaren Herzkrankheit mit dem Anteil an gesättigten Fettsäuren in der Nahrung. Frankreich weicht deutlich von der Regressionsgeraden ab. Eine Erklärung für dieses Phänomen lieferte eine Multivarianzanalyse, die einen Zusammenhang zwischen dem häufigen Weinkonsum in diesen Ländern und der Letalität der koronaren Herzkrankheit aufzeigte [8-10].

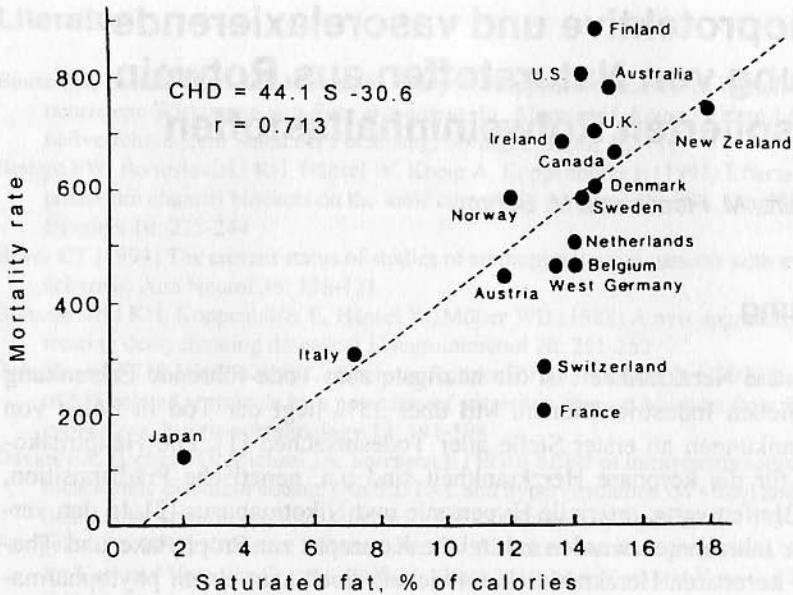


Abb.1a Korrelation der Letalität der koronaren Herzkrankheit (a) mit dem Anteil gesättigter Fettsäuren in der Nahrung [9]

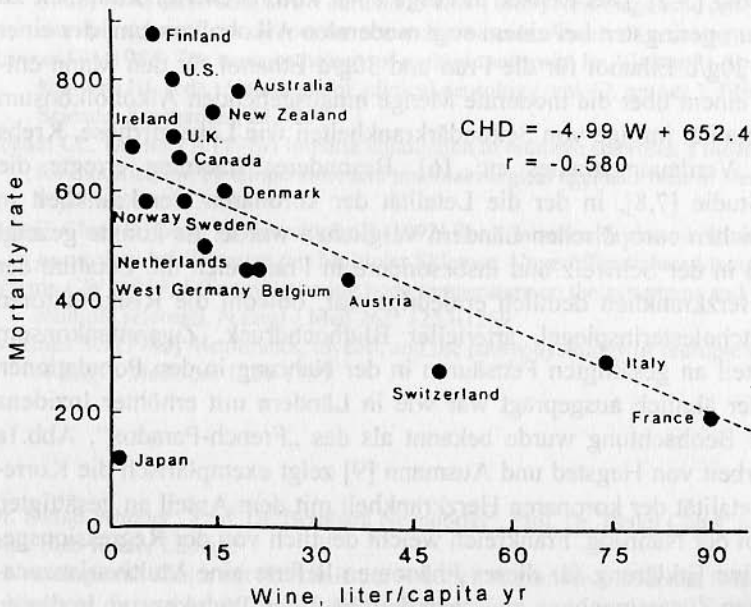


Abb.1b Korrelation der Letalität der koronaren Herzkrankheit mit dem Weinkonsum in den unterschiedlichen Ländern [9]

Es zeigte sich, daß bei Korrelation des Weinkonsums in den verschiedenen Ländern zur Letalität der koronaren Herzkrankheit, Frankreich genau auf der Regressionsgeraden liegt (Abb.1b). Es gibt somit Hinweise, daß dem Genuß von Alkohol und insbesondere von Rotwein eine kardioprotektive Wirkung zukommt [10]. Diese zu erklären war das Anliegen einiger Studien der vergangenen Jahre [9].

In diesem Zusammenhang konnten folgende Effekte des Alkohols und speziell des Rotweins aufgezeigt werden: Erstens wird durch den Alkoholkonsum die Thrombozytenaggregation vermindert, was in vitro-Versuche mit Thrombozyten von Personen mit unterschiedlichen Trinkgewohnheiten zeigten [11]. Zweitens führt der Konsum von Alkohol bzw. Rotwein zu einer Erhöhung der Blutkonzentration von High Density Lipoprotein (HDL-Cholesterin), dem im Gegensatz zum atherogenen Low Density Lipoprotein (LDL-Cholesterin) eine kardioprotektive Wirkung zukommt [12]. Drittens zeigt insbesondere der Rotwein eine antiatherogene Wirkung, indem seine phenolischen Komponenten wie z.B. Resveratrol die Oxidation des Low Density Lipoprotein (LDL), dem eine besondere Bedeutung in der Atherogenese zukommt, zu inhibieren vermögen [13, 14, 18].

Darüber hinaus hat der Rotwein eine direkte vasodilatierende Wirkung. An isolierten Rattenaortenringen konnte die Beobachtung gemacht werden, daß Rotweinen und isolierten Rotweininhaltsstoffen wie Quercetin und der Tanninsäure eine gefäßerweiternde Wirkung zukommt, die über das NO-cGMP-Signalsystem vermittelt zu sein scheint [15].

Ziel der vorliegenden Studie war es, in Anlehnung an die Arbeit von Fitzpatrick et al. [15], die vasodilatatorische Potenz von Rotweininhaltsstoffen wie Quercetin und Tanninsäure und von verschiedenen Rotweinen an der Rattenaorta zu untersuchen. Erstmals sollte der gefäßtonusmodulierende Einfluß von Rotweininhaltsstoffen und Rotweinen auf isolierte humane Koronararterienringe nachgewiesen werden.

Material und Methoden

Die Kontraktion und Relaxation isolierter Rattenaortenringe und menschlicher Koronararterienringe (2-3 mm Breite) wurde in einem Organbad gemessen, in dem sich eine nach Krebs-Henseleit modifizierte Lösung folgender Zusammensetzung befand (Angaben in mmol/l): NaCl 118; KCl 4,7; NaHCO₃ 25; MgSO₄·7H₂O 1,2; KH₂PO₄·H₂O 1,2; CaNa₂EDTA 0,026; CaCl₂·H₂O 2,5; Glucose·H₂O 11,1. Die Experimente wurden bei konstanter Temperatur von 37°C und konstanter Begasung mit Carbogen (95% O₂ und 5% CO₂) bei einem pH-Wert von 7,4 durchgeführt. Die Rattenaorta wurde aus drei Monate alten Ratten (Sprague Dawley®, Fa. Charles River Wiga, Sulzfeld, Deutschland) explantiert. Menschliche Koronararterien stammten aus Herzen, die im Rahmen von Organtransplantationen zur Verfügung standen. Die Patienten mit

einer dilatativen Kardiomyopathie, denen die Herzen entnommen wurden, waren zuvor mit Herzglycosiden, Diuretika, Nitraten oder ACE-Hemmern behandelt worden. Die Kontraktion der Gefäßringe wurde mittels eines induktiven Kraftaufnehmers (TF3V 100, Föhr Medical Instr., Egelsbach, Deutschland) gemessen und über einen Verstärker (KWS 504.D, Hottinger Baldwin Messtechnik, München, Deutschland) mittels Schreiber (Gould Recorder 2400 S, Gould Instruments, Cleveland, USA) registriert.

Nach dem Vorspannen (10 mN) wurden die Gefäße zunächst durch Zugabe von Phenylephrin (10 $\mu\text{mol/l}$) (Fa. SERVA, Heidelberg, Deutschland) vorkontrahiert. Die Relaxation in Abhängigkeit von der Endothelfunktion und somit die Intaktheit des Endothels der unterschiedlichen Präparate wurde in Versuchen an der Rattenaorta mit Carbachol (3 $\mu\text{mol/l}$) (MERCK AG, Darmstadt, Deutschland) und an isolierten Koronararterien des Menschen mit Substanz P (0,1 $\mu\text{mol/l}$) (Fa. SIGMA, Deisenhofen, Deutschland) getestet. Nach zweimaligem Waschen wurde erneut mit Phenylephrin kontrahiert, um eine durch Zugabe von Tanninsäure (Fa. SIGMA, Deisenhofen, Deutschland), Quercetin (Fa. SIGMA, Deisenhofen, Deutschland) oder Rotwein hervorgerufene Vasodilatation messen zu können. Als Rotwein wurde ein Chateau Neuf du Pape (Vignobles Jérôme Quiot, Jahrgang 1992) ausgewählt (Konz. 1:1000 (vol/vol) im Organbad). Um die Endothelabhängigkeit der beobachteten Effekte von Quercetin, Tanninsäure und Rotwein zu testen, wurden parallel alle Versuche auch an Gefäßen durchgeführt, bei denen durch Eintauchen (3 sec.) in Triton X (0,1% (vol/vol)) (Fa. SIGMA, Deisenhofen, Deutschland) das Endothel zerstört worden war.

Ergebnisse

1. Vasorelaxierende Wirkung von Rotweininhaltsstoffen auf die Rattenaorta

Quercetin führt zu einer Relaxation des Gefäßes, die vergleichbar ist mit dem Effekt von Carbachol. Abb.2 zeigt beispielhaft ein Originalmechanogramm, in dem der Effekt von Quercetin auf die Rattenaorta deutlich wird. Gezeigt ist die Quercetinwirkung bei der höchsten getesteten Konzentration im Organbad von 100 $\mu\text{mol/l}$. Dieser vasodilatatorische Effekt tritt sowohl bei Gefäßen auf, deren Endothel intakt ist, als auch bei Ringen der Rattenaorta, deren Endothel durch das Detergenz Triton X zerstört wurde. Der zu beobachtende Quercetineffekt ist demnach endothelunabhängig. Eine Kontrolle mit der entsprechenden Konzentration an Ethanol, das als Lösungsmittel für Quercetin verwendet wurde, zeigt, daß Ethanol bei einer Konzentration im Organbad von 1:1000 (vol/vol) keine sichtbare Wirkung auf das Gefäß hat (Abb.2, unteres Mechanogramm).

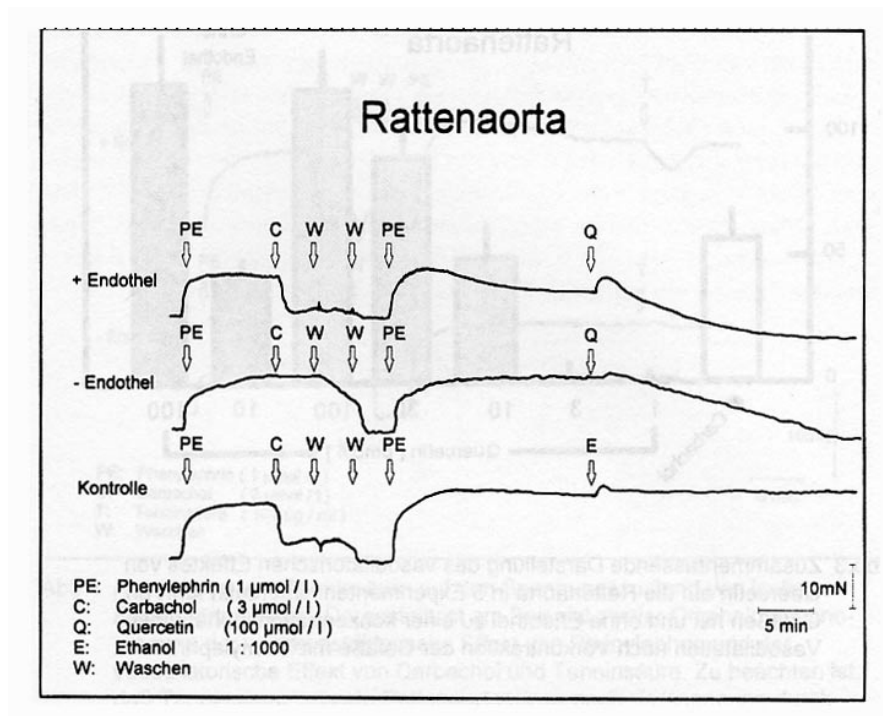


Abb.2 Auswirkung von Quercetin auf den Spannungszustand von isolierten Rattenaortenringen. Dargestellt ist am Beispiel dreier Originalmechanogramme der vasokonstriktorisches Effekt von Phenylephrin und der vasodilatatorische Effekt von Carbachol und Quercetin. Die Versuche wurden bei intaktem (+ Endothel) und zerstörtem Endothel (-Endothel) durchgeführt.

Abb.3 faßt die Experimente mit Quercetin (n=5) zusammen und stellt die Relaxation der Gefäße, angegeben in % der durch Phenylephrin hervorgerufenen Kontraktion, bei unterschiedlichen Quercetinkonzentrationen dar. Zum Vergleich ist der Carbacholeffekt aufgeführt. Die Quercetinwirkung ist konzentrationsabhängig mit einem Maximum bei 100 µmol/l. Die Relaxation durch Quercetin bei den Gefäßen, deren Endothel zerstört wurde, ist bei Versuchen mit 10 µmol/l und 100 µmol/l Quercetin gezeigt. Man sieht, daß hier die gefäßerweiternde Wirkung von Quercetin ähnlich ausgeprägt ist, wie bei Gefäßen mit intaktem Endothel.

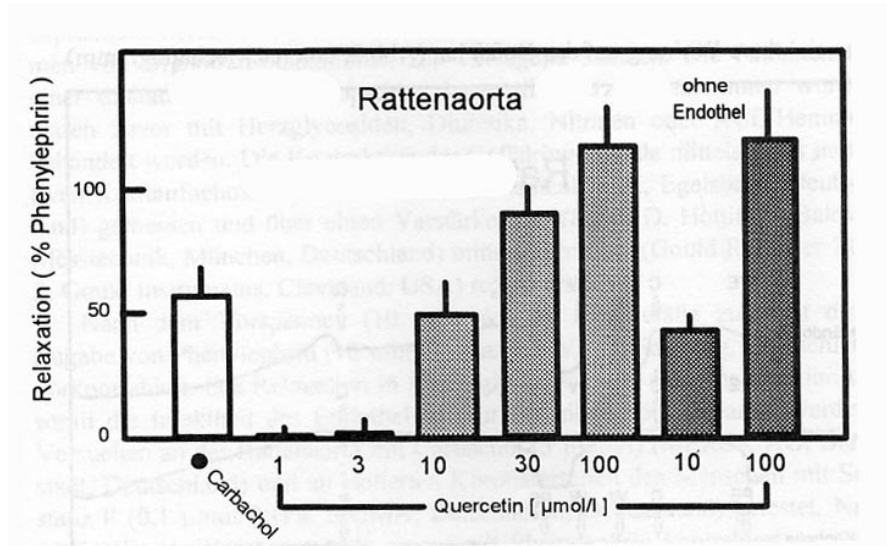


Abb.3 Zusammenfassende Darstellung des vasodilatatorischen Effektes von Quercetin auf die Rattenaorta in 5 Experimenten. Quercetin führt an Gefäßen mit und ohne Endothel zu einer konzentrationsabhängigen Vasodilatation nach Vorkontraktion der Gefäße mit Phenylephrin.

Abb.4 zeigt in Originalmechanogrammen den vasodilatatorischen Effekt der Tanninsäure (100 µg/ml). Auf Gefäßen, deren Endothel intakt ist, hat die Tanninsäure ähnlich wie Carbachol eine relaxierende Wirkung (oberes Mechanogramm). Dieser Effekt tritt bei Gefäßen, die mit Triton X behandelt wurden, nicht auf.

Die durchschnittliche Vasorelaxation in fünf unabhängigen Experimenten in Abhängigkeit von der zugeführten Tanninsäurekonzentration ist im Säulendiagramm in Abb. 5 dargestellt. Die Relaxation nimmt in Abhängigkeit von der Konzentration der zugeführten Tanninsäure mit einem Maximum bei 100 µg/ml zu. Tanninsäure hat bei Aortenringen mit zerstörtem Endothel selbst in der höchstgewählten Konzentration von 100 µg/ml keine relaxierende Wirkung.

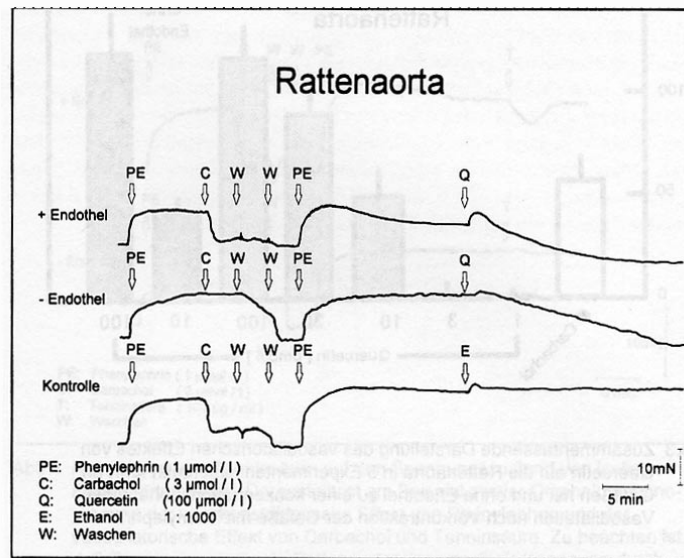


Abb.4 Auswirkung von Tanninsäure auf den Spannungszustand von isolierten Rattenaortenringen. Dargestellt ist am Beispiel zweier Originalmechano-gramme der vasokonstriktische Effekt von Phenylephrin und der vasodilatorische Effekt von Carbachol und Tanninsäure. Zu beachten ist, daß Tanninsäure isolierte Rattenaortenringe nach Vorspannung durch Phenylephrin nur bei intaktem Endothel zu relaxieren vermag.

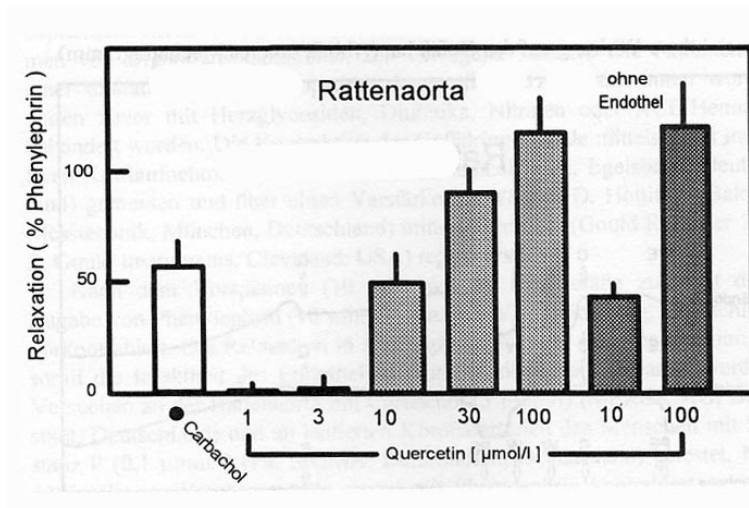


Abb.5 Darstellung der konzentrationsabhängigen Relaxation isolierter Rattenaortenringe von 5 Experimenten durch Tanninsäure. Bei defektem Endothel besitzt Tanninsäure keinen vasodilatorischen Effekt.

2. Vasorelaxierende Wirkung von Tanninsäure und Rotwein auf menschliche Koronararterien

Der Effekt von Tanninsäure auf menschliche Koronararterien ist anhand zweier Originalmechanogramme dargestellt (Abb.6). Die Wirkung von Substanz P am menschlichen Gefäß ist mit der von Carbachol an der Rattenaorta zu vergleichen. Bei intaktem Endothel vermag Substanz P, das Gefäß zu relaxieren. Durch Zugabe von Tanninsäure (hier beispielhaft dargestellt 100 µg/ml) kommt es ebenfalls zu einer Vasorelaxation. Auf eine mit Triton X behandelte Koronararterie (Abb.6, unteres Mechanogramm) hat Substanz P keine Wirkung und auch der Effekt der Tanninsäure bleibt aus.

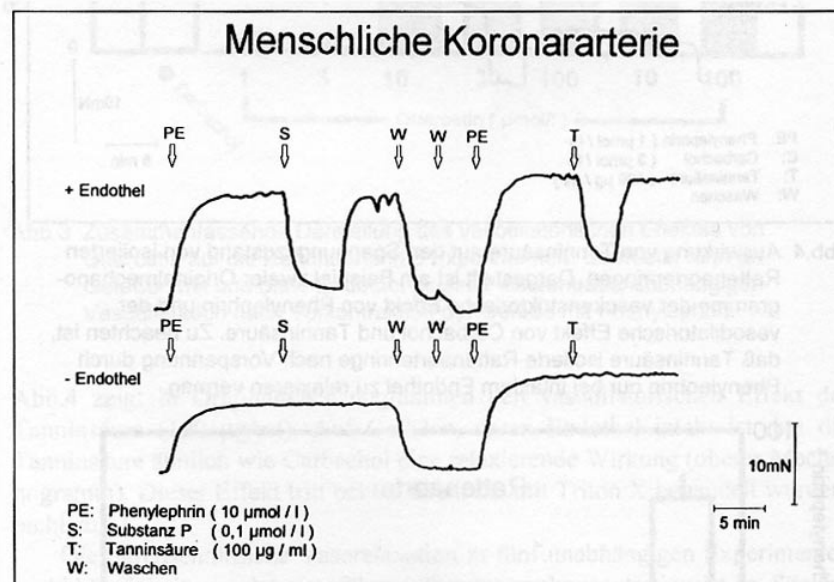


Abb.6: Relaxation der menschlichen Koronararterie durch Tanninsäure. Gezeigt ist der vasokonstriktorische Effekt von Phenylephrin und der dilatatorische Effekt von Substanz P und Tanninsäure. Die beiden Originalmechanogramme zeigen je ein Beispiel der Versuche mit intaktem und defektem Endothel.

Abb.7 zeigt die Auswirkung von Rotwein auf die isolierte Koronararterie bei einer Rotweinkonzentration von 1:1000 (vol/vol) im Organbad. Wie das obere Mechanogramm zeigt, hat Chateau Neuf du Pâpe einen deutlich vasorelaxierenden Effekt auf die menschliche Koronararterie. Die Zugabe einer Verdünnung von Ethanol, die der Ethanolkonzentration im Wein entspricht, auf ein intaktes Koronargefäß (Abb.7, unteres Mechanogramm) beeinflusst den Gefäßtonus nicht.

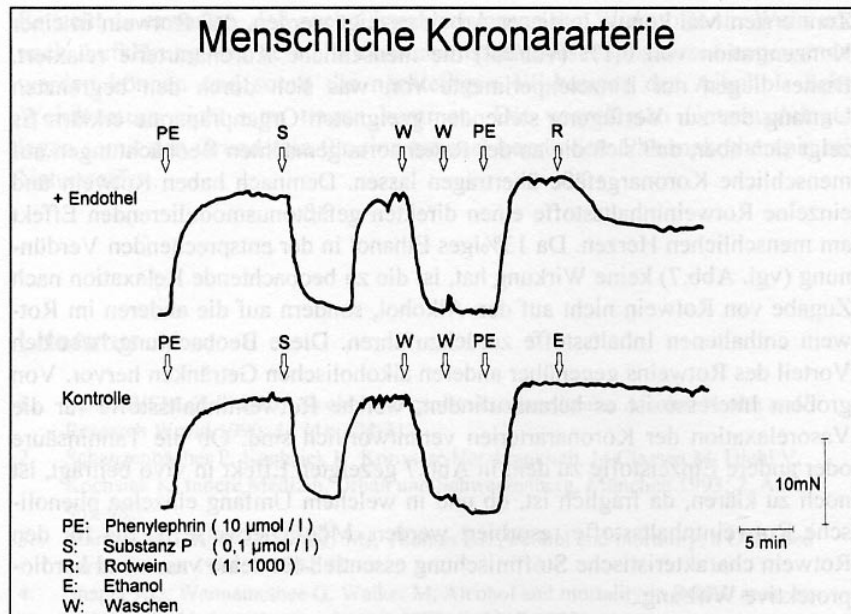


Abb.7 Originalmechanogramme, die den vasodilatatorischen Effekt von Rotwein auf einen isolierten menschlichen Koronararterienring zeigen. Die Zugabe von entsprechend verdünntem Ethanol auf das durch Phenylephrin vorkontrahierte Gefäß hat keinen Effekt auf den Spannungszustand des Gefäßes.

Diskussion

In Übereinstimmung mit Fitzpatrick et al. [15] konnte gezeigt werden, daß die Rotweinkomponenten Quercetin und Tanninsäure den Gefäßtonus vermindern. In der vorliegenden Arbeit konnte deutlich herausgestellt werden, daß die durch Quercetin hervorgerufene Dilatation bei Gefäßen der Rattenaorta nicht endothelvermittelt ist, da der beobachtete Effekt sowohl bei intaktem als auch bei zerstörtem Endothel auftritt. Daß der Effekt von Quercetin endothelunabhängig ist, steht in Einklang mit Fitzpatrick's Beobachtung, daß die Relaxation durch Quercetin nicht durch einen NO-Synthaseinhibitor aufgehoben werden kann und somit der vasodilatatorische Effekt nicht über das endothelvermittelte NO-cGMP System angeregt wird. Die Wirkung der Tanninsäure dagegen ist endothelvermittelt, da sie nur bei Gefäßen zu beobachten ist, deren Endothel intakt ist. Das konnte bei der Rattenaorta und auch bei menschlichen Koronararterien nachgewiesen werden.

Zum ersten Mal konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, daß Rotwein in einer Konzentration von 0,1% (vol/vol) die menschliche Koronararterie relaxiert. Bisher liegen nur Einzelexperimente vor, was sich durch den begrenzten Umfang der zur Verfügung stehenden geeigneten Organpräparate erklärt. Es zeigt sich aber, daß sich die an der Rattenaorta gemachten Beobachtungen auf menschliche Koronargefäße übertragen lassen. Demnach haben Rotwein und einzelne Rotweininhaltsstoffe einen direkten gefäßtonusmodulierenden Effekt am menschlichen Herzen. Da 13%iges Ethanol in der entsprechenden Verdünnung (vgl. Abb.7) keine Wirkung hat, ist die zu beobachtende Relaxation nach Zugabe von Rotwein nicht auf den Alkohol, sondern auf die anderen im Rotwein enthaltenen Inhaltsstoffe zurückzuführen. Diese Beobachtung hebt den Vorteil des Rotweins gegenüber anderen alkoholischen Getränken hervor. Von großem Interesse ist es herauszufinden, welche Rotweininhaltsstoffe für die Vasorelaxation der Koronararterien verantwortlich sind. Ob die Tanninsäure oder andere Einzelstoffe zu dem in Abb.7 gezeigten Effekt in vivo beiträgt, ist noch zu klären, da fraglich ist, ob und in welchem Umfang einzelne phenolische Rotweininhaltsstoffe resorbiert werden. Möglicherweise ist die für den Rotwein charakteristische Stoffmischung essentiell für seine vaso- und kardioprotektive Wirkung.

Perspektiven

Neben der Bestätigung der erhaltenen Ergebnisse durch weitere Experimente, soll nun der Frage nachgegangen werden, ob der beobachtete Rotweineffekt auch abhängig ist vom Weinausbau (z.B. Ausbau in Eichenfässern) oder der regionalen Herkunft des Weines. Es gilt, die vasodilatorische Potenz unterschiedlicher Rotweine miteinander zu vergleichen und zu überprüfen, ob auch Weißweine, wie sie in Deutschland vorwiegend konsumiert werden, den Gefäßtonus beeinflussen.

Darüber hinaus soll der chronische Effekt des Rotweins auf das menschliche Herz untersucht werden. In diesem Zusammenhang soll die antiatherogene Wirkung des Rotweines im Zellmodell untersucht werden. Es ist bekannt, daß bei Atherosklerotikern die Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen erhöht ist [16]. Es soll der Frage nachgegangen werden, ob ein direkter antiproliferativer Effekt des Rotweins und der Rotweininhaltsstoffe auf glatte Gefäßmuskelzellen und Endothelzellen besteht. Da die Gefäßmuskelproliferation u.a. durch LDL ausgelöst [17] und dieser Effekt durch eine Oxidation des LDL verstärkt wird, soll der veränderte proliferative Effekt von mit Rotweinkomponenten antioxidativ behandeltem LDL im Vergleich zu oxidiertem LDL an humanen isolierten kultivierten Gefäßmuskelzellen und Endothelzellen untersucht werden.

Es steht zu erwarten, daß nach Charakterisierung der Wirkstoffe im Wein und nach Aufklärung von deren Wirkmechanismen diese Substanzen angewendet

werden können und somit die nachteiligen Wirkungen des Alkohols beim Weinkonsum nicht zum tragen kommen. Die vorgelegten Untersuchungen legen somit den Grundstein für eine rational begründete Pharmakotherapie mit Naturstoffen.

Literatur

1. Lands WEM, Zakhari S, Alcohol and cardiovascular disease. *Alcohol Health and Research World* 1990; 14 (4): 304-311
2. Schanzenbächer P, Kochsiek K, Koronare Herzkrankheit. In Classen M, Diehl V, Kochsiek K, *Innere Medizin*. Urban und Schwarzenberg, München 1993; 2. Aufl.: 969-980
3. Marmot MG, Rose G, Shipley MJ, Thomas BJ, Alcohol and mortality: a U-shaped curve. *Lancet* 1981; i: 580-583
4. Shaper AG, Wannamethee G, Walker M, Alcohol and mortality in British men: explaining the U-shaped curve. *Lancet* 1988; ii: 1267-1273
5. Rimm EB, Giovannucci EL, Willet WC, Colditz GA, Ascherio A, Rosner B, Stampfer MJ, Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 1991; 338: 464-468
6. Doll R, Peto R, Hall E, Wheatley K, Gray R, Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observation on male British doctors. *Br Med J* 1994; 309: 911-918
7. World Health Organisation, *World health statistics annual*. Geneva: WHO 1989
8. Renaud S, De Lorgeril M, Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339: 1523-26
9. Hegsted DM, Ausman LM, Diet, alcohol and coronary heart disease in men. *J. Nutr.* 1988; 118: 1184-1189
10. Criqui MH, Ringel BL, Does diet or alcohol explain the french paradox. *Lancet* 1994; 344: 1719-1723
11. Renaud SC, Beswick AD, Fehily AM, Sharp DS, Elwood PC, Alcohol and platelet aggregation: the caerphilly prospective heart disease study. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 1012-1017
12. Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL, Goldhaber SZ, Rosner B, Van Denburgh M, Willet W, Hennekens CH, Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1829-1834
13. Frankel EN, Kanner J, German JB, Parks E, Kinsella JE, Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet* 1993; 341: 454-457
14. Frankel EN, Waterhouse AL, Kinsella JE, Inhibition of LDL oxidation by resveratrol. *Lancet* 1993; 341: 1103-1104
15. Fitzpatrick DF, Hirschfield SL, Coffey RG, Endothelium-dependent vasorelaxing activity of wine and other grape products. *Am J Physiol* 1993; 265: H774-H778
16. Schwartz SM, Campbell GR, Campbell JH, Replications of smooth muscle cells in vascular disease. *Circ Res* 1986; 58: 427-444

17. Sachinidis A, Locher R, Steiner A, Mengden T, Vetter W, Effect of low-density lipoprotein on intracellular calcium, intracellular pH and DNA synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *J Hypertension* 1989; 7 (Suppl 6): 116-117
18. Weisser B, Locher R, Mengden T, Sachinidis A, Vetter W, Oxidized low-density lipoprotein in atherogenesis: possible mechanism of action. *J Card Pharm* 1992; 19 (Suppl 2): 4-7

Andreas Schwarz, Dr. Markus Flesch und PD Dr. Michael Böhm
Klinik III für Innere Medizin der Universität zu Köln, Joseph-Stelzmann-Str. 9, 50924 Köln