

Rotwein-Polyphenole schützen Herz und Gefäße

Resveratrol stimuliert das endotheliale NO-System

Die kardioprotektiven Wirkungen des Rotweins werden vor allem den darin enthaltenen bioaktiven sekundären Pflanzenstoffen zugeschrieben. Eine besondere Rolle scheinen dabei die polyphenolischen Inhaltsstoffe zu spielen, allen voran das in Rotwein in relativ hoher Konzentration enthaltene Resveratrol. Die Substanz und ihre Eigenschaften waren in den letzten Jahren Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Arbeiten. Interessante neue Erkenntnisse, die der Pharmakologe Ulrich Förstermann von der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz, in seinen Forschungsarbeiten mit Resveratrol gewonnen hat, geben nun Aufschluss über den kardioprotektiven Wirkmechanismus des Pflanzenstoffs. Die «Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin» sprach mit dem Mainzer Wissenschaftler über seine Arbeiten.



Professor Ulrich Förstermann

bewogen, den Rotwein und seine Inhaltsstoffe genauer unter die Lupe zu nehmen?

Professor Ulrich Förstermann (UF): Wir beschäftigen uns bereits seit einigen Jahren mit den physiologischen Wirkungen des endothelialen Stickstoffmonoxids (NO). Der Organismus verfügt ja hiermit über ein effizientes und multifunktionelles Schutzsystem gegen Arteriosklerose, das sowohl Gefäße dilatieren und die Plättchenaggregation hemmen, aber auch das Einwandern weisser Zellen in die Gefäßwand sowie die Proliferation glatter Muskelzellen im Gefäß verhindern kann. Es hat uns daher interessiert, wie sich die Funktionsfähigkeit dieses Systems stimulieren lässt. Dafür gibt es mehrere Möglichkeiten: Man kann versuchen, das für die NO-Produktion verantwortliche Enzym, die endotheliale NO-Synthase (eNOS), in seiner Aktivität zu stimulieren oder das für dieses Enzym kodierende Gen in seiner Expression zu steigern. Nachdem nun epidemiologische Studien gezeigt haben, dass der moderate Konsum von Rotwein gesundheitsfördernde Wirkungen auf Herz und Gefäße hat – also vergleichbare Effekte aufweist wie das gefäßeigene NO-System –, wollten wir wissen, ob die Schutzwirkung des

Rotweins auf einer Stimulation dieses Systems beruhen könnte. Wir haben dann als Erstes verschiedene Rotweine – ein paar deutsche und einige französische – getestet, und zwar auf menschlichen Endothelzellen, die in der Lage sind, NO zu produzieren, sodass sich auch eine Gen- oder Enzymstimulation nachweisen lässt (wobei alle Experimente natürlich mit Äthanolkontrollen verglichen wurden). Dabei sind wir tatsächlich fündig geworden: Der Rotwein stimuliert die Genexpression sowie die Enzymaktivität und damit die Produktion von NO (1). Die Ergebnisse haben wir auch in vivo bei Ratten überprüft, und auch dort lassen sich diese Wirkungen nachweisen.

Wie ausgeprägt war denn die NO-Stimulation?

UF: Bei Einsatz der guten, schweren französischen Rotweine, wie den Bordeaux-, vor allem aber den Burgunderweinen, erhöhte sich die NO-Produktion um das Drei- bis Vierfache; dagegen zeigten die leichteren deutschen Rotweine eine deutlich geringere Wirkung. Als Pharmakologen wollten wir uns natürlich nicht mit der Untersuchung kruder Extrakte zufrieden geben, sondern wir haben nach den für diese Effekte verantwortlichen Wirkstoffen in unseren experimentell eingesetzten Rotweinen gefahndet. Aus der Literatur wussten wir, dass pflanzliche Polyphenole für den gesundheitsfördernden Effekt des Rotweins wesentlich verantwortlich sind und dass ihr Gehalt in den verschiedenen Weinen sehr unterschiedlich sein kann, wobei französische Weine quantitativ besonders viel Polyphenole enthalten sollen. Letzteres konnten wir bestätigen: Die Burgunderweine und – in etwas geringerem Ausmass – auch die Bordeauxweine enthielten tatsächlich sehr hohe Polyphenol-Konzentrationen und hier insbesondere Resveratrol. Nachdem wir nämlich mehr als zehn verschiedene Polyphenole untersucht hatten, war relativ rasch klar, dass Resveratrol der Inhaltsstoff ist, der für die besprochene Rotweinwirkung überwiegend verantwortlich ist.

Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin (SZE): Herr Professor Förstermann, Sie haben in den letzten Jahren verschiedene wissenschaftliche Publikationen in namhaften Journals zu den Wirkungen des Rotweins beziehungsweise des Phytoalexins Resveratrol veröffentlicht. Was hat Sie

Gibt es im Rotwein weitere Polyphenole, die eine dem Resveratrol vergleichbare oder synergistische Wirkung aufweisen?

UF: Von den mehr als 200 verschiedenen phenolischen Substanzen, die bisher im Rotwein nachgewiesen wurden, scheint Resveratrol der effizienteste Stimulator der eNOS-Expression zu sein. Vergleicht man nämlich die Reaktion der Endothelzellen nach Inkubation mit der Resveratrol-Konzentration eines Burgunderweins mit der Reaktion nach Behandlung mit dem Wein selbst, so lässt sich nachweisen, dass reines Resveratrol allein 80 Prozent der Rotweinswirkungen abdeckt. Die fehlenden 20 Prozent werden vermutlich durch andere Polyphenole, wie beispielsweise Zimtsäure, Hydroxyzimtsäure und Anthozyan-Farbstoffe, abgedeckt, die – wie unsere Untersuchungen gezeigt haben – auch an der NO-Stimulation beteiligt sind, allerdings mit deutlich geringerer Effizienz (2).

Wie kann man sich den Einfluss des Resveratrol auf das NO-System erklären? Was wissen Sie über den Wirkmechanismus?

UF: Wir haben den molekularen Wirkmechanismus recht genau untersucht und konnten dabei drei Wirkungen identifizieren. Erstens stimuliert Resveratrol das für die NO-Synthase kodierende Gen, sodass die Transkription zunimmt; zum Zweiten stabilisiert es die Messenger-RNA der eNOS, was dazu führt, dass noch mehr Enzym synthetisiert wird, und zum Dritten produziert dieses stimulierte Enzym auch noch überdurchschnittlich viel NO, und zwar deutlich mehr, als durch die Proteinvermehrung allein erklärbar wäre. Das heisst, die Aktivität des Enzyms wird durch Resveratrol auch noch gesteigert (3). Resveratrol ist also ein echter Genregulator.

Das würde ja die herz- und gefässschützenden Effekte des Rotweins zumindest teilweise erklären?

UF: Natürlich, diese Wirkungen tragen sicher wesentlich zum Schutz des kardiovaskulären Systems bei. Wir haben inzwischen aber auch neue, interessante Forschungsergebnisse, die zeigen, dass sich die Zufuhr von Polyphenolen auch in anderer Hinsicht protektiv auswirken könnte: Ein wesentliches Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist der vaskuläre oxidative Stress, also die Belastung des Gefässsystems mit freien Sauerstoff-

radikalen. Wie man heute weiss, ist diese Radikallast ein hoher Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, besonders Arteriosklerose. Bei verschiedenen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie Diabetes oder Bluthochdruck, aber auch bei Rauchern, entsteht der oxidative Stress durch vermehrte Aktivität der vaskulären NADPH-Oxidasen, die an der Sauerstoffradikalbildung im Gefässsystem wesentlich beteiligt sind. Endotheliales NO wird durch diese reaktiven Sauerstoffspezies abgefangen und reagiert zu dem toxischen Peroxynitrit (ONOO), sodass es als Schutzmolekül nicht mehr zur Verfügung steht. Jüngste Untersuchungen haben nun gezeigt, dass sich dadurch ein destruktiver *Circulus vitiosus* entwickelt, da Peroxynitrit die Eigenschaften der eNOS so verändert, dass das Enzym nicht mehr in der Lage ist, das gefässschützende NO zu synthetisieren, sondern sich selbst zu einem Superoxidproduzierenden Enzym wandelt und so den oxidativen Stress weiter verstärkt (4). Im Hinblick auf die Prävention kann sich eine mässige, aber regelmässige Zufuhr hochpotenter Antioxidanzien, wie Resveratrol beispielsweise, also auch hier gefässschützend auswirken.

Können eigentlich nur Rotweingeniesser von diesem wirksamen Herz- und Gefässschutz profitieren oder wird Resveratrol der nächste Kandidat für ein Nahrungsergänzungsmittel oder gar für die klinische Anwendung sein?

UF: Wer abstinent ist, kann natürlich auch roten Traubensaft trinken, wobei der Resveratrolgehalt von der Traubensorte abhängt, allerdings wird er sicher geringer sein als in Rotwein. Traubensaft wird aus gepressten Trauben hergestellt, aber das Auspressen ist ein kurzfristiger Vorgang, der nicht vergleichbar ist mit der Fermentation in einem Weinfass, wo die Trauben mit den besonders Resveratrol-haltigen Kernen und Schalen über Wochen und Monate zusammenbleiben. Die Extraktionseffizienz ist bei einer Weinfermentation daher weitaus höher als beim kurzfristigen Pressen von Traubensaft. Darüber hinaus könnte der entstehende Alkohol die Extraktion zusätzlich unterstützen. Wie wir gesehen haben, hängt der Resveratrolgehalt auch beim Rotwein von verschiedenen Faktoren ab, und zwar nicht nur von der Traube, sondern vermutlich auch vom Klima und dem Bo-

den, auf dem die Rebe wächst; auch die Methode der Fermentierung kann einen gewissen Einfluss haben. Der Effekt des Fasses ist dagegen praktisch ausgeschlossen: Zwischen französischen Weinen aus Stahltank- oder Barrique-Kelterung konnten wir keine Unterschiede im Resveratrolgehalt oder der Wirkung auf Endothelzellen erkennen.

Was den zweiten Teil Ihrer Frage betrifft, so halte ich es nicht für ausgeschlossen, dass Resveratrol einmal in Tablettenform auf den Markt kommen könnte. Mit dem gegenwärtigen Wissensstand eine Resveratrolsupplementierung zu betreiben, halte ich jedoch für unvorsichtig! Resveratrol ist eine Substanz, die – wie wir gesehen haben – genregulierende Eigenschaften hat; je nach Dosierung und Anwendungsdauer könnte durchaus auch das falsche Gen reguliert werden, und plötzlich treten Nebenwirkungen auf, mit denen man nicht gerechnet hat. Solange kontrollierte klinische Studien zur Sicherheit und Verträglichkeit der Substanz fehlen, würde ich von Resveratrol in Tablettenform abraten. Im Übrigen müsste man sich dann auch die Frage stellen, wie gut das Ganze überhaupt resorbiert wird.

Wie steht es denn mit der Bioverfügbarkeit von Resveratrol? Die Substanz hat ja sowohl lipophile als auch hydrophile Eigenschaften.

UF: Die Bioverfügbarkeit von Resveratrol ist nicht sehr hoch – die Plasmaspiegel nach Weingenuß sind überraschend gering. Aufgrund seiner Lipophilie akkumuliert Resveratrol jedoch in Zellmembranen und Geweben. Bei mässigem, aber regelmässigem Genuss von Rotwein kann sich die Substanz daher mit der Zeit in sehr viel höheren Konzentrationen in den Membranen anreichern, als man aufgrund der schlechten Bioverfügbarkeit erwarten würde. Wir haben bei unseren Zellkulturexperimenten gesehen, dass sich in den Membranen dauerexponierter Zellen erhebliche Mengen akkumulieren. Auch bei Ratten, die über Wochen Wein zu trinken bekommen – was sie übrigens problemlos freiwillig tun –, sieht man diese Effekte. Dies könnte auch ein Argument sein, das man Kritikern entgegenhalten könnte, die meinen, dass bei all diesen Untersuchungen relativ hohe Konzentrationen eingesetzt wurden, die sich durch eine diätetische Zufuhr gar nicht erreichen lassen. Bei mässiger,

aber regelmässiger Zufuhr von Rotwein bildet sich aber eben ein Resveratrol-Depot, das für die Effizienz der Substanz sicher eine entscheidende Rolle spielt.

Einerseits gehört ja der regelmässige Genuss von einem Glas Wein beispielsweise zu der in zahlreichen Studien als gesund erkannten mediterranen Ernährung, andererseits wird die Empfehlung eines zwar mässigen, aber regelmässigen Alkoholkonsums auch ausgesprochen kritisch und ablehnend gesehen. Was ist denn aus Ihrer Sicht empfehlenswert?

UF: Ich habe kein Problem damit, den mässigen Rotweingenuss zu emp-

fehlen. Laut Weltgesundheitsorganisation bedeutet mässiger Genuss für Männer etwas mehr als ein Viertel Liter Wein (300 ml) täglich, für Frauen etwas weniger als ein Viertel Liter (200 ml) pro Tag. Wenn man sich an diese Vorgaben hält, gibt es eigentlich wenig Zweifel am Nutzen dieser Massnahme. ■

Wir danken Ihnen für das Gespräch.

Das Interview führte Dr. Claudia Reinke.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Ulrich Förstermann
Leiter des Instituts für Pharmakologie
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
D-55131 Mainz
E-Mail: ulrich.forstermann@uni-mainz.de

Literatur:

1. Wallerath Th, Poleo D, Li H, Förstermann U: Red wine increases the expression of human endothelial nitric oxide synthase. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 471–478.
2. Wallerath Th, Li H, Gödtel-Armbrust U, Schwarz P, Förstermann U: A blend of polyphenolic compounds explains the stimulatory effect of red wine on human endothelial NO synthase. *Nitric Oxide* 2005; 12: 97–104.
3. Wallerath Th, Deckert G, Ternes Th et al.: Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin present in red wine, enhances expression and activity of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2002; 106: 1652–1658.
4. Förstermann U, Münzel Th: Endothelial Nitric Oxide Synthase in Vascular Disease – From Marvel to Menace. *Circulation* 2006; 113: 1708–1714.

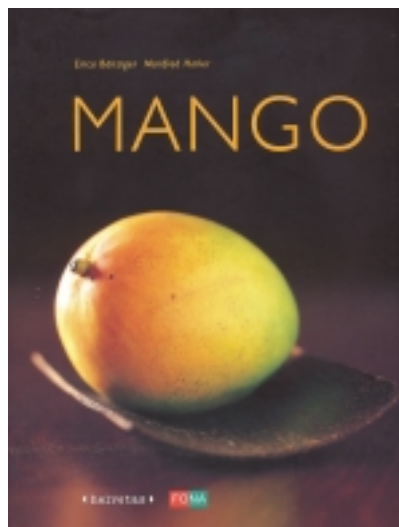
BUCHBESPRECHUNG

Mango – die Königin der Tropenfrüchte

Die Mango befindet sich auf einem eigentlichen Siegeszug. Die aromatische Trendfrucht, die beim Import ausländischer Früchte hinter Bananen und Orangen den dritten Platz belegt, ist nicht nur als exotisches Getränk in den Bars präsent, sondern erobert sich zunehmend auch einen Platz in der Küche. Im Fona Verlag ist eine attraktive Monografie dieser Frucht mit vielen Rezepten von Erica Bänziger und Manfred Hailer erschienen.

Die «Königin der Tropenfrüchte» besitzt eine besondere Aura – nicht wegen ihres doch eher unscheinbaren Ausseren, sondern wegen ihres unvergleichlichen Aromas und auch dank den ernährungsphysiologisch besonders wertvollen Inhaltsstoffen. Kaum eine andere tropische Frucht kann mit der Mango konkurrieren, wenn es um die aromatische Vielfalt und die Feinheit und Ausgewogenheit des Geschmacks zwischen Süsse und Frische geht. Das in der bekannten Reihe des Fona Verlags erschienene Buch über die Mango wird sicher manchen Leser animieren, mindestens einige der vorgestellten Rezepte selbst auszuprobieren.

Im informativen Einführungsteil, der rund 40 Seiten umfasst, erfährt der interessierte Leser alles Wissenswerte über die Geschichte und Verbreitung der ursprünglich aus Indien stammenden



den Mangofrucht, den Anbau und Handel sowie den Wert als Nahrungsmittel. Neben dem kulinarischen Genuss wird die Mango ja auch wegen ihres Vitamin- und Mineralstoffgehalts geschätzt: Der Karotingehalt in Mangos ist höher als bei jeder anderen Obstart, und neben dem ebenfalls fettlöslichen Vitamin E enthält die Frucht ähnlich hohe Vitamin-C-Mengen wie Zitrusfrüchte. Bei den Mineralstoffen sind vor allem Kalium, Magnesium, Phosphor, Kalzium und Eisen zu erwähnen. In den Herkunftsländern kommt der Mango – und zwar allen Teilen der Pflanze – auch eine grosse Bedeutung als Heilpflanze zu.

Wie vielfältig die Frucht und ihr Saft

eingesetzt werden können, zeigt der 80-seitige Hauptteil mit den Rezepten, die nach Getränken, Vorspeisen, Mahlzeiten, Chutney & Co., Desserts und Truffles/Gebäck gegliedert sind. Sie stammen aus aller Welt, und ihr kulinarisches Spektrum reicht vom erfrischenden Mangolassi mit Safran (Getränk) über eine verblüffende Mango-Lachs-Creme (Vorspeise), Lammkoteletts auf gebackenen Currymangos (Mahlzeit), diverse Mangochutneys bis hin zu Mango-Grapefruit-Gratin oder Mangotiramisu (Desserts) und Schokolade-Mango-Truffles. Das Buch ist sehr schön und übersichtlich gestaltet: Auf der linken Seite findet man die Rezepte mit den nötigen Zutaten und häufig noch einen Tipp, wie oder zu welchem Gericht die Speise serviert werden kann; rechts illustrieren ganzseitige Farbfotos das Beschriebene. ■

WG

Zu den Autoren:

Erica Bänziger, diplomierte Ernährungs- und Gesundheitsberaterin, arbeitet als selbstständige Unternehmerin, Referentin und Ausbilderin, die auch sehr erfolgreiche Kochbücher verfasst hat. Manfred Hailer, Redaktor bei einer grossen süddeutschen Tageszeitung und Mitinhaber eines Redaktionsbüros mit den Themenschwerpunkten Essen, Trinken, Gesundheit, ist auch als Weinjournalist und Leiter von Weinseminaren tätig.

Erica Bänziger, Manfred Hailer: MANGO. 128 Seiten. Fona Verlag Lenzburg, 2006. ISBN-10: 3-03780-265-0. Preis Fr. 34.–.