



# Herzgesundheit: Du bist, was du isst!

Über den Einfluss von Diäten,  
Nahrungsergänzungsmitteln und Probiotika

*von Ingrid Fleming*

Heute weiß fast jeder, dass ein hoher Blutcholesterinspiegel ein Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist. Inzwischen gibt es wirksame Therapien, die den Cholesterinstoffwechsel wieder in Gang setzen. Doch die Herzgesundheit hängt von so viel mehr ab als von Cholesterin. Zu den bekannten Mediatoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind neue hinzugekommen. Alle können durch Ernährung beeinflusst werden.

Eine Schlüsselfunktion für ein gesundes Herz-Kreislauf-System haben die Endothelzellen. Sie kleiden die Gefäßwände aus und bilden so die Schnittstelle zum Blut. Ebenso steuern sie den Gefäßtonus, womit sie zur Regulierung des Blutdrucks beitragen. Und sie sorgen für die Homöostase, d. h., sie erhalten Gleichgewichtszustände im Herz-Kreislauf-System. Eine entscheidende Rolle bei diesen Prozessen spielt die endotheliale NO-Synthase (eNOS), ein Enzym, das Stickoxid (NO) synthetisiert. NO moduliert die Aktivierung von Endothelzellen und Gefäßentzündungen. Für eine gesunde Gefäßversorgung muss es kontinuierlich erzeugt werden. Eine verminderte NO-Bioverfügbarkeit wird mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Verbindung gebracht. Menschen, bei denen die NO-Signalübertragung aufgrund einer genetischen Veranlagung verstärkt ist, haben dagegen ein deutlich geringeres Risiko, an koronarer Herzkrankheit, peripherer Arterienerkrankung und Schlaganfall zu erkranken.

### Stickoxide, Speichel und Mundwasser

Was hat das mit Ernährung zu tun? NO kann im Körper auch aus Nahrungsnitrat ( $\text{NO}_3^-$ ) und Nitrit ( $\text{NO}_2^-$ ) durch das Enzym Nitratreduktase erzeugt werden, das von Bakterien im Mund gebildet wird. Im Blut zirkulierendes Nitrat (hauptsächlich aus grünem Blattgemüse) wird zwar zum größten Teil von den Nieren ausgeschieden, aber bis zu 25 Prozent werden aktiv von den Speicheldrüsen aufgenommen, konzentriert und gelangen mit dem Speichel in den Mund (Abb. S. 14). Dort wird ein Großteil des Nitrats zu Nitrit reduziert, was dazu führt, dass die Speichelwerte von Nitrat und Nitrit die Plasmaspiegel um ein Vielfaches überschreiten. Sie werden vorwiegend mit der Nahrung verschluckt und gelangen so in den Kreislauf.

In Blut und Gewebe gibt es verschiedene enzymatische und nicht enzymatische Systeme, die Nitrit weiter zu NO und anderen bioaktiven Stickoxiden verstoffwechseln (metabolisieren) können. Wie wichtig dieser Mechanismus sein kann, zeigen Studien mit antibakteriellem Mundwasser, das bei besonders anfälligen gesunden Menschen zu Bluthochdruck geführt hat. Ebenso hat sich gezeigt, dass ein Zusatz an diätetischem Nitrat (oft in Form von Rote-Beete-Saft) den Blutdruck in einer Reihe von verschiedenen Patientenpopulationen senkt.

### Warum Knoblauch die Gefäße schützt

NO ist nicht das einzige gasförmige Molekül, das eine wichtige Rolle bei der Regulierung der kardiovaskulären Homöostase spielt. Ein zweites,

etwas unterschätztes Mitglied dieser Gruppe von Verbindungen ist Schwefelwasserstoff ( $\text{H}_2\text{S}$  – bekannt durch den Geruch von faulen Eiern). Die Biosynthese von  $\text{H}_2\text{S}$  wird durch eine Reihe von Enzymen gesteuert, wobei die Cystathioninlyase (CSE) das wichtigste im Herz-Kreislauf-System ist. Um seine Wirkung zu entfalten, überträgt  $\text{H}_2\text{S}$  Schwefel auf Cysteinreste, was die Funktion seiner Zielproteine (Substrate) verändert. CSE wirkt auf die Aminosäure L-Cystathionin. Vor Kurzem zeigte sich, dass diese im Blut von Patienten mit endothelialer Dysfunktion erhöht war – ein Phänomen, das mit einer reduzierten  $\text{H}_2\text{S}$ -Erzeugung korrelierte. Das bedeutet, dass die CSE-Aktivität bei Patienten mit endothelialer Dysfunktion abnimmt. Das macht sie zu einem potenziell nützlichen Biomarker für Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Der Rückgang der CSE-Aktivität könnte, wie Sofia-Iris Bibli aus unserer Arbeitsgruppe kürzlich herausgefunden hat, durch Gefäßentzündungen verursacht sein (Bibli et al., 2019). Kurz darauf wurde berichtet, dass bei Patienten mit einer vermuteten oder etablierten koronaren Herzerkrankung sowohl die kardiovaskuläre als auch die nicht kardiovaskuläre Sterblichkeit zunimmt, wenn gleichzeitig deren Plasma-Cystathionin erhöht ist.

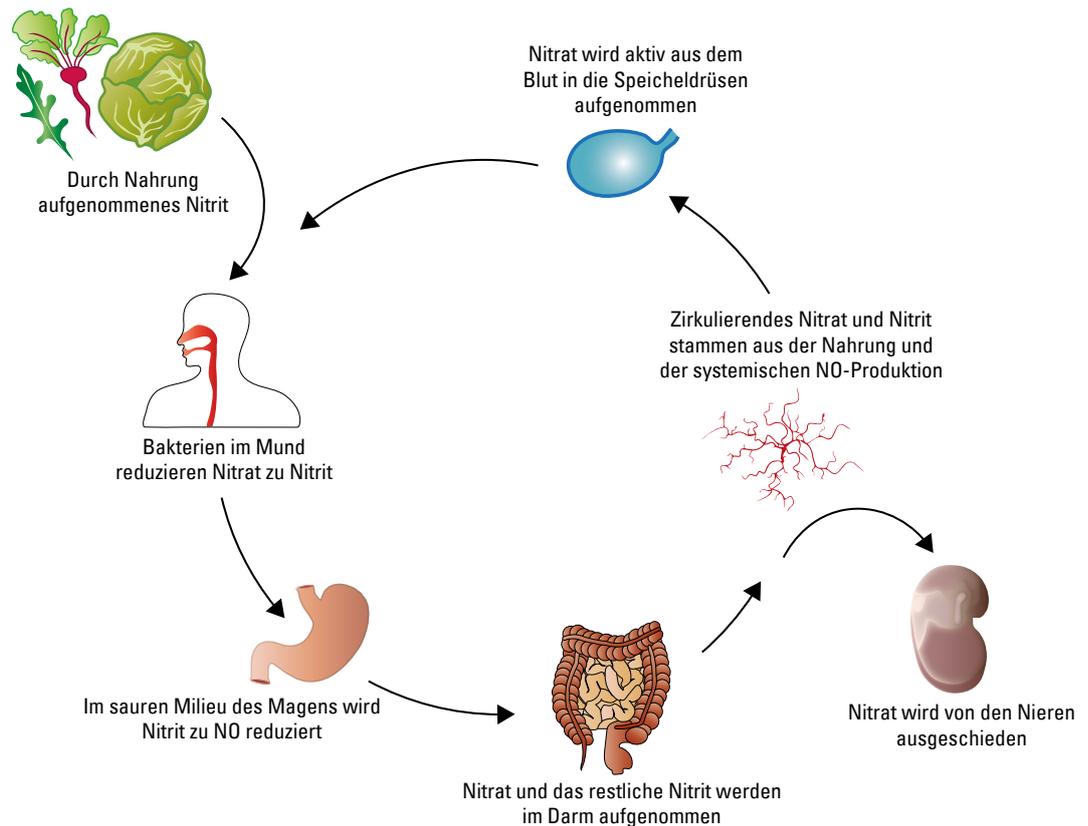
Für die Therapie stellt sich daher die Frage: Gibt es eine Möglichkeit, die  $\text{H}_2\text{S}$ -Produktion zu erhöhen? Derzeit sind  $\text{H}_2\text{S}$ -Spender in der Entwicklung, aber es gibt auch alternative potenzielle Nahrungsquellen für  $\text{H}_2\text{S}$ : z. B. Knoblauch. Deshalb erfreuen sich Menschen, die sich eher mediterran ernähren, einer guten kardiovaskulären Gesundheit.

### Omega-3-Fettsäuren statt Margarine

Etwa 90 Prozent des Nahrungsfetts kommt in Form von Triglyceriden vor, die aus Fettsäuren und Glycerin bestehen. Fettsäuren sind »einfach ungesättigt«, wenn sie eine Doppelbindung haben, und »mehrfach ungesättigt«, wenn zwei oder mehr Doppelbindungen vorhanden sind. Je nachdem, ob die erste Doppelbindung am dritten oder sechsten Kohlenstoffatom des Methylendes der mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFAs) auftritt, werden sie als Omega-3- oder Omega-6-Fettsäuren bezeichnet. Beide Gruppen sind wichtige Bestandteile der Zellmembranen und Vorläufer vieler anderer Substanzen im Körper, insbesondere derjenigen,



## Umwandlung von Nitrat, Nitrit und NO im Körper



### Die Autorin

**Prof. Dr. Ingrid Fleming**, Jahrgang 1966, ist Biochemikerin und Pharmakologin. Seit 2008 ist sie Geschäftsführende Direktorin des Zentrums der Molekularen Medizin ZMM und Direktorin des Instituts für Vascular Signalling. Sie erforscht Mechanismen in Blutgefäßen und deren Rolle bei der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Ihr Fokus liegt auf Signalübertragungen in den Gefäßwänden. Seit 2010 ist Prof. Fleming Sprecherin des SFB 834 »Endothelial Signalling and Vascular Repair«. Zudem ist sie Mitglied des Deutschen Zentrums für Herz- und Kreislauf-Forschung (DZHK) am Standort Rhein/Main sowie Vorstandsmitglied des Exzellenzclusters »Cardio-Pulmonary Institute« (CPI) der Goethe-Universität.

[fleming@vrc.uni-frankfurt.de](mailto:fleming@vrc.uni-frankfurt.de)

die an der Regulierung des Blutdrucks und der Entzündungsreaktionen beteiligt sind.

Vor genau 150 Jahren wurde die Margarine eingeführt – ein pflanzliches Fett mit einem hohen Gehalt an Omega-6-Fettsäuren. Ihre weite Verbreitung hat den Anteil von Omega-6-Fettsäuren in der westlichen Ernährung erhöht. Inzwischen weiß man aber, dass der gesundheitliche Nutzen von Margarine – trotz früherer Behauptungen – zweifelhaft ist. Denn die erhöhte Aufnahme von gesättigten Fettsäuren und Omega-6-Fettsäuren, wie Arachidonsäure und Linolsäure, begünstigt Fettleibigkeit, übermäßige Fettablagerung im Gewebe, Bluthochdruck, Endothelschäden, Bluthochdruck, Entzündungen, Atherosklerose, Herzschwäche, Fibrose und Fettlebererkrankungen.

Diäten, die mit Omega-3-Fettsäuren (Fischölen) angereichert sind, sollen dagegen allgemein vor der Entwicklung von Diabetes und Herzerkrankungen schützen. Erste Ergebnisse, die eine fischöleiche Ernährung (Eicosapentaensäure/EPA und Docosahexaensäure/DHA) mit dem Schutz vor Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Verbindung brachten, stärkten das Forschungsfeld. Aber neuere klinische Studien konnten keinen signifikanten Nutzen von Fischölergänzungen nachweisen.

Warum hat die Omega-3-Fettsäure-Supplementierung keine signifikanten Effekte erzielt? Erstens haben die verschiedenen Studien nicht die optimale Konzentration jeder Omega-3-Fettsäure oder das Verhältnis von Omega-3- zu Omega-6-Fettsäuren bestimmt, das für den Schutz erforderlich ist. Zweitens schwankt die Qualität der rezeptfreien Ergänzungsmittel auf dem Markt stark. Die Analyse der meistverkauften Fischöl-Nahrungsergänzungsmittel in den USA ergab beispielsweise einen hohen Anteil an anderen Fettsäuren.

Zudem können Nahrungsergänzungsmittel eine Mischung aus EPA und DHA enthalten. Schützende Effekte sind jedoch nur von EPA bekannt, wie eine japanische Studie zeigte, in der EPA in Kombination mit der Statintherapie eingesetzt wurde. Auch die jüngste EPA-Interventionsstudie (REDUCE-IT) zeigte, dass ein

hochreiner EPA-Ethylester kardiovaskuläre Ereignisse signifikant reduzierte. In dieser Studie senkte eine Dosis von vier Gramm pro Tag eines hochgereinigten EPA-Ethylesters die Triglyceridwerte und verringerte das Risiko für ischämische Ereignisse wie Herzinfarkt und Schlaganfall (Bhatt et al., 2017, Bhatt et al., 2018). Derivate von DHA sind dagegen Studien zufolge an der Entwicklung von Gefäßinstabilität und diabetischer Retinopathie beteiligt (Hu et al., 2017).

Wie können Fischöle eine entzündungshemmende Wirkung entfalten? Dies ist schwer zu beantworten, da über den Wirkmechanismus der Omega-3-Fettsäuren auf molekularer Ebene viel weniger bekannt ist als über die Omega-6-Fettsäuren. Allerdings können Omega-3-Fettsäuren den Gewebe- und Blutfettstoffwechsel, die Blutfettwerte, die Blutgerinnung, die Immunfunktion, Entzündungen und die Funktion der Gefäßendothelzellen beeinflussen. EPA und DHA werden leicht in Zellen und Gewebe eingebaut. Sie modifizieren dadurch die Membraneigenschaften, die Übermittlung von Signalen und die Genexpression.

Aus EPA entsteht außerdem das entzündungshemmende Resolvin E1, das nachweislich Entzündungen in verschiedenen Krankheitsmodellen aufzulösen hilft. In Tierversuchen wurde gezeigt, dass Resolvine schon in sehr niedrigen Konzentrationen wirken (Pico-Nanogramm), was sie als entzündungshemmende Mediatoren potenziell effizienter macht als ihre Vorläufer, die mehrfach ungesättigten Fettsäuren und EPA.

### Rotes Fleisch und das Darmmikrobiom

Interessant ist die neue Erkenntnis, dass die Bakterienflora im Darm bioaktive Stoffwechselprodukte herstellen kann, die sich auf die Wirtsphysiologie und Pathophysiologie auswirken und damit die Entwicklung von Herz-Kreislauf- und Stoffwechsel-Erkrankungen beeinflussen können. Ein Beispiel für eine solche Interaktion ist der pro-atherosklerotische Metabolit Trimethylaminoxid (TMAO), der durch die Oxidation von Trimethylamin in der Leber entsteht und

## AUF DEN PUNKT GEBRACHT

- Stickoxid schützt die Gefäße. Der Körper bildet es v. a. aus grünem Blattgemüse. Eine wichtige Rolle spielen dabei der Speichel und Mundbakterien.
- Schwefelhaltige Aminosäuren, wie sie in Knoblauch enthalten sind, beugen Arteriosklerose und Herzinfarkt vor.
- Bei Nahrungsergänzungsmitteln, die Omega-3-Fettsäuren enthalten, muss man auf die Zusammensetzung achten. In dem Gemisch aus EPA und DHA fördert EPA die Gesundheit der Gefäße, während DHA manchen Menschen schaden könnte.
- Darm-Bakterien stellen aus rotem Fleisch ein Stoffwechselprodukt her, das Arteriosklerose begünstigt. Veganer und Vegetarier sind hier im Vorteil.

die Entwicklung von Atherosklerose begünstigt. TMAO wird von Darm-Mikrobiota aus Cholin, Phosphatidylcholin und L-Carnitin hergestellt, das in rotem Fleisch reichlich enthalten ist. Dem entsprechend bilden Vegetarier und Veganer weniger Trimethylamin und TMAO, was ihre Gefäße schützt. Der Zusammenhang von TMAO-Spiegeln und unerwünschten klinischen Folgen ist in zahlreichen unabhängigen Kohorten nachgewiesen worden. Entsprechend gilt die Hemmung der TMAO-Produktion als viel-

versprechende Strategie für die Behandlung von Atherosklerose. Neue Entwicklungen auf diesem Gebiet werden voraussichtlich zu einer Welle von Probiotika führen, die darauf abzielen, die Darmflora und die Bildung von Stoffwechselprodukten zu verändern, die sich auf die Herzgesundheit auswirken.

Diese Beispiele zeigen, dass wir erst allmählich verstehen, welche molekularen Zusammenhänge es zwischen der Ernährung und der Gesundheit von Herz und Gefäßen gibt. Inzwischen kann die Forschung immer besser begründen, warum Menschen, die sich vorwiegend mediterran ernähren, seltener an Herz-Kreislauf-Erkrankungen leiden. Und eines ist auch klar: Es reicht nicht, eine Pille zu schlucken, die den Cholesterinwert senkt. ●

## Literatur

Bhatt, Deepak L., Steg, P. Gabriel, Miller, Michael, Brinton, Eliot A., Jacobson, Terry A., Ketchum, Steven B. et al.: Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia, 2018, in: N Engl J Med 380 (1), S. 11-22, DOI: 10.1056/NEJMoa1812792.

Bhatt, Deepak L., Steg, Ph Gabriel, Brinton, Eliot A., Jacobson, Terry A., Miller, Michael, Tardif, Jean-Claude et al.: Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial, 2017, in: Clin Cardiol 40 (3), S. 138-148, DOI: 10.1002/clc.22692.

Bibli, Sofia-Iris, Hu, Jiong, Sigala, Fragiska, Wittig, Ilka, Heidler, Juliana, Zukunft, Sven et al.: Cystathionine  $\gamma$  lyase sulfhydrylates the RNA binding protein human antigen R to preserve endothelial cell function and delay atherogenesis, 2019, in: Circulation 139 (1), S. 101-114, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034757.

Hu, Jiong, Dziubla, Sarah, Lin, Jihong, Bibli, Sofia-Iris, Zukunft, Sven, Mos, Julian de et al.: Inhibition of soluble epoxide hydrolase prevents diabetic retinopathy, 2017, in: Nature 552 (7684), S. 248-252, DOI: 10.1038/nature25013.

● You can read an English translation of this article online at: [www.aktuelles.uni-frankfurt.de/forschung-frankfurt-englisch](http://www.aktuelles.uni-frankfurt.de/forschung-frankfurt-englisch)

