

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Einfluss von Tomateninhaltsstoffen auf die vaskuläre  
Endothelfunktion rauchender junger Männer**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marja Edna Köppen

aus Berlin

Gutachter/in:      1. Prof. Dr. med. V. Stangl  
                         2. Prof. Dr. med. H. Gohlke  
                         3. Priv.-Doz. Dr. med. A. C. Borges

Datum der Promotion: 18.11.2011

# INHALTSVERZEICHNIS

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>EINLEITUNG</b>  | <b>1</b>  |
| 1.1      | PROBLEMSTELLUNG UND ZIELSETZUNG  | 1         |
| 1.2      | ENDOTHEL UND VASKULÄRE HOMÖOSTASE  | 2         |
| 1.3      | ENDOTHELIALE DYSFUNKTION UND ATHEROSKLEROSE                                      | 4         |
| 1.4      | RISIKOFAKTOR ZIGARETTENRAUCHEN   | 6         |
| 1.5      | LYCOPIN UND SEINE MÖGLICHE ROLLE IN DER PRÄVENTION KARDIOVASKULÄRER ERKRANKUNGEN | 7         |
| 1.5.1    | EPIDEMIOLOGISCHE STUDIEN   | 7         |
| 1.5.2    | LYCOPIN UND DIE STOFFGRUPPE DER CAROTINOIDE                                      | 8         |
| 1.5.3    | LYCOPINVORKOMMEN, -AUFNAHME UND -VERTEILUNG BEIM MENSCHEN                        | 9         |
| 1.5.4    | WIRKMECHANISMEN VON LYCOPIN  | 10        |
| 1.6      | NICHT-INVASIVE ULTRASONOGRAPHISCHE ENDOTHELFUNKTIONSMESSUNG                      | 11        |
| 1.6.1    | FLOW-MEDIATED DILATION (FMD)   | 12        |
| 1.6.2    | NITRO-MEDIATED DILATION (NMD)  | 13        |
| 1.7      | FRAGESTELLUNG DER ARBEIT   | 13        |
| <b>2</b> | <b>MATERIAL UND METHODEN</b>   | <b>15</b> |
| 2.1      | STUDIENPOPULATION  | 15        |
| 2.2      | STUDIENDESIGN  | 16        |
| 2.3      | TOMATENSUPPLEMENTIERUNG DURCH TOMATENMARK  | 18        |
| 2.4      | ENDOTHELFUNKTIONSMESSUNG   | 18        |
| 2.4.1    | MESSBEDINGUNGEN  | 18        |
| 2.4.2    | VORBEREITUNG   | 19        |
| 2.4.3    | BILDAQUISITION   | 19        |
| 2.4.4    | MESSUNG DER ENDOTHELABHÄNGIGEN VASODILATATION (FMD)                              | 20        |
| 2.4.5    | MESSUNG DER ENDOTHELUNABHÄNGIGEN VASODILATATION (NMD)                            | 21        |
| 2.4.6    | ANALYSE DER ENDOTHELFUNKTIONSMESSUNGEN   | 22        |

---

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| 2.5      | BLUTUNTERSUCHUNG   | 24        |
| 2.5.1    | PROBENGEWINNUNG  | 24        |
| 2.5.2    | BESTIMMUNG DES LIPIDPROFILS UND DES CRP  | 24        |
| 2.5.3    | BESTIMMUNG DER LYKOPIN-PLASMAKONZENTRATION   | 24        |
| 2.6      | VERWENDETE MATERIALIEN UND GERÄTE  | 25        |
| 2.7      | DATENVERARBEITUNG  | 26        |
| 2.8      | STATISTISCHE AUSWERTUNG  | 26        |
| <b>3</b> | <b>ERGEBNISSE</b>  | <b>27</b> |
| 3.1      | CHARAKTERISIERUNG DER STUDIENPOPULATION  | 27        |
| 3.2      | LYCOPINKONZENTRATION IM TOMATENMARK  | 28        |
| 3.3      | LYCOPINKONZENTRATION IM PLASMA   | 28        |
| 3.4      | LIPIDE IM PLASMA   | 32        |
| 3.5      | MAXIMALE ENDOTHELABHÄNGIGE VASODILATATION (FMD) VOR UND NACH<br>TOMATENSUPPLEMENTIERUNG UND KONTROLLDIÄT   | 37        |
| 3.6      | MAXIMALE ENDOTHELUNABHÄNGIGE VASODILATATION (NMD) VOR UND NACH<br>TOMATENSUPPLEMENTIERUNG UND KONTROLLDIÄT | 42        |
| 3.7      | ZEITVERLAUF DER ENDOTHELABHÄNGIGEN VASODILATATION (FMD)  | 46        |
| 3.8      | ZEITVERLAUF DER ENDOTHELUNABHÄNGIGEN VASODILATATION (NMD)  | 48        |
| 3.9      | KORRELATIONEN UNTERSUCHTER PARAMETER   | 49        |
| 3.9.1    | GESAMT-LYCOPIN UND FMD   | 49        |
| 3.9.2    | GESAMT-LYCOPIN UND GESAMT-CHOLESTERIN  | 50        |
| 3.10     | RELIABILITÄT DER MESSMETHODE - EIN INTRA- UND INTER-RATER VERGLEICH  | 52        |
| <b>4</b> | <b>DISKUSSION</b>  | <b>53</b> |
| 4.1      | STUDIENKONZEPT   | 53        |
| 4.2      | TOMATENSUPPLEMENTIERUNG UND LYCOPINAUFNAHME  | 54        |
| 4.3      | WIRKUNG DER TOMATENSUPPLEMENTIERUNG AUF DEN LIPIDSTATUS  | 56        |
| 4.4      | WIRKUNG DER TOMATENSUPPLEMENTIERUNG AUF DIE ENDOTHELFUNKTION   | 58        |
| 4.5      | METHODE DER ENDOTHELFUNKTIONSMESSUNG   | 63        |

|          |                                    |           |
|----------|------------------------------------|-----------|
| <b>5</b> | <b>ZUSAMMENFASSUNG</b>             | <b>67</b> |
|          | <b>VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN</b> | <b>68</b> |
|          | <b>LITERATURVERZEICHNIS</b>        | <b>70</b> |
|          | <b>LEBENS LAUF</b>                 | <b>81</b> |
|          | <b>DANKSAGUNG</b>                  | <b>83</b> |
|          | <b>ERKLÄRUNG</b>                   | <b>84</b> |

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 PROBLEMSTELLUNG UND ZIELSETZUNG

Chronische Krankheiten wie Herz-Kreislauferkrankungen, Krebserkrankungen und Diabetes stellen in Europa und den anderen Industrienationen die Hauptursachen für Morbidität und Mortalität der Bevölkerung dar.<sup>1</sup> In Deutschland stirbt fast jeder zweite Mensch an einer Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems.<sup>2</sup> Auch in den Entwicklungs- und Schwellenländern tragen chronische Krankheiten erheblich zur Morbidität und Mortalität der Bevölkerung bei.<sup>3</sup>

Zusätzlich zu den traditionellen Risikofaktoren Hypertonie, Zigarettenrauchen, Diabetes und Dyslipidämie deuten epidemiologische Studien darauf hin, dass auch Ernährungsgewohnheiten eine wichtige Rolle in der Entstehung und Progression kardiovaskulärer Erkrankungen spielen. Es zeigte sich, dass eine obst- und gemüsereiche Ernährung mit einer Risikoreduktion für das Auftreten chronischer Krankheiten wie Herzkreislauferkrankungen und Krebserkrankungen assoziiert ist.<sup>4,5,6</sup> Die Lyon Heart Studie verglich die Effektivität einer mediterranen Ernährungsweise in der Sekundärprävention nach erstem Myokardinfarkt mit der normalerweise üblichen westlichen Ernährung und erhielt Hinweise auf eine deutliche Risikoreduktion bezüglich des Auftretens weiterer kardiovaskulärer Komplikationen.<sup>7</sup> Die mediterrane Ernährung ist gekennzeichnet durch einen hohen Verzehr von Obst, Gemüse und Getreideprodukten, die Verwendung von Olivenöl, einen mäßigen Fisch- und geringen Fleischverzehr und mäßigen Weinkonsum.<sup>7</sup> Im Verlauf wurden verschiedene Substanzen, Vitamine und sekundäre Pflanzenstoffe identifiziert, die Vermittler dieser protektiven Effekte sein könnten, so z.B. die Omega-3-Fettsäuren, die Vitamine C und E, die Polyphenole und die Carotinoide.<sup>8</sup>

Tomaten gehören in der mediterranen Ernährung zu den am häufigsten verzehrten Gemüsen. Sie sind besonders reich an Carotinoiden und insbesondere Lycopin, außerdem enthalten sie relevante Mengen an Vitamin C und E, Polyphenole, Folsäure und Kalium.<sup>9,10</sup> Ein hoher Verzehr von Tomaten und Tomatenprodukten konnte in epidemiologischen Studien assoziiert werden mit einem verminderten Risiko für das Auftreten von Krebserkrankungen - insbesondere der Prostata - und von kardiovaskulären Erkrankungen.<sup>5,11</sup>

Lycopin, ein azyklisches Carotinoid, verfügt auf Grund seiner Vielzahl an konjugierten Doppelbindungen über ein hohes antioxidatives Potential.<sup>12</sup> Zusätzlich werden für Lycopin anti-proliferative<sup>13</sup>, immunmodulatorische<sup>14</sup> und lipidsenkende<sup>15</sup> Wirkungen vermutet.

Oxidativer Stress gilt als wichtiger Faktor in der Entstehung von Herzkreislauf- und Krebserkrankungen<sup>16,17</sup> und es wird vermutet, dass die antioxidative Wirkung der in der Nahrung enthaltenen sekundären Pflanzenstoffe ein Aspekt sein könnte, über den diese Substanzen ihre Wirkung entfalten.

Im Prozess der Initiation und Progression der Atherosklerose führt die oxidative Modifikation des low density lipoprotein (LDL-Cholesterin) gemäß der „oxidativen Hypothese“ zu einer Akkumulation des Moleküls im subendothelialen Raum und zur Schädigung des Endothels im Sinne einer durch verminderte NO-Bioverfügbarkeit gekennzeichneten endothelialen Dysfunktion.<sup>16,18</sup> Diese verminderte NO-Bioverfügbarkeit kann mit Hilfe der scherkraftvermittelten endothelabhängigen Vasodilatation (FMD) messbar gemacht werden.<sup>19</sup> Für verschiedene antioxidativ oder anderweitig sich positiv auf das kardiovaskuläre System auswirkende Substanzen oder Maßnahmen konnte gezeigt werden, dass unter ihrem Einfluss die endothelabhängige Vasodilatation verbessert werden konnte, bzw. dass eine vorbestehende endotheliale Dysfunktion reversibel war.<sup>20,21,22</sup> Gelänge ein solcher Nachweis auch für Tomaten bzw. ihre Inhaltsstoffe könnte dies einen Beitrag zur Klärung der Frage leisten, über welche Mechanismen sich eine tomatenreiche Ernährung positiv auf das kardiovaskuläre System auswirken kann.

## 1.2 ENDOTHEL UND VASKULÄRE HOMÖOSTASE

Das Gefäßendothel, eine das Lumen der Gefäße auskleidende einschichtige Zelllage, erfüllt neben der Barrierefunktion zwischen Intra- und Extravasalraum eine Vielzahl zentraler regulatorischer Funktionen und ist ein Hauptfaktor in der Aufrechterhaltung der physiologischen vaskulären Homöostase.

Die Endothelzellen sind an der Regulation von Gefäßtonus, Koagulation und Fibrinolyse, Wachstums- und Remodellingprozessen, inflammatorischen Prozessen und Zelladhäsion beteiligt.<sup>23</sup> Unter physiologischen Bedingungen sichert das intakte Endothel die adäquate Organperfusion, wirkt anti-aggregatorisch, anti-koagulatorisch und fibrinolytisch.<sup>23</sup>

Die Regulation erfolgt über ein komplexes Gleichgewicht zwischen vasokonstriktiv und vasodilatativ wirkenden Mediatoren und Substanzen, von denen Stickstoffmonoxid (NO),

Endothelin, Prostazyklin, Angiotensin II und die reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) die wichtigsten sind.<sup>23,24</sup>

Stickstoffmonoxid (NO) wurde von Furchgott und Zawatzki<sup>25</sup> 1980 erstmalig als Endothelium-derived relaxing factor (EDRF) beschrieben und nachfolgend als Stickstoffmonoxid identifiziert.<sup>26</sup> NO ist ein gasförmiges Signalmolekül mit Aufgaben als Neurotransmitter im peripheren und zentralen Nervensystem, in der zellulären Immunabwehr und in der Regulation des vaskulären Gefäßtonus.<sup>27</sup> Für die Entdeckung von NO und seiner Wirkungen wurden Furchgott, Ignarro und Murad 1998 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet.

Im kardiovaskulären System wirkt NO als potenter Vasodilatator. Nach Freisetzung aus L-Arginin diffundiert NO aus den Endothelzellen in die umgebenden glatten Gefäßmuskelzellen und in das Gefäßlumen. In der glatten Gefäßmuskulatur aktiviert NO die Guanylatzyklase und führt zu einer cGMP-vermittelten Relaxation der Gefäßmuskulatur und somit Dilatation des Gefäßes.

Neben der Vasodilatation übt NO am Endothel zahlreiche weitere Wirkungen aus, die als protektiv in der Atheroskleroseentstehung gelten. NO inhibiert die Thrombozytenaggregation und -adhäsion<sup>28,29</sup>, wirkt anti-inflammatorisch, indem es NFκB und die Expression zellulärer Adhäsionsproteine wie ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) und VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) inhibiert und so der Adhäsion von Leukozyten an das Endothel und der Migration der Leukozyten durch die Gefäßwand entgegenwirkt.<sup>30</sup> Außerdem moduliert NO die Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen<sup>31</sup> sowie die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies.<sup>27</sup> Auf Grund dieser Vielzahl unterschiedlicher Wirkungen wird NO eine Schlüsselrolle in der Aufrechterhaltung der physiologischen Endothelfunktion und als anti-atherosklerotisch wirkendes Molekül zugeschrieben.<sup>32</sup>

In Endothelzellen erfolgt die Bildung von NO aus der Aminosäure L-Arginin vermittelt durch die endotheliale NO-Synthase (eNOS).<sup>33</sup> Die Aktivität des Enzyms wird lokal reguliert und kann durch Wirkung zahlreicher biochemischer und physikalischer Stimuli gesteigert werden. So bewirken Bradykinin und Acetylcholin eine Steigerung der NO-Freisetzung, der wichtigste physiologische Stimulus ist jedoch der durch den Fluss des Blutes am Endothel induzierte laminäre Scherstress.<sup>34,35</sup>



### 1.3 ENDOTHELIALE DYSFUNKTION UND ATHEROSKLEROSE

Unter bestimmten Bedingungen kann das Endothel geschädigt und das vaskuläre Gleichgewicht gestört werden. Dieser Zustand wird auch als endotheliale Dysfunktion bezeichnet und ist gekennzeichnet durch eine Veränderung des vaskulären Phänotyps; im geschädigten Zustand exprimiert das Endothel vermehrt Adhäsionsmoleküle, Zytokine und Wachstumsfaktoren, seine Permeabilität ist erhöht und die vaskuläre Homöostase wird verschoben zugunsten eines prokoagulatorischen Zustandes.<sup>32,36</sup> Diese unter physiologischen Bedingungen reversible Reaktion des Endothels z.B. in der Infektabwehr<sup>37</sup> kann, insbesondere unter bestimmten Umständen wie dem Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren, bestehen bleiben und zu einer dauerhaften Beeinträchtigung der vaskulären Endothelfunktion führen und gilt als Frühstadium der Atherosklerose.<sup>38</sup>

Ist die endotheliale Beeinträchtigung anhaltend, können Monozyten und Leukozyten an den Endothelzellen adhären und durch die Zellzwischenräume in den subendothelialen Raum migrieren. Durch Sekretion von Zytokinen, Chemokinen, Proteasen und reaktiven Sauerstoffspezies durch diese Zellen wird der inflammatorische Prozess aufrechterhalten und weiter verstärkt und die atherosklerotische Plaqueentstehung in Gang gesetzt.<sup>32,38,39</sup>

Entsprechend der grundlegenden Bedeutung, die die endotheliale Dysfunktion in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen besitzt, konnte für die Hauptrisikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen gezeigt werden, dass sie mit einer endothelialen Dysfunktion einhergehen. So wird die endothelabhängige Gefäßfunktion durch Zigarettenrauchen beeinträchtigt<sup>40,41</sup>, ebenso durch essentielle Hypertension<sup>42</sup>, Dyslipidämie<sup>43,44</sup> und Diabetes mellitus.<sup>45</sup>

Diesen Risikofaktoren ist gemeinsam, dass sie mit einer chronisch erhöhten Produktion reaktiver Sauerstoffspezies und insbesondere freier Radikale einhergehen.<sup>46,47</sup> Es wird vermutet, dass oxidativer Stress einer der Hauptmechanismen in der Pathophysiologie der endothelialen Dysfunktion und Atheroskleroseentstehung sein könnte.<sup>47,48,49</sup>

Als reaktive Sauerstoffspezies werden schädliche Sauerstoffverbindungen bezeichnet. Es handelt sich oft um freie Radikale mit einem oder mehreren ungepaarten Elektronen, die hochreaktiv sind und die aggressiv mit anderen Molekülstrukturen reagieren können.

Eine übermäßige Produktion reaktiver Sauerstoffspezies kann die lokale Verfügbarkeit von NO reduzieren und so zu endothelialer Dysfunktion führen. Insbesondere das Superoxidanion ( $O_2^{\bullet}$ ) reagiert mit einer äußerst hohen Reaktionsgeschwindigkeit mit NO zu Peroxynitrit ( $ONOO^{\bullet}$ ), das

ebenfalls eine hoch reaktive oxidative Verbindung darstellt.<sup>50</sup> Zum anderen ist Superoxidanion in der Lage, die Expression und Aktivität der eNOS zu vermindern.<sup>51</sup>

An den Endothelzellen wurden insbesondere drei weitere Enzymsysteme identifiziert, die als Quellen einer erhöhten Produktion reaktiver Sauerstoffspezies gelten: die NADH/NADPH-Oxidase, die endotheliale NO-Synthase (eNOS) im „uncoupled state“, das heißt in Abwesenheit von L-Arginin oder Tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>) und die Xanthinoxidase.<sup>24</sup> Für diese Enzyme konnten in geschädigten Gefäßen und bei Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren erhöhte Aktivitäten nachgewiesen werden.<sup>46,52</sup>

Zusätzlich zur Verminderung der NO-Bioverfügbarkeit entwickeln reaktive Sauerstoffspezies ihre schädlichen Wirkungen über direkt toxische Beeinträchtigungen wie Lipidperoxidation<sup>53</sup> und DNS-Strangbrüche sowie über Veränderungen der zellulären Genexpression, u.a. durch Modifikation des wichtigen pro-inflammatorischen Transkriptionsfaktors NFκB.<sup>54</sup>

Entsprechend der „oxidativen Theorie“ gilt die Retention und oxidative Modifikation des LDL-Cholesterins in der Gefäßwand als wichtiger Schritt in der Atheroskleroseentstehung.<sup>16,55</sup> Das oxidierte LDL-Cholesterin fördert die Monozytenadhäsion und -migration in den subendothelialen Raum.<sup>56</sup> Die Monozyten akkumulieren im subendothelialen Raum und differenzieren sich zu Makrophagen. Die Aufnahme des oxidierten LDL-Cholesterins in Makrophagen über den Scavenger Rezeptor - der im Gegensatz zum regulären LDL-Rezeptor auf Makrophagen keinem negativen Feedbackmechanismus unterliegt - führt zur massiv gesteigerten Aufnahme des LDL-Cholesterins in die Makrophagen und in Folge zur Bildung von Schaumzellen: ein grundlegender Schritt in der atherosklerotischen Plaquentstehung.<sup>16,57</sup> Zusätzlich zur Förderung der Schaumzellbildung wirkt das oxidativ modifizierte LDL-Cholesterin direkt zytotoxisch auf die Gefäßzellen<sup>58</sup> und bewirkt eine endotheliale Dysfunktion, indem es seinerseits die Verfügbarkeit von NO reduziert.<sup>18</sup>

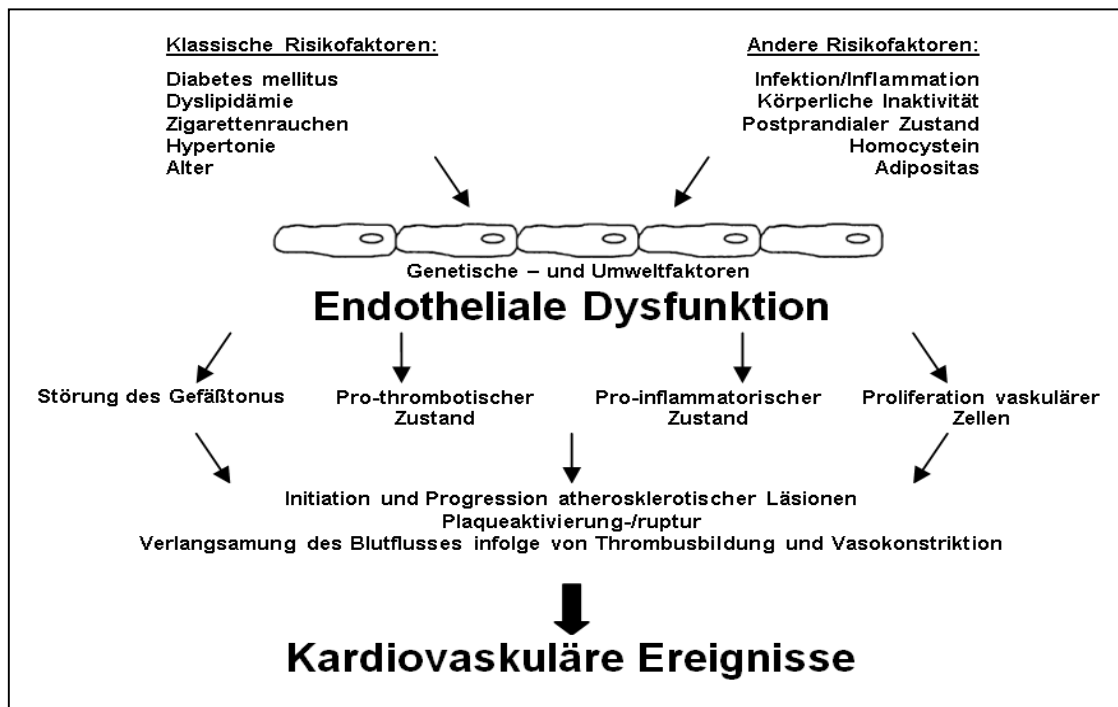


Abbildung 1.1: Die Rolle der endothelialen Dysfunktion in der Pathogenese kardiovaskulärer Ereignisse. Die kardiovaskulären Risikofaktoren schädigen das Endothel, beeinträchtigen die vaskuläre Homöostase und tragen bei zur Initiierung, Progression und klinischen Manifestation der Atherosklerose. Modifiziert nach<sup>59</sup>.

## 1.4 RISIKOFAKTOR ZIGARETTENRAUCHEN

Zigarettenrauchen ist die wichtigste vermeidbare Ursache für Mortalität und Morbidität in den Industrienationen. Jeder zweite Raucher stirbt vorzeitig an einer durch Rauchen verursachten Erkrankung.<sup>60</sup> Weltweit stirbt heute bereits jeder achte Mensch an den Folgen des Rauchens und auf Grund des steigenden Zigarettenkonsums in den Entwicklungsländern und der schädigenden Langzeitwirkung ist die Tendenz weiter steigend.<sup>61</sup>

Neben seiner Rolle in der Entstehung zahlreicher pulmonaler sowie neoplastischer Erkrankungen gilt Rauchen als einer der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung und Progression kardiovaskulärer Krankheiten. Durch Rauchen werden alle Stadien des atherosklerotischen Krankheitsprozesses negativ beeinflusst<sup>62</sup>: Rauchen verursacht in vitro und in vivo eine endotheliale Dysfunktion<sup>41,63,64</sup>, beeinflusst den Lipidstatus negativ und fördert die Oxidation von LDL-Cholesterin<sup>65</sup>, wirkt pro-inflammatorisch und pro-thrombotisch. Die Exposition gegenüber Zigarettenrauch fördert in vitro die Adhäsion von Monozyten an Endothelzellen<sup>66</sup> und deren Migration in den subendothelialen Raum.<sup>67</sup>

Zigarettenrauch enthält beträchtliche Mengen reaktiver Sauerstoffspezies<sup>68</sup> und Studien deuten darauf hin, dass diese in der Lage sind, im Organismus auch die zelluläre endogene Produktion

reaktiver Sauerstoffspezies zu erhöhen. So führte in experimentellen Studien *in vitro* und im Tiermodell die Exposition gegenüber Zigarettenrauch in Endothelzellen und glatten Gefäßmuskulzellen zu einer erhöhten Aktivität der NADPH-Oxidase und konsekutiv erhöhten Produktion von Superoxidanion ( $O_2^{\bullet}$ )<sup>69,70</sup> sowie zu einer erhöhten Expression proinflammatorischer Zytokine und NFκB-Aktivität.<sup>70</sup>

Zigarettenrauch bewirkt an Endothelzellen außerdem eine verminderte NO-Bioverfügbarkeit sowohl durch eine verminderte Synthese<sup>69</sup> als auch durch einen beschleunigten Abbau durch oben beschriebene Reaktion mit Superoxidanionen.<sup>71</sup>

Die durch Rauchen verursachte endotheliale Dysfunktion äußert sich *in vivo* durch eine chronische, das heißt auch nach mehrstündiger Rauchkarenz nachweisbare Reduktion der endothelabhängigen Vasodilatation (FMD)<sup>20</sup>, die durch akutes Rauchen weiter herabsinkt.<sup>63,72</sup> Auch chronisches Passivrauchen sowie die akute passive Exposition gegenüber Zigarettenrauch ist mit einer Beeinträchtigung der FMD assoziiert.<sup>64,73</sup>

Die durch Rauchen verursachte chronische bzw. akute endotheliale Dysfunktion ist durch Beendigung der aktiven bzw. passiven Zigarettenrauchexposition ganz oder teilweise reversibel.<sup>41,74</sup> Außerdem werden positive Einflüsse auf die Endothelfunktion von Rauchern durch Gabe u.a. von Vitamin C<sup>21,75</sup>, Vitamin E<sup>20</sup> und Polyphenolen<sup>76</sup> diskutiert.

## **1.5 LYCOPIN UND SEINE MÖGLICHE ROLLE IN DER PRÄVENTION KARDIOVASKULÄRER ERKRANKUNGEN**

### **1.5.1 EPIDEMIOLOGISCHE STUDIEN**

Zahlreiche Beobachtungsstudien deuten auf eine inverse Beziehung zwischen hohen Carotinoid- bzw. Lycopinspiegeln und dem Auftreten bzw. der Progression kardiovaskulärer Erkrankungen, so dass präventive Effekte für Carotinoide und insbesondere Lycopin vermutet werden.<sup>77,78,79,80,81</sup>

Der Lycopinspiegel zeigte sich wiederholt invers assoziiert mit Surrogatmarkern der Atherogenese: Sowohl die prospektiv angelegte Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Studie als auch die ACADIM Studie berichteten über eine Assoziation zwischen einer niedrigen Lycopinserumkonzentration und einer erhöhten Intima-Media-Dicke.<sup>82,83</sup> Auch die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Pulswelle von der Art. brachialis bis zur Art. tibialis (baPWV) - als Maß für die arterielle Gefäßsteifigkeit - war in einer von Kim et al. 2010 veröffentlichten Studie invers mit der Lycopinkonzentration im Serum assoziiert.<sup>81</sup>

Ebenso wurde eine Assoziation beschrieben zwischen dem Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse und erniedrigten Lycopin- bzw. Carotinoidspiegeln. Street et al. fanden in einer Fall-Kontroll-Studie in der Gruppe der Raucher Hinweise für eine Assoziation einer erniedrigten Lycopin-Serumkonzentration und dem erhöhten Risiko für das Auftreten eines akuten Myokardinfarktes.<sup>78</sup> Auch die multinationale EURAMIC Studie ergab ähnliche Ergebnisse: Hier fanden Kohlmeier et al. bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt eine niedrigere Lycopinkonzentration im Fettgewebe als in der Vergleichsgruppe.<sup>77</sup>

### 1.5.2 LYCOPIN UND DIE STOFFGRUPPE DER CAROTINOIDE

Lycopin gehört zu den Carotinoiden, einer in der Natur weit verbreiteten Farbstoffklasse, die ausschließlich von Pflanzen, Bakterien, Pilzen und Algen synthetisiert werden kann, nicht aber vom menschlichen und tierischen Organismus. Carotinoide sind für die intensive Rot- und Gelbfärbung vieler Obst- und Gemüsesorten verantwortlich.<sup>84</sup>

Carotinoide sind Tetraterpene, die aus acht Isopreneinheiten aufgebaut sind. Sie werden in zwei Hauptgruppen eingeteilt. Carotine bestehen ausschließlich aus Kohlenstoff und Wasserstoff. Zu dieser Gruppe zählen das  $\alpha$ -Carotin,  $\beta$ -Carotin und Lycopin. Xanthophylle enthalten zusätzlich ein oder mehrere Sauerstoffatome. Vertreter dieser Gruppe sind das Lutein und Zeaxanthin.

In Pflanzen sind Carotinoide Teil des Photosyntheseapparates und schützen Chlorophyllmoleküle vor photooxidativer Schädigung.<sup>32</sup> Außerdem können einige Carotinoide im menschlichen Organismus zu Vitamin A umgewandelt werden. Dies trifft allerdings nicht für Lycopin zu.

Während die anderen Nahrungscarotinoide in einer Vielzahl von Obst- und Gemüsesorten wie zum Beispiel Mohrrüben, Mango und Spinat enthalten sind, nimmt der Mensch bei der westlichen Ernährungsweise den weit überwiegenden Teil des Lycopins durch den Verzehr von Tomaten und Tomatenprodukten zu sich.<sup>84</sup> In Tomaten und Tomatenprodukten ist Lycopin mit 89 - 99 % des Gesamt-Carotinoidgehaltes das mengenmäßig bedeutendste Carotinoid.<sup>85</sup>

Lycopin ist eine symmetrische, offenkettige, ungesättigte Kohlenwasserstoffverbindung mit der Summenformel  $C_{40}H_{56}$ . Das Molekül verfügt über 13 Doppelbindungen, von denen 11 konjugiert vorliegen. Auf Grund der Doppelbindungen ist für das Molekül die Cis-trans- bzw. (Z)-(E)-Isomerie zu beachten. Zusätzlich zur chemisch stabileren all-trans-Konfiguration (nachfolgend als (all-E)-Konfiguration bezeichnet) kann das Lycopinmolekül in einer Vielzahl von mono- oder poly-cis-Konfigurationen (nachfolgend als (Z)-Konfiguration bezeichnet) auftreten. In

Pflanzen liegt Lycopin hauptsächlich in (all-E)-Konfiguration vor, im menschlichen Serum überwiegen jedoch die (Z)-Isomere mit mehr als 50 % und in menschlichen Geweben sogar mit über 75 %.<sup>86</sup> Die Bildungswege und die Bedeutung der (Z)-Isomere im Organismus sind bis heute nicht ausreichend verstanden.

### 1.5.3 LYCOPINVORKOMMEN, -AUFNAHME UND -VERTEILUNG BEIM MENSCHEN

Bei der westlichen Ernährungsweise stammen 85 % des vom Menschen aufgenommenen Lycopins aus Tomaten und Tomatenprodukten.<sup>84</sup> Doch auch Wassermelonen, Guaven, Pink Grapefruit und Rote Pomelos, Papayas, Aprikosen, Hagebutten, Sanddorn und Maracujas enthalten Lycopin in relevanten Mengen.<sup>85,87</sup>

Rohe Tomaten und Tomatenprodukte wie Tomatensaft, Tomatenketchup, Dosentomaten, passierte Tomaten und Tomatensaucen enthalten Lycopin in deutlich unterschiedlichen Konzentrationen. In einer Untersuchung von Fröhlich<sup>85</sup> hatten unverarbeitete Tomaten mit  $9,4 \pm 2,9$  mg/100 g den niedrigsten Gesamt-Lycopingehalt bezogen auf 100 g Frischmasse und Tomatensäfte mit  $19,8 \pm 2,2$  mg/100 g den höchsten Gesamt-Lycopingehalt.

Die Resorption des Lycopins erfolgt analog zu der der Nahrungsfette und fettlöslichen Vitamine. Nach der Freisetzung aus der Lebensmittelmatrix erfolgt die Aufnahme in Mizellen im Dünndarmlumen. In der Darmmukosa folgt die Bildung von Chylomikronen und über den ductus thoracicus der Transport in die Blutbahn.

Für die Lycopinabsorption im Dünndarm ist die gleichzeitige Zufuhr von Nahrungsfetten von großer Bedeutung. Auch vorheriges Erhitzen und die Prozessierung der zugeführten Tomaten(produkte) scheint die Bioverfügbarkeit des zugeführten Lycopins zu erhöhen.<sup>88</sup>

Nach Metabolisierung in der Leber erfolgt der Transport von Lycopin und der anderen Carotinoide im Blut in Lipoproteinen. Lycopin und  $\beta$ -Carotin werden auf Grund ihrer Lipophilie vor allem im LDL-Cholesterin transportiert. Paetau et al. fanden 1998 76 % des Plasma-Lycopins in LDL-Partikeln, 17 % in HDL-Partikeln und 7 % in VLDL-Partikeln.<sup>89</sup>

Im Organismus akkumuliert Lycopin in verschiedenen Organen. Die höchsten Konzentrationen werden in den Nebennieren, den Hoden, der Leber und der Prostata gemessen.<sup>90</sup>

Die in verschiedenen Studien ermittelten Werte für die Lycopin-Plasmahalbwertszeiten unterscheiden sich und liegen zwischen 2 und 33 Tagen.<sup>88,91,92</sup> Eine Auswaschphase von zwei

Wochen, wie in dieser Studie verwendet, wird aber übereinstimmend als ausreichend angesehen, um die Plasma-Lycopinspiegel signifikant zu senken.

#### 1.5.4 WIRKMECHANISMEN VON LYCOPIN

Auf Grund seiner Vielzahl an konjugierten Doppelbindungen verfügt Lycopin über ein hohes antioxidatives Potential: Die Rate, mit der Lycopin in vitro Singulett-Sauerstoff abfängt, ist etwa doppelt so hoch wie die vom  $\beta$ -Carotin und hundertfach höher als die vom  $\alpha$ -Tocopherol.<sup>12</sup> Auch in seiner Fähigkeit, das ABTS<sup>•+</sup> Radikal - einen speziellen Redoxindikator - abzufangen, zeigt sich Lycopin als ausgesprochen potent und den anderen Carotinoiden überlegen.<sup>93</sup>

Auf Grund dieser putativen antioxidativen Wirkungen wird vermutet, dass Lycopin seine präventiven Wirkungen im Organismus unter anderem durch den Schutz von Makromolekülen wie der DNS, Lipiden und Proteinen vor oxidativer Schädigung ausüben könnte. Auch einer endothelialen Dysfunktion, für die, wie unter 1.3 erläutert, oxidativer Stress als entscheidender pathogenetischer Faktor gilt, könnte Lycopin auf diesem Wege entgegenwirken.

Da Lycopin zu einem ganz überwiegenden Teil in LDL-Lipoproteinen transportiert wird, könnte es sich in einer idealen Position befinden, diese vor oxidativer Modifikation zu schützen. In einer Studie von Hadley et al. resultierte die tägliche Zufuhr von 20 - 40 mg Lycopin über 15 Tage in einer signifikanten Reduktion der Oxidationsrate des LDL-Cholesterins.<sup>94</sup> Auch eine Senkung von Markern der Lipidperoxidation durch Lycopinzufuhr konnte in vitro<sup>95</sup> und in vivo<sup>96</sup> gezeigt werden.

Suganuma et Inakuma untersuchten die Auswirkungen einer Tomatensupplementierung auf Lipidperoxidation und endotheliale Gefäßfunktion an Mäusen, die durch eine atherogene Ernährung hypercholesterinäm gemacht wurden. Hier reduzierte der Zusatz von Tomatenpulver zu der Nahrung den durch die Nahrung bewirkten Anstieg der Lipidoxidation und verhinderte das Auftreten einer endothelialen Dysfunktion.<sup>97</sup>

Andererseits fanden Carrol et al.<sup>98</sup> nach einer Zufuhr von 13 mg Lycopin/Tag über einen Zeitraum von 12 Wochen keine verminderte Oxidationsrate des LDL-Cholesterins. Auch eine Studie an 15 Patienten nach Nierentransplantation konnte keinen positiven Einfluss des zugeführten Lycopins auf Oxidationsrate des LDL-Cholesterins und Marker der Lipidperoxidation finden.<sup>99</sup>

Auch mögliche günstige Wirkungen der Carotinoide auf Inflammation und Immunfunktion könnten positive Effekte auf die vaskuläre Endothelfunktion und den Prozess der

Atheroskleroseentstehung vermitteln. In Monozyten inhibiert Lycopin die IL-1 $\beta$  induzierte Expression von VCAM-1 und ICAM-1 und inhibiert so die Adhäsion der Monozyten an Endothelzellen.<sup>14</sup> In einer humanen Querschnittsstudie zeigten sich die Lycopinspiegel negativ korreliert mit sICAM (soluble intercellular adhesion molecule) – einem Markermolekül der vaskulären Endothelfunktion – und die  $\beta$ -Carotinspiegel negativ korreliert mit Leukozytenzahl und CrP.<sup>100</sup>

Als ein anderer möglicher Mechanismus, über den Tomatenprodukte protektive Wirkungen entfalten könnten, werden positive Auswirkungen auf den Lipidstatus im Sinne einer cholesterinsenkenden Wirkung von Lycopin bzw. der anderen Carotinoide diskutiert. Während einige Studien positive Effekte zeigen konnten<sup>15,101,102</sup>, war dies in anderen Studien nicht der Fall.<sup>103,104</sup>

Zusätzlich zu möglichen antioxidativen und cholesterinsenkenden Effekten konnten für die Carotinoide und Lycopin anti-neoplastische und anti-proliferative Wirkungen auf eine Reihe unterschiedlicher neoplastischer und nicht-neoplastischer Zelllinien gezeigt werden<sup>13,105,106</sup>, die wahrscheinlich unter anderem durch eine Induktion der Zell-Apoptose, Inhibierung der Zell-Zyklus-Progression<sup>107</sup> sowie Erhöhung der Zell-Zellkommunikation<sup>108</sup> bedingt sind. Auch in humanen Interventionsstudien zeigten sich günstige anti-proliferative Effekte von Lycopin: Bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie konnte die Gabe von 15 mg Lycopin pro Tag über eine Dauer von sechs Monaten die weitere Progression der Erkrankung verhindern.<sup>109</sup>

Im kardiovaskulären System könnten insbesondere die von Carpenter et al.<sup>106</sup> für eine Reihe von Carotinoiden und insbesondere Lycopin gezeigten inhibitorischen Effekte auf die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen eine Rolle spielen. Der genaue Mechanismus ist unklar, doch deuten die Ergebnisse einer neueren Studie darauf hin, dass Lycopin Platelet-derived growth factor (PDGF) binden und so dessen wachstumsfördernde Wirkung auf die glatten Gefäßmuskelzellen inhibieren kann.<sup>110</sup>

## **1.6 NICHT-INVASIVE ULTRASONOGRAPHISCHE ENDOTHEL-FUNKTIONSMESSUNG**

Die Messung der scherkraftvermittelten endothelabhängigen Vasodilatation (flow-mediated dilation, FMD) der Art. brachialis per Ultraschall bietet eine Möglichkeit der nicht-invasiven Messung der Endothelfunktion, welche als wichtiger Parameter der vaskulären Homöostase gilt. Die Methode wurde erstmals von Celermajer et al.<sup>19</sup> 1992 beschrieben und gilt als Maß der lokalen NO-Bioverfügbarkeit.<sup>111</sup> Die FMD-Messung ermöglicht es, ein dysfunktionales Endothel



zu detektieren, lange bevor strukturelle atherosklerotische Veränderungen nachweisbar werden. Es konnte gezeigt werden, dass die peripher in der Art. brachialis gemessene Endothelfunktion eng mit der invasiv an den Koronararterien gemessenen Endothelfunktion korreliert<sup>112</sup> und dass Patienten mit einer Koronaren Herzerkrankung eine schlechtere peripher gemessene Endothelfunktion haben als ihre Vergleichsgruppe.<sup>113</sup>

Auch für die bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Zigarettenrauchen<sup>41</sup>, Hypertonie<sup>42</sup>, Diabetes<sup>45</sup> und Dyslipidämie<sup>43,44</sup> konnte eine beeinträchtigte FMD nachgewiesen werden und für diese Beeinträchtigung konnte in zahlreichen humanen Interventionsstudien gezeigt werden, dass sie, unter dem Einfluss protektiv wirkender Substanzen, ganz oder teilweise reversibel sein kann.<sup>20,21,22,114</sup>

### **1.6.1 FLOW-MEDIATED DILATION (FMD)**

Die FMD spiegelt die endothelabhängige Vasodilatation wider. Sie wird gemessen als scherkraftvermittelte prozentuale Zunahme des Gefäßdurchmessers der Art. brachialis. Durch Stauung am Unterarm wird im distalen Flussbett eine Hypoxie induziert. Vermittelt durch die Freisetzung lokaler Metabolite kommt es nach Entstauung zu einem verstärkten Einfluss in die postischämisch dilatierten Unterarmgefäße.<sup>115</sup> Der induzierte schnelle Blutfluss in der zuführenden Art. brachialis (reaktive Hyperämie) resultiert in einer Zunahme der auf die Gefäßwand wirkenden Scherkräfte und konsekutiven NO-vermittelten Dilatation des Gefäßes.<sup>116</sup>

Unter physiologischen Bedingungen spielt das Endothel über diesen Mechanismus eine zentrale Rolle in der Regulation der Gewebepfusion: Steigt in einem Gewebe der metabolische Bedarf z.B. während körperlicher Betätigung, sinkt in diesem Gefäßbett der Widerstand durch die Freisetzung lokaler Metabolite. Die Flussgeschwindigkeit in der zuführenden Arterie steigt und damit auch die auf das Endothel wirkende Scherkraft. Das Endothel reagiert mit der Produktion von NO, das relaxierend auf die glatte Gefäßmuskulatur wirkt und so zu einer Zunahme des Gefäßdurchmessers führt. Durch Zunahme des Gefäßdurchmessers der zuführenden Arterie wird eine adäquate, den metabolischen Bedürfnissen peripherer Gewebe entsprechende Perfusion gewährleistet.<sup>116</sup>

Um sicher zu stellen, dass die Dilatation des Gefäßes tatsächlich NO-vermittelt geschieht, ist die Wahl des die reaktive Hyperämie induzierenden Stimulus und der Messbedingungen von großer Bedeutung. Grundlegend für die NO-Abhängigkeit der Reaktion sind u.a.:

- **Die Dauer des Stimulus**

Eine Stauungsdauer von länger als 5 Minuten provoziert eine nicht-NO-abhängige Reaktion.<sup>117,118</sup>

- **Platzierung der Staumanschette distal zum Ort der FMD-Messung**

Die Reaktion auf eine Platzierung proximal ist nur teilweise NO-abhängig.<sup>111,118</sup>

- **Messung der FMD der Art. brachialis**

Die NO-Abhängigkeit der FMD-Messung der Art. femoralis konnte nicht eindeutig bestätigt werden.<sup>118</sup>

### 1.6.2 NITRO-MEDIATED DILATION (NMD)

Die Messung der nitro-vermittelten Vasodilatation (nitro-mediated dilation, NMD) dient der Überprüfung der Funktion der glatten Gefäßmuskelzellen und der maximal möglichen Gefäßdilatation. Durch Applikation eines externen NO-Donors (Nitroglycerin) und Messung der konsekutiven Vasodilatation wird die endothelunabhängige Funktion des Gefäßes erfasst.<sup>115</sup>

## 1.7 FRAGESTELLUNG DER ARBEIT

Es gibt epidemiologische, klinische und experimentelle Hinweise, dass sich Tomaten bzw. ihre Inhaltsstoffe und unter diesen insbesondere Lycopin positiv auf die vaskuläre Endothelfunktion auswirken könnten.<sup>6,97,100</sup> Eine bereits in der Arbeitsgruppe durchgeführte Untersuchung der Wirkungen einer 1-wöchigen Tomatensupplementierung auf die Gefäßfunktion postmenopausaler Frauen konnte keinen Effekt nachweisen.<sup>119</sup> Ursächlich für ein Ausbleiben des Nachweises günstiger Wirkungen könnte eine zu kurze Interventionsdauer und/oder die Untersuchung einer zu „gesunden“ Probandengruppe sein. Möglicherweise ist ein Nachweis durch 2-wöchige Interventionsdauer und die Untersuchung einer Probandengruppe, die durch Zigarettenrauchen vermehrt oxidativem Stress ausgesetzt ist, möglich. Folgende Hypothesen sollen geprüft werden:

Hypothese 1: Die 2-wöchige Supplementierung mit täglich 70 g Tomatenmark hat in einer Studienpopulation bestehend aus rauchenden jungen Männern eine Verbesserung der vaskulären Endothelfunktion zur Folge, gemessen als signifikant höhere FMD nach der Tomatensupplementierung im Vergleich zur Kontrolldiät.

Hypothese 2: Rauchen führt akut zu einer Verschlechterung der vaskulären Endothelfunktion, gemessen als signifikant niedrigere FMD nach akutem Zigarettenrauchen im Vergleich zu der

zuvor nach Rauchkarenz erfolgten – die chronischen Auswirkungen des Rauchens erfassenden - Messung. Der Unterschied in Bezug auf den FMD-Wert zwischen der Messung nach Rauchkarenz (chronische Auswirkungen des Rauchens) und der Messung nach akuter Zigarettenrauchexposition (akute Auswirkungen des Rauchens) ist am Messtag nach Tomatensupplementierung signifikant geringer als am Messtag nach Kontrolldiät, im Sinne einer geringeren Beeinträchtigung der Endothelfunktion durch akutes Rauchen nach Tomatensupplementierung.

Zusätzlich sollen die Blutlipide auf Unterschiede im Studienverlauf untersucht werden. Es gibt Hinweise auf günstige Wirkungen von Tomateninhaltsstoffen bzw. Lycopin auf den Lipidstatus.<sup>15,102</sup>

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 STUDIENPOPULATION

Die Probanden wurden durch Aushänge rekrutiert. Gesucht wurden gesunde Männer zwischen 20 und 35 Jahren, die seit mindestens 5 Jahren und zum Studienzeitpunkt mindestens 10 Zigaretten pro Tag rauchten. Bei einer Voruntersuchung wurden eine Anamnese sowie eine Basisuntersuchung durchgeführt. Es wurden Blutdruck, Puls, Größe und Gewicht bestimmt sowie Blut abgenommen.

#### Einschlusskriterien:

- männlich
- Alter zwischen 20 und 35 Jahren
- Zigarettenraucher seit mindestens 5 Jahren
- mindestens 10 Zigaretten/Tag
- BMI < 27 kg/m<sup>2</sup>
- Gesamt-Cholesterin < 240 mg/dl
- LDL-Cholesterin < 160 mg/dl
- HDL-Cholesterin > 35 mg/dl
- Schriftliche Einwilligungserklärung nach Aufklärung

#### Ausschlusskriterien:

- Medikamenteneinnahme
- Einnahme von Vitaminpräparaten
- Alkoholabusus
- Drogenabusus
- Arterieller Hypertonus
- Diabetes mellitus
- schwerwiegende Vorerkrankungen
- besondere Essgewohnheiten
- sonstige größere Abweichungen im Blutbild

## 2.2 STUDIENDESIGN

Für die Studie wurde ein Cross-over Design gewählt. Nach einer Blutentnahme und 2-wöchigen run-in Phase (Auswaschphase), in der bereits - wie auch über den gesamten Studienverlauf abgesehen vom gestellten Tomatenmark - jegliche Zufuhr von Tomaten und Lebensmitteln, die Lycopin in signifikanter Menge enthalten, ausgeschlossen war, wurden die Probanden entsprechend eines zuvor festgelegten Randschlüssels einem der beiden Studienarme zugeteilt. Die Probanden der Gruppe 1 (AB) nahmen zuerst über 2 Wochen täglich zur gleichen Zeit (7:30 – 9:00 Uhr morgens) 70 g Tomatenmark (A) (wegen der Fettlöslichkeit zusammen mit einem weißen Brötchen und 10 g Butter) zu sich. Die Probanden der Gruppe 2 (BA) erhielten zuerst über 2 Wochen täglich ein Brötchen und 10 g Butter ohne Tomatenmark (B). Nach weiteren 2 Wochen Lycopinkarenz (Auswaschphase) erfolgte ein Cross-over, d.h. die Probanden der Gruppe 1, die vorher Tomatenmark erhalten hatten, nahmen jetzt 2 Wochen lang täglich das Brötchen und 10 g Butter ohne Tomatenmark zu sich, und die Probanden der Gruppe 2, die vorher nur das Brötchen und die 10 g Butter erhalten hatten, nahmen nun täglich zu dem Brötchen 70 g Tomatenmark zu sich. Die Probanden wurden darauf hingewiesen, sich während des gesamten Studienverlaufs möglichst lycopinarm zu ernähren. Dazu wurde ihnen ein Merkblatt mit zu meidenden, lycopinhaltigen Nahrungsmitteln übergeben. Zur Kontrolle der Compliance führten die Probanden ein Ernährungsprotokoll.

Insgesamt wurde eine Messreihe bestehend aus fünf Blutentnahmen und sechs Endothelfunktionsmessungen durchgeführt. Nach einer 2-wöchigen Auswaschphase erfolgte jeweils eine Endothelfunktionsmessung vor der jeweiligen Behandlungsphase (prä Tomatensupplementierung bzw. prä Kontrolldiät). Am Messtag nach der jeweiligen Behandlungsphase (post Tomatensupplementierung bzw. post Kontrolldiät) wurden je zwei Endothelfunktionsmessungen durchgeführt. Die Messungen vor den jeweiligen Behandlungsphasen (prä) sowie die erste der beiden Endothelfunktionsmessungen nach den Behandlungsphasen (post) erfolgten zwischen 8:00 und 10:00 Uhr morgens nach mindestens 10-stündigem Fasten und Rauchkarenz. An den beiden Studienterminen nach der Behandlungsphase erfolgte nach der ersten Endothelfunktionsmessung eine zweite Messung, um auch Effekte akuten Rauchens zu erfassen. Dazu rauchten die Probanden eine Stunde nach der ersten Endothelfunktionsmessung eine Zigarette (7 mg Teer, 0,6 mg Nikotin) und 20 Minuten danach erfolgte eine zweite Endothelfunktionsmessung. Die Blutentnahmen erfolgten am Tag des Studienbeginns und des Beginns der ersten Auswaschphase sowie an den vier Messtagen der Endothelfunktionsmessungen im Anschluss an die (erste) Endothelfunktionsmessung.

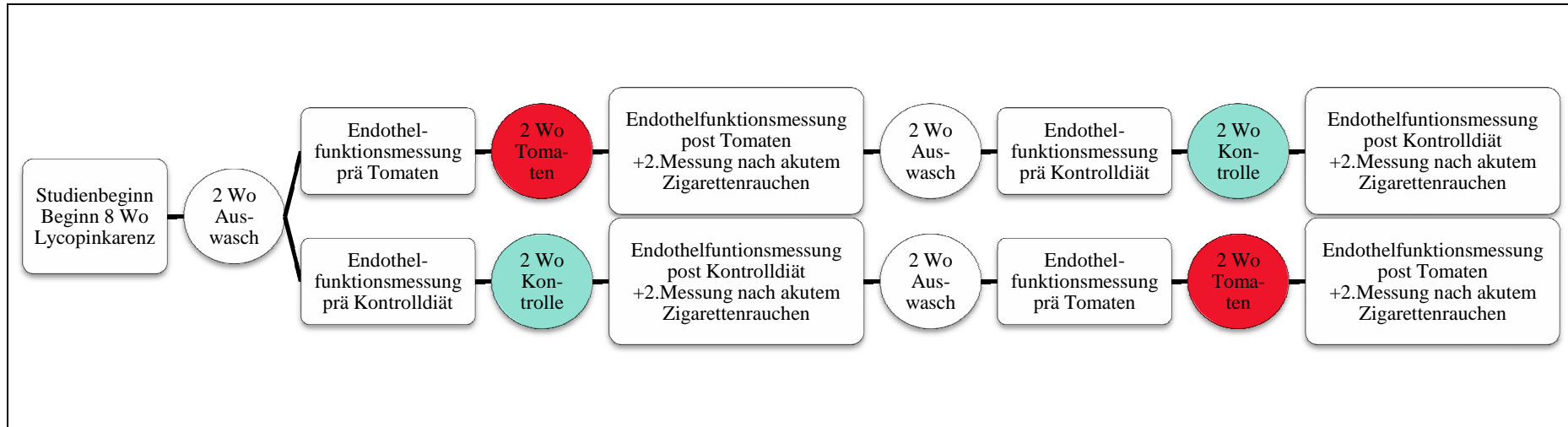


Abbildung 2.1: Übersicht über das Studiendesign. Nach der 2-wöchigen ersten Auswaschphase (run-in) erfolgte die Zuteilung der Probanden zu den Studienarmen AB (oben) oder BA (unten). A = Tomatensupplementierung, B = Kontrolldiät, Wo = Wochen, Auswasch = Auswaschphase, Kontrolle = Kontrolldiät (tgl. 1 Brötchen mit 10 g Butter), Tomaten = Tomatensupplementierung (tgl. 1 Brötchen mit 10 g Butter und 70 g Tomatenmark).

## 2.3 TOMATENSUPPLEMENTIERUNG DURCH TOMATENMARK

Die Probanden erhielten doppelt konzentriertes italienisches Tomatenmark der Marke „Natura Verde“. Es wurde ausschließlich Tomatenmark einer Produktionscharge verwendet um möglichst gleichbleibende Lycopingehalte im verabreichten Tomatenmark zu gewährleisten.

Die Analyse der Lycopinkonzentration des verwendeten Tomatenmarks erfolgte im Institut für Ernährungswissenschaften der Friedrich-Schiller-Universität, Jena, per high performance liquid chromatography (HPLC) in Anlehnung an eine von Böhm<sup>120</sup> und Fröhlich<sup>85</sup> publizierte Methode. Dazu wurden die Carotinoide mit einem organischen Lösungsmittel aus dem Tomatenmark extrahiert, die einzelnen Verbindungen mittels HPLC getrennt und anschließend mit Dioden-Array-Detektor detektiert. Die gesamte Analyse erfolgte schnellstmöglich unter Lichtausschluss sowie unter Vermeidung hoher Temperaturen um Abbau- und Isomerisierungsreaktionen zu vermeiden.

## 2.4 ENDOTHELFUNKTIONSMESSUNG

Die Endothelfunktionsmessung erfolgte nicht-invasiv mittels hochsensitiven Ultraschalls (Siemens Sonoline Antares) mit einem 13,5 MHz Linearschallkopf am Oberarm (Diameter der Art. brachialis) gemäß etablierter Richtlinien.<sup>115,118</sup> Jede Messung bestand aus einer Messung der scherkraftvermittelten endothelabhängigen Vasodilatation (FMD) sowie einer Messung der endothelunabhängigen nitro-vermittelten Vasodilatation (NMD). Die Endothelfunktionsmessungen wurden in den Funktionsbereichen der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, Campus Charité Mitte, von Februar bis September 2008 durchgeführt.

### 2.4.1 MESSBEDINGUNGEN

Um mögliche Störfaktoren zu minimieren, wurden alle Endothelfunktionsmessungen morgens zwischen 8:00 und 10:30 Uhr nach einer mindestens 10-stündigen Nüchternphase sowie Rauchkarenz durchgeführt. Vor den Messungen zu akuten Effekten des Rauchens rauchten die Probanden 20 Minuten vor der Messung kontrolliert eine Zigarette. Am Tag vor der Untersuchung sollten die Probanden keinen übermäßigen Sport treiben sowie insbesondere nicht mit dem Fahrrad zu den Messungen kommen. Die Messungen fanden in einem ruhigen,

abgedunkelten Raum mit konstanter Raumtemperatur ( $21 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ ) nach einer 20-minütigen Ruhephase statt.

### 2.4.2 VORBEREITUNG

Für die spätere R-Zacken getriggerte Auswertung der Messungen wurden EKG-Elektroden am Probanden angebracht und ein EKG kontinuierlich abgeleitet. Am proximalen Unterarm des Messarms wurde eine konventionelle Blutdruckmanschette angelegt (Abbildung 2.2). Vor, während und nach sowohl FMD- und NMD-Messungen erfolgten Kontrollen von Puls und Blutdruck zur Gewährleistung stabiler Kreislaufbedingungen.

### 2.4.3 BILDAQUISITION

Für die Bilddarstellung der Art. brachialis befand sich der Proband in Rückenlage, den Messarm etwa  $40^\circ$  abgewinkelt. Die Art. brachialis wurde im Längsschnitt, etwa 3 bis 8 cm oberhalb der fossa antecubitalis aufgesucht und per Ultraschall im 2D-Echtzeitmodus dargestellt. Um eine größere Messgenauigkeit und Reproduzierbarkeit zu erreichen, wurde eine von der Arbeitsgruppe speziell entwickelte Schallkopfhalterung verwendet (Abbildung 2.2).

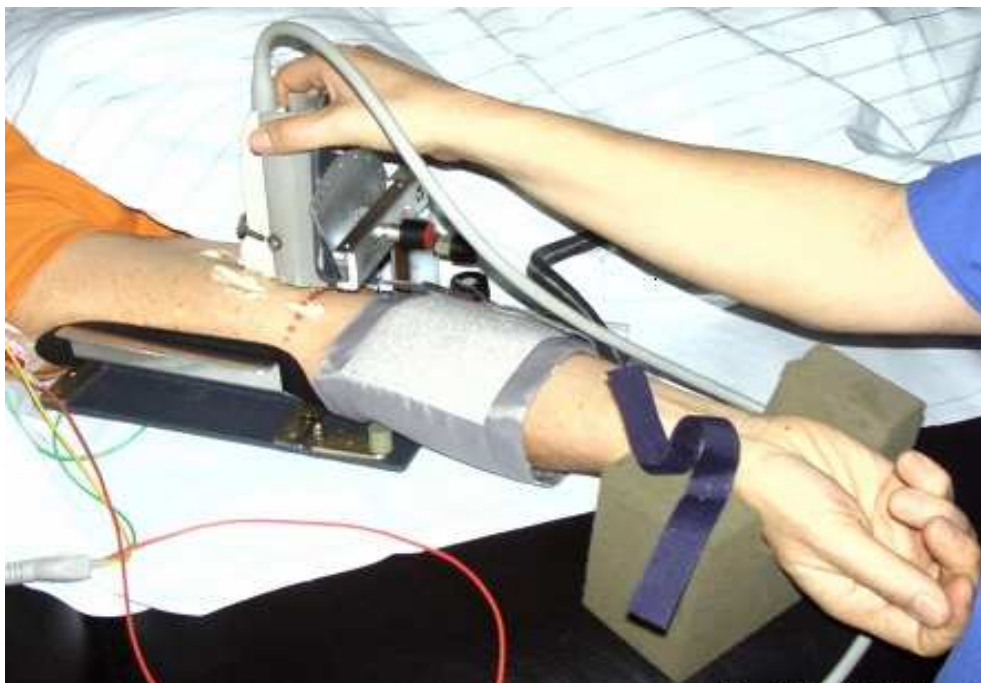


Abbildung 2.2: Schallkopfhalterung und Position des Ultraschallkopfes für die Darstellung der Art. brachialis



Die Messung wurde begonnen, wenn die schallkopfnah und die schallkopferne Grenzschicht zwischen Intima und Lumen klar darzustellen war (Abbildung 2.3).

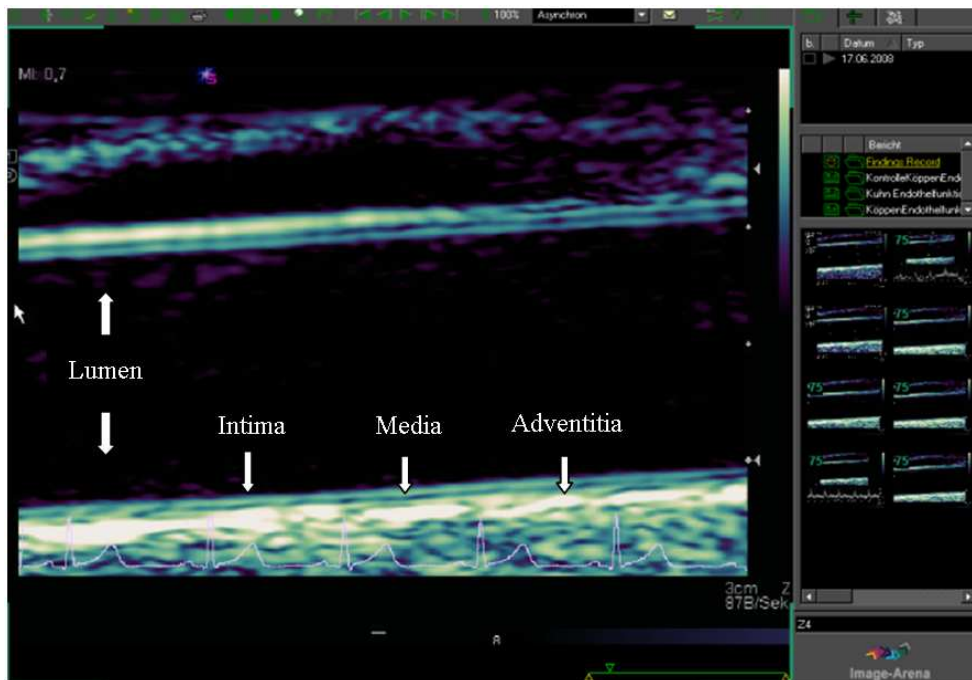


Abbildung 2.3: Ultraschallbild der Art. brachialis im Längsschnitt aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, CCM, 2008.

#### 2.4.4 MESSUNG DER ENDOTHELABHÄNGIGEN VASODILATATION (FMD)

Die FMD wurde gemessen als die maximale prozentuale Zunahme des Gefäßdurchmessers der Art. brachialis während reaktiver Hyperämie im Vergleich zum Ruhedurchmesser. Der Durchmesser der Art. brachialis wurde über einen Zeitraum von drei Minuten alle 15 Sekunden bestimmt. Zum zeitlichen Ablauf der Messung siehe folgende Tabelle 2.1.

Tabelle 2.1: Zeitlicher Ablauf der FMD-Messung. 1 Clip entspricht 5 s Videoaufzeichnung.

| Messphase                    | Zeitpunkt                     | Bemerkung  |
|------------------------------|-------------------------------|--|
| Ruhephase                    | 20 min vor Beginn der Messung |  |
| Blutdruck- und Pulskontrolle | vor Beginn der Messung        |  |
| Ruhegefäßdiameter            | -6 min                        | 1 Clip (2D-Echtzeitmodus)<br>1 Clip (cw-Doppler) |
| Stauung                      | -5 min                        | Aufpumpen der Staumanschette<br>auf 250 mmHg     |
| Blutdruck- und Pulskontrolle | während der Stauung           |  |
| Entstauung                   | <b>0</b>                      |  |
|                              | 1 - 2 s                       | 1 Clip (cw-Doppler)                              |
|                              | 15 s - 3 min                  | je 1 Clip (2D-Echtzeitmodus)<br>alle 15 s        |
| Blutdruck- und Pulskontrolle | nach Ende der Messung         |  |

#### 2.4.5 MESSUNG DER ENDOTHELUNABHÄNGIGEN VASODILATATION (NMD)

Im Anschluss an die Messungen der FMD erfolgten nach einer mindestens 10-minütigen Pause und Applikation eines Sprühstoßes Nitrolingual akut Spray die Messungen der NMD. Auch hier erfolgte die Bestimmung der NMD als maximale prozentuale Zunahme des Gefäßdurchmessers im Vergleich zum Ruhediameter. Der Durchmesser der Art. brachialis wurde über einen Zeitraum von 6 Minuten alle 30 Sekunden bestimmt. Zum zeitlichen Ablauf der Messung siehe folgende Tabelle 2.2.

Tabelle 2.2: Messablauf der NMD-Messung. 1 Clip entspricht 5 s Videoaufzeichnung.

| Messphase                    | Zeitpunkt                              | Bemerkungen  |
|------------------------------|--|--|
| Ruhephase                    | mind. 10 min nach Ende der FMD-Messung |  |
| Blutdruck- und Pulskontrolle | vor Beginn der Messung                 |  |
| Ruhegefäßdiameter            | -1 min                                 | 1 Clip (2D-Echtzeitmodus)<br>1 Clip (cw-Doppler)                                 |
| Nitro-Applikation            | <b>0</b>                               | Applikation eines Sprühstoßes Nitrolingual akut Spray (0,4 mg Glyceroltrinitrat) |
|                              | 30 s – 6 min                           | je 1 Clip (2D-Echtzeitmodus) alle 30 s   |
| Blutdruck- und Pulskontrolle | nach Ende der Messung                  |  |

#### 2.4.6 ANALYSE DER ENDOTHELFUNKTIONSMESSUNGEN

Die Ultraschallbilder wurden digitalisiert und gespeichert. Die Analyse der Gefäßdiameter erfolgte verblindet mit der Software Image Arena der Tom Tec Imaging Systems GmbH, Unterschleißheim, Deutschland.

Für jeden aufgezeichneten 5 Sekunden Clip erfolgte die manuelle Bestimmung von neun Diametern (je drei pro Herzzyklus, R-Zacken getriggert im EKG). Der Mittelwert der neun Diameter ergab den Diameter für den entsprechenden Zeitpunkt, der höchste gemessene Wert den maximalen FMD-Wert (FMDmax) bzw. NMD-Wert (NMDmax), wie in Abbildungen 2.4 und 2.5 gezeigt.

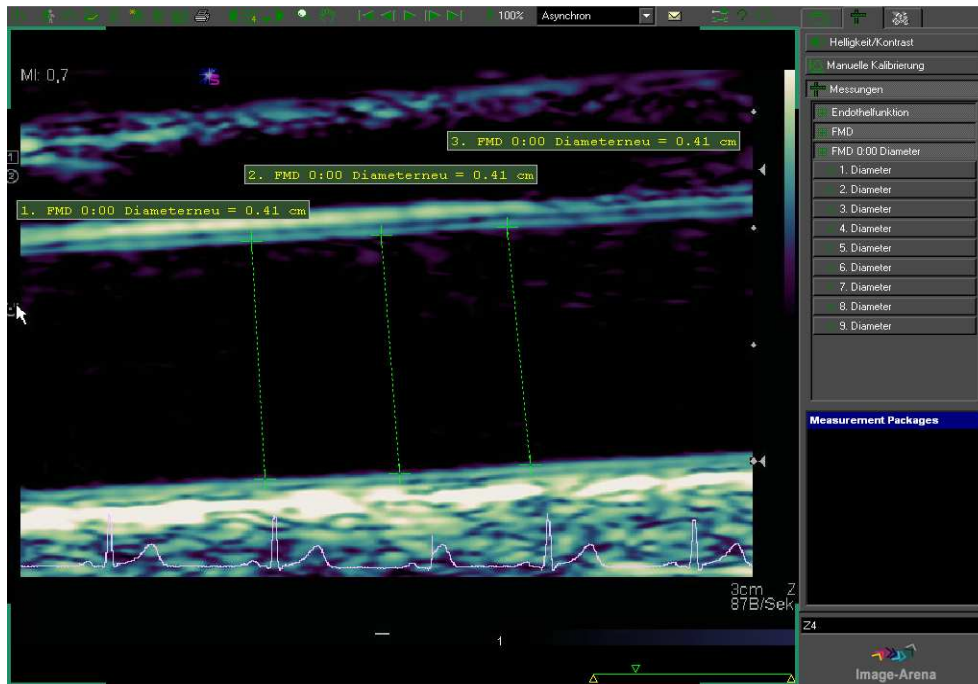


Abbildung 2.4: Ultraschallbild der Art. brachialis im Längsschnitt. Bestimmung des Ruhegefäßdiameters (hier 0,41 mm) vor Beginn der Stauung. Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, CCM, 2008.

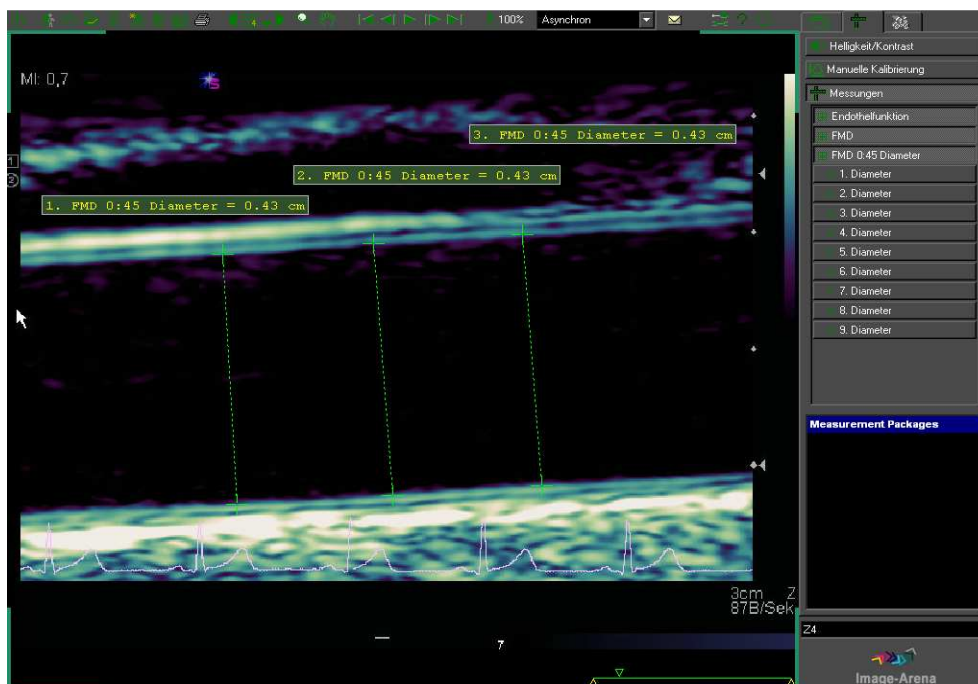


Abbildung 2.5: Ultraschallbild der Art. brachialis im Längsschnitt. Bestimmung des maximal erreichten Gefäßdiameters nach Ablassen der Staumanschette. Hier erreicht zum Zeitpunkt von 45 Sekunden (0,43 mm). Die maximale prozentuale endothelabhängige Vasodilatation (FMDmax (%)) beträgt entsprechend 4,88 %. Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, CCM, 2008.

## 2.5 BLUTUNTERSUCHUNG

Die Blutentnahme zur Bestimmung

- der Lycopin-Plasmakonzentration
- des Lipidstatus (Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride))
- inflammatorischer Marker (CrP)

erfolgte nüchtern unmittelbar nach Abschluss der (ersten) Endothelfunktionsmessung. Am ersten Studientag (Beginn der ersten Auswaschphase), an dem keine Endothelfunktionsmessung durchgeführt wurde, erfolgte sie zwischen 7:45 und 9:00 Uhr morgens.

### 2.5.1 PROBENGEWINNUNG

Nach Punktion einer Kubitalvene (Vacutainer Blood Collections Sets) erfolgte die Entnahme von 6,0 mL Blut in ein EDTA-Vakuumröhrchen und 3,0 mL Blut in ein Heparin-Vakuumröhrchen. Das EDTA-Vakuumröhrchen zur Bestimmung der Lycopinplasmakonzentration wurde sofort nach Entnahme lichtgeschützt. Nach Zentrifugation (10 min mit 3500 U/min bei 4 °C) erfolgte die Aliquotierung des EDTA-Plasmas à 0,5 mL in vier 1,5 mL Eppendorf-Gefäße und anschließend die Schockfrostung bei -80 °C bis zur weiteren Verarbeitung.

### 2.5.2 BESTIMMUNG DES LIPIDPROFILS UND DES CRP

Die Bestimmung von Gesamt-Cholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyceriden und CrP erfolgte aus Heparin-Blut im Zentrallabor des Instituts für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie des Campus Charité Mitte.

### 2.5.3 BESTIMMUNG DER LYKOPIN-PLASMAKONZENTRATION

Die Bestimmung der Lykopen-Plasmakonzentration erfolgte, ähnlich der Bestimmung des Lycopingehaltes des verwendeten Tomatenmarks, (vgl. 2.3) per high performance liquid chromatography (HPLC) im Institut für Ernährungswissenschaften der Friedrich-Schiller-Universität, Jena. Nach Extraktion der Carotinoide aus dem Plasma wurden die einzelnen Verbindungen mittels HPLC getrennt und anschließend mit Dioden-Array-Detektor detektiert. Die gesamte Analyse erfolgte schnellstmöglich unter Lichtausschluss sowie unter Vermeidung hoher Temperaturen, um Abbau- und Isomerisierungsreaktionen zu vermeiden.

## **2.6 VERWENDETE MATERIALIEN UND GERÄTE**

### **Probandendiät**

Tomatenmark Natura Verde, doppelt konzentriert, 70 g Dose, Charge: C 339

Meggle Alpenbutter, Einzelportion à 10 g

Weizenbrötchen zum Fertigbacken, Meisterkrüstchen, Harry Brot

### **Blutprobengewinnung**

Vacutainer Blood Collection Systems

Vacutainer Einmalhalter

Vacutainer Monovette 6,0 mL EDTA

Vacutainer Monovette 3,0 mL Heparin

### **Blutprobenverarbeitung und -lagerung**

Heraeus Sepatech Megafuge 1.0R

Pipette Eppendorf Research 100 – 1000 µl

Eppendorf Tubes 1500 µl

### **Endothelfunktionsmessungen**

Siemens Sonoline Antares

Nitrolingual akut Spray (0,4 mg Glyceroltrinitrat)

### **Auswertung der Endothelfunktionsmessungen**

Image Arena, TomTec-Imaging Systems, Unterschleißheim, Deutschland

## 2.7 DATENVERARBEITUNG

Die bei der Voruntersuchung erhobenen Daten, die Daten der Endothelfunktionsmessungen und die Daten zum Blutbild wurden in einer SPSS Tabelle anonymisiert verwaltet.

## 2.8 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die Daten wurden in Text und Tabellen als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen, in den Abbildungen als Mittelwerte  $\pm$  SEM angegeben. Auf einen Test auf Normalverteilung wurde verzichtet, da varianzanalytische Analysen als robust gegenüber Verletzungen der Normalverteilungsvoraussetzung bei der vorliegenden Stichprobengröße anzusehen sind.<sup>121</sup> Mittels Varianzanalysen wurde die Wirkung der Tomatensupplementierung mit der Kontrolldiät verglichen. Dazu wurden 2x2x2 Varianzanalysen mit zwei Innersubjektfaktoren (prä vs. post Behandlung und Tomaten- vs. Kontrollbedingung) und der Behandlungsabfolge (AB vs. BA) als Zwischensubjektfaktor berechnet. Zur Prüfung der Interaktion zwischen Tomaten- vs. Kontrollbedingung und chronischem (Messung nach 10-stündiger Rauchkarenz) vs. akutem (Messung 20 Minuten nach Rauchen einer Zigarette) Zigarettenrauchen wurden 2x2x2-Varianzanalysen mit zwei Innersubjektfaktoren (Tomaten- vs. Kontrollbedingung und chronisches vs. akutes Zigarettenrauchen) und der Behandlungsabfolge (AB vs. BA) als Zwischensubjektfaktor berechnet. Um zu prüfen, ob ein signifikanter Effekt beim Vergleich von chronischem vs. akutem Nikotinkonsum vorliegt, wurden t-Tests für gepaarte Stichproben berechnet. Zusammenhänge zwischen der Gesamt-Lycopinplasmakonzentration und dem FMDmax (%)-Wert bzw. der Gesamt-Cholesterinplasmakonzentration wurden mit dem Produkt-Moment-Korrelationskoeffizienten bestimmt und auf Signifikanz geprüft. Die Inter- und Intraraterreliabilität bezüglich der Erhebung der FMD-Werte wurde durch Berechnung des Intraklassenkorrelationskoeffizienten bestimmt.

Alle statistischen Tests waren zweiseitig (Signifikanzniveau = 0.05). Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe von SPSS, Release 17 durchgeführt.

## 3 ERGEBNISSE

### 3.1 CHARAKTERISIERUNG DER STUDIENPOPULATION

Insgesamt 20 Probanden beendeten das Studienprotokoll. Drei Probanden schieden vorzeitig aus der Studie aus: ein Proband brach die Studie wegen Zeitmangels ab, einer musste auf Grund eines Diätfehlers ausgeschlossen werden, bei dem dritten konnte keine ausreichende Bildqualität der Ultraschallmessungen erreicht werden. Je 10 Probanden durchliefen erst den Interventionszyklus und anschließend den Kontrollzyklus (AB) und je 10 Probanden durchliefen erst den Kontrollzyklus und dann den Interventionszyklus (BA). In Bezug auf die Parameter der Voruntersuchung zeigten sich zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede, in den Tabellen 3.1 und 3.2 sind beide Gruppen gemeinsam dargestellt.

Tabelle 3.1 zeigt die Basischarakteristika der untersuchten Probanden. Der Altersdurchschnitt der Probanden lag bei 28 Jahren, der jüngste Proband war zu Studienbeginn 20 Jahre alt, der älteste 34. Die Anzahl der gerauchten Pack-years lag zwischen 2,9 und 12,4 Jahren und im Mittel bei 7,1 Jahren. Der BMI lag bei durchschnittlich  $23,9 \text{ kg/m}^2$ , der niedrigste Wert lag bei  $19,1 \text{ kg/m}^2$  und der höchste bei  $26,9 \text{ kg/m}^2$ .

Tabelle 3.1: Basischarakteristika der Studienpopulation (n = 20)

|                                 | <b>Mittelwert</b> | <b>SD</b> |
|---------------------------------|-------------------|-----------|
| Alter (Jahre)                   | 28                | 4         |
| BMI ( $\text{kg/m}^2$ )         | 24                | 3         |
| Nikotinabusus (Pack-years)      | 7                 | 3         |
| Zigaretten/Tag                  | 14                | 3         |
| Dauer des Nikotinabusus (Jahre) | 11                | 3         |
| Systolischer Blutdruck (mmHg)   | 124               | 6         |
| Diastolischer Blutdruck (mmHg)  | 81                | 5         |

SD = Standardabweichung, BMI = body mass index, Pack-years = Produkt aus konsumierten Zigarettenpackungen und Raucherjahren



Tabelle 3.2: Laborparameter der Voruntersuchung (n = 20)

|                                   | <b>Mittelwert</b> | <b>SD</b> |
|-----------------------------------|-------------------|-----------|
| Gesamtcholesterin (mg/dl)         | 170,5             | 24,0      |
| HDL-Cholesterin (mg/dl)           | 52,8              | 12,9      |
| LDL-Cholesterin (mg/dl)           | 104,7             | 24,7      |
| Triglyceride (mg/dl)              | 110,1             | 50,3      |
| Lipoprotein a (mg/dl)             | 21,5              | 32,0      |
| Homocystein ( $\mu\text{mol/l}$ ) | 12,6              | 7,1       |
| HbA1c (%)                         | 5,3               | 0,3       |
| CrP (mg/dl)                       | 0,14              | 0,09      |

SD = Standardabweichung

### 3.2 LYCOPINKONZENTRATION IM TOMATENMARK

100 g Frischmasse des verwendeten Tomatenmarks enthielten 61,38 mg ( $\pm 0,92$  mg) Gesamt-Lycopin. Eine Übersicht über den Gehalt auch der anderen Lycopin-Isomere im verwendeten Tomatenmark zeigt Tabelle 3.3. Da täglich 70 g Tomatenmark zugeführt wurden, nahmen die Probanden während der Tomatensupplementierungsphase pro Tag 43 mg Gesamt-Lycopin zu sich, im Verlauf der 2 Wochen insgesamt 602 mg Gesamt-Lycopin.

Tabelle 3.3: Natura verde Tomatenmark, doppelt konzentriert, Trockensubstanz mindestens 28 %, 70 g Dose, Zutaten: Tomaten, Salz. Lycopin-Gehalte in mg/100 g Frischmasse.

| <b>Lycopin-Isomer</b> | <b>Mittelwert</b> | <b>SD</b> |
|-----------------------|-------------------|-----------|
| (15Z+13Z)-Lycopin     | 3,02              | 0,16      |
| (9Z)-Lycopin-Isomer   | 1,34              | 0,02      |
| (Z)-Lycopin-Isomer II | 0,71              | 0,07      |
| Gesamt-(Z)-Lycopin    | 5,07              | 0,20      |
| (all-E)-Lycopin       | 56,31             | 0,75      |
| Gesamt-Lycopin        | 61,38             | 0,92      |

SD = Standardabweichung

### 3.3 LYCOPINKONZENTRATION IM PLASMA

Die Messung der Lycopinkonzentration im Plasma erfolgte zu Studienbeginn sowie zu Beginn und Ende (prä-post) der 14-tägigen Tomatensupplementierung bzw. Kontrolldiät (Tomaten-Kontrolle).

Die Tomatensupplementierung führte, im Gegensatz zur Kontrolldiät, zu einem deutlichen Anstieg der mittleren Gesamt-Lycopinplasmakonzentration (Abbildung 3.1 und 3.2 und Tabelle 3.4). Entsprechend signifikant war in der durchgeführten Varianzanalyse der Interaktionseffekt aus Tomaten- vs. Kontroll-Bedingung und prä- vs. post-Messung ( $p = 0,000$ , ANOVA) (Tabelle 3.5). Das heißt, die zu Beginn (prä) und Ende (post) gemessene Gesamt-Lycopinplasmakonzentration unterschied sich signifikant in Bezug auf die unterschiedliche Behandlungssequenz: unter der Tomatensupplementierung stieg die Lycopinplasmakonzentration im Vergleich zur Kontrolldiät signifikant an.

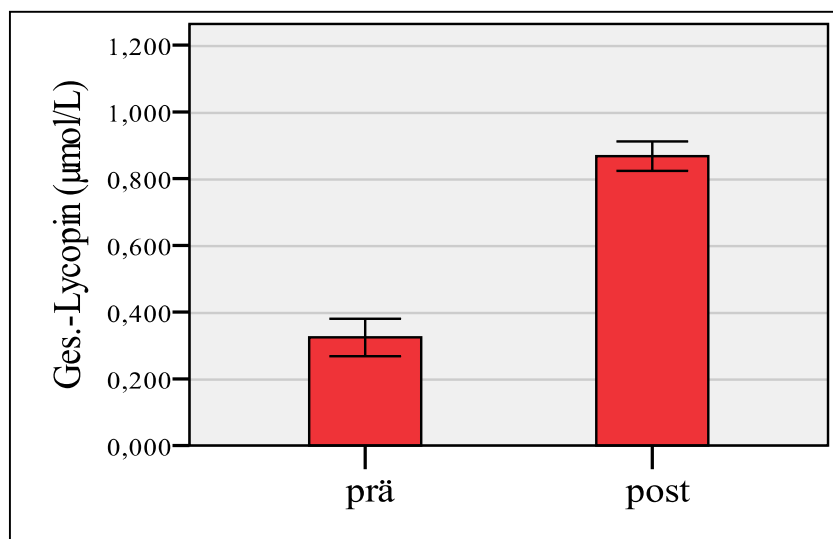


Abbildung 3.1: Gesamt-Lycopinkonzentration im Plasma vor und nach 2-wöchiger Tomatensupplementierung ( $n = 20$ ). Prä = vor Tomatensupplementierung, post = nach Tomatensupplementierung

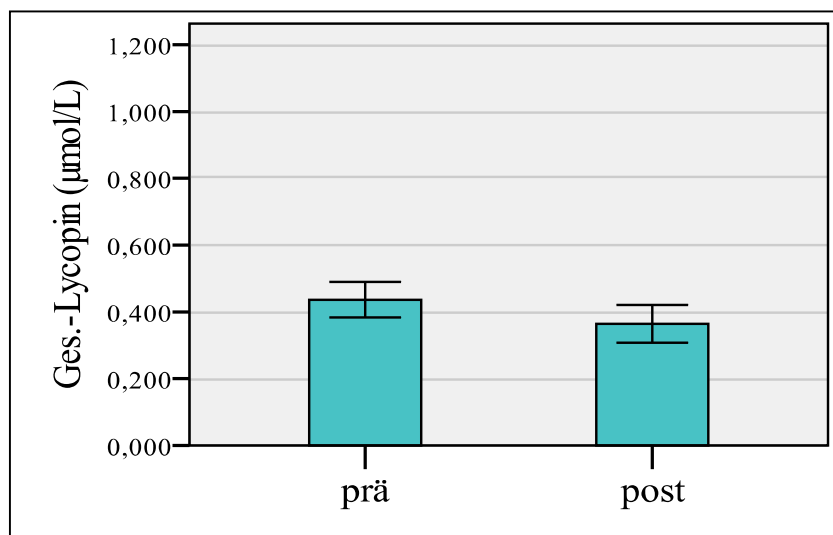


Abbildung 3.2: Gesamt-Lycopinkonzentration im Plasma vor und nach 2-wöchiger Kontrolldiät ( $n = 20$ ). Prä = vor Kontrolldiät, post = nach Kontrolldiät

Wie folgender Tabelle 3.4 zu entnehmen ist, lag die mittlere Gesamt-Lycopinplasmakonzentration nach der 2-wöchigen Tomatensupplementierung (post) um ca. 170 % höher als zu Beginn der Tomatensupplementierung (prä), der Wert stieg unter der 2-wöchigen Tomatensupplementierung von 0,324  $\mu\text{mol/L}$  ( $\pm 0,250 \mu\text{mol/L}$ ) auf 0,867  $\mu\text{mol/L}$  ( $\pm 0,197 \mu\text{mol/L}$ ). Im Gegensatz dazu lag die mittlere Gesamt-Lycopinplasmakonzentration zu Beginn (prä) der 2-wöchigen Kontrolldiät etwas höher als an deren Ende (post): Der Wert sank um ca. 17 %, nämlich von einer mittleren Konzentration von 0,436  $\mu\text{mol/L}$  ( $\pm 0,239 \mu\text{mol/L}$ ) zu Beginn (prä) auf 0,364  $\mu\text{mol/L}$  ( $\pm 0,253 \mu\text{mol/L}$ ) in der post-Messung.

Zu Studienbeginn - vor jeglicher Intervention - lag die mittlere Gesamt-Lycopinplasmakonzentration bei 0,730  $\mu\text{mol/L}$  ( $\pm 0,314 \mu\text{mol/L}$ ). In der Gruppe BA lag sie mit 0,764  $\mu\text{mol/L}$  ( $\pm 0,266 \mu\text{mol/L}$ ) etwas höher als in der Gruppe AB (0,696  $\mu\text{mol/L}$   $\pm 0,368 \mu\text{mol/L}$ ).

Tabelle 3.4: Mittelwerte und Standardabweichung der Gesamt-Lycopinplasmakonzentration zu Studienbeginn und vor und nach (prä und post) 2-wöchiger Tomatensupplementierung und Kontrolldiät.

|                                |           |               |               | Gruppe       | Mittelwert   | SD        | N |
|--------------------------------|-----------|---------------|---------------|--------------|--------------|-----------|---|
| <b>Studienbeginn</b>           | Ges.-Lyc. | A_B           | 0,696         | 0,368        | 10           |           |   |
|                                |           | B_A           | 0,764         | 0,266        | 10           |           |   |
|                                |           | <b>Gesamt</b> | <b>0,730</b>  | <b>0,314</b> | <b>20</b>    |           |   |
| <b>Tomatensupplementierung</b> | prä       | Ges.-Lyc.     | A_B           | 0,405        | 0,327        | 10        |   |
|                                |           |               | B_A           | 0,243        | 0,103        | 10        |   |
|                                |           |               | <b>Gesamt</b> | <b>0,324</b> | <b>0,250</b> | <b>20</b> |   |
|                                | post      | Ges.-Lyc.     | A_B           | 0,939        | 0,214        | 10        |   |
|                                |           |               | B_A           | 0,796        | 0,158        | 10        |   |
|                                |           |               | <b>Gesamt</b> | <b>0,867</b> | <b>0,197</b> | <b>20</b> |   |
| <b>Kontrolldiät</b>            | prä       | Ges.-Lyc.     | A_B           | 0,486        | 0,303        | 10        |   |
|                                |           |               | B_A           | 0,387        | 0,151        | 10        |   |
|                                |           |               | <b>Gesamt</b> | <b>0,436</b> | <b>0,239</b> | <b>20</b> |   |
|                                | post      | Ges.-Lyc.     | A_B           | 0,353        | 0,270        | 10        |   |
|                                |           |               | B_A           | 0,376        | 0,250        | 10        |   |
|                                |           |               | <b>Gesamt</b> | <b>0,364</b> | <b>0,253</b> | <b>20</b> |   |

SD = Standardabweichung, Ges.-Lyc. = Gesamt-Lycopinplasmakonzentration, Gruppe AB = erst Tomatensupplementierung, dann Kontrolldiät, Gruppe BA = erst Kontrolldiät, dann Tomatensupplementierung. Angaben in  $\mu\text{mol/L}$

Tabelle 3.5: Varianzanalyse der Gesamt-Lycopinplasmakonzentration. Messungen vor und nach (prä vs. post) 2-wöchiger Tomatensupplementierung (Tomaten) und Kontrolldiät (Kontrolle).

| ANOVA                                 |                |              |           |              |
|---------------------------------------|----------------|--------------|-----------|--------------|
| Effekt                                | F              | Hypothese df | Fehler df | Signifikanz  |
| Gruppe                                | 1,119          | 1            | 18        | 0,304        |
| Tomaten_Kontrolle                     | 52,450         | 1            | 18        | 0,000        |
| prä_post                              | 37,796         | 1            | 18        | 0,000        |
| Tomaten_Kontrolle * Gruppe            | 4,439          | 1            | 18        | 0,049        |
| prä_post * Gruppe                     | 0,853          | 1            | 18        | 0,368        |
| <b>Tomaten_Kontrolle * prä_post</b>   | <b>152,151</b> | <b>1</b>     | <b>18</b> | <b>0,000</b> |
| Tomaten_Kontrolle * prä_post * Gruppe | 1,081          | 1            | 18        | 0,312        |

df = degrees of freedom (Freiheitsgrade)

In der Varianzanalyse zeigten sich neben dem oben erwähntem Interaktionseffekt Tomaten vs. Kontrolle und prä vs. post weitere signifikante Effekte: Auch die beiden zugehörigen Haupteffekte Tomaten- vs. Kontrollbehandlung und prä- vs. post-Messung ( $p < 0,001$ , ANOVA) waren signifikant, was wohl auf die hohe Gesamt-Lycopinplasmakonzentration zum Messzeitpunkt nach (post) Tomatensupplementierung zurückzuführen ist.

Ebenfalls knapp signifikant ( $p = 0,049$ , ANOVA) war der Interaktionseffekt aus Tomaten- vs. Kontroll-Bedingung und der Gruppenzugehörigkeit. Dies erklärt sich durch niedrigere Gesamt-Lycopinplasmakonzentrationen der Gruppe BA in der Tomatensupplementierungsphase, wie in Tabelle 3.4 dargestellt.

Darüber hinaus zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem AB- und dem BA-Arm der Studienpopulation.

Eine detaillierte Auflistung auch der weiteren untersuchten Lycopin-Isomere befindet sich in folgender Tabelle 3.6.

Tabelle 3.6: Mittelwerte und Standardabweichung der Plasmakonzentration der Lycopin-Isomere zu Studienbeginn und vor und nach (prä und post) 2-wöchiger Tomatensupplementierung und Kontrolldiät (n = 20)

|                                |      | <b>Lycopin-Isomer</b> | <b>Mittelwert</b> | <b>SD</b> |
|--------------------------------|------|-----------------------|-------------------|-----------|
| <b>Studienbeginn</b>           |      | (all-E)- Lyc          | 0,247             | 0,093     |
|                                |      | (5Z)-Lyc              | 0,258             | 0,114     |
|                                |      | (13Z+15Z)-Lyc         | 0,145             | 0,068     |
|                                |      | (5Z,9'Z+9Z+5Z,9Z)-Lyc | 0,081             | 0,052     |
| <b>Tomatensupplementierung</b> | prä  | (all-E)- Lyc          | 0,096             | 0,095     |
|                                |      | (5Z)-Lyc              | 0,120             | 0,088     |
|                                |      | (13Z+15Z)-Lyc         | 0,075             | 0,047     |
|                                |      | (5Z,9'Z+9Z+5Z,9Z)-Lyc | 0,034             | 0,029     |
|                                | post | (all-E)- Lyc          | 0,324             | 0,073     |
|                                |      | (5Z)-Lyc              | 0,252             | 0,075     |
|                                |      | (13Z+15Z)-Lyc         | 0,212             | 0,044     |
|                                |      | (5Z,9'Z+9Z+5Z,9Z)-Lyc | 0,081             | 0,025     |
| <b>Kontrolldiät</b>            | prä  | (all-E)- Lyc          | 0,114             | 0,069     |
|                                |      | (5Z)-Lyc              | 0,164             | 0,090     |
|                                |      | (13Z+15Z)-Lyc         | 0,109             | 0,054     |
|                                |      | (5Z,9'Z+9Z+5Z,9Z)-Lyc | 0,048             | 0,033     |
|                                | post | (all-E)- Lyc          | 0,101             | 0,089     |
|                                |      | (5Z)-Lyc              | 0,135             | 0,096     |
|                                |      | (13Z+15Z)-Lyc         | 0,090             | 0,048     |
|                                |      | (5Z,9'Z+9Z+5Z,9Z)-Lyc | 0,039             | 0,037     |

SD = Standardabweichung, Angaben in  $\mu\text{mol/L}$ 

### 3.4 LIPIDE IM PLASMA

Die Messung der Konzentrationen der Lipide im Plasma erfolgte wie die Messung der Lycopinplasmakonzentration zu Studienbeginn sowie zu Beginn und Ende (prä-post) der 2-wöchigen Tomatensupplementierung bzw. Kontrolldiät (Tomaten-Kontrolle).

In Bezug auf die Konzentration des Gesamt-Cholesterins zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der beiden Behandlungssequenzen Tomatensupplementierung und Kontrolldiät. Bei den Messungen zu Beginn und Ende der jeweiligen Interventionssequenz konnten keine Unterschiede im Sinne einer cholesterinsenkenden Wirkung von Lycopin festgestellt werden. In der

Varianzanalyse war der Interaktionseffekt Tomaten- vs. Kontrollbedingung und prä- vs. post-Bedingung nicht signifikant ( $p = 0,956$ , ANOVA) (Tabelle 3.8).

In beiden Behandlungssequenzen zeigte sich jedoch ein Anstieg der mittleren Gesamt-Cholesterinkonzentration, entsprechend signifikant war der zugehörige Haupteffekt der prä vs. post-Messung, wie in Tabelle 3.8 dargestellt ( $p = 0,037$ , ANOVA). Der Wert der post-Messung zum Ende des jeweiligen Behandlungszyklus lag jeweils um knapp 4 % höher als der Wert der prä-Messung zu Beginn des Behandlungszyklus. Wie in Tabelle 3.7 dargestellt, stieg die Plasmakonzentration des Gesamt-Cholesterins von 166,3 mg/dl ( $\pm 29,6$  mg/dl) zu Beginn (prä) der Tomatensupplementierung auf 172,3 mg/dl ( $\pm 24,3$  mg/dl) nach (post) Tomatensupplementierung. Unter Kontrolldiät stieg der Wert von 168,5 mg/dl ( $\pm 27,4$  mg/dl) (prä) auf 174,9 mg/dl ( $\pm 28,3$  mg/dl) (post).

Zwischen dem AB- und dem BA-Arm der Studienpopulation zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 3.7: Mittelwerte und Standardabweichung der Gesamt-Cholesterinplasmakonzentration zu Studienbeginn und vor und nach (prä und post) 2-wöchiger Tomatensupplementierung und Kontrolldiät. Darstellung der Studienarme AB und BA einzeln und gemeinsam.

|                                |            |               | Gruppe        | Mittelwert   | SD          | N         |
|--------------------------------|------------|---------------|---------------|--------------|-------------|-----------|
| <b>Studienbeginn</b>           | Ges.-Chol. | A_B           | 170,1         | 33,6         | 10          |           |
|                                |            | B_A           | 177,9         | 22,8         | 10          |           |
|                                |            | <b>Gesamt</b> | <b>174,0</b>  | <b>28,2</b>  | <b>20</b>   |           |
| <b>Tomatensupplementierung</b> | prä        | Ges.-Chol.    | A_B           | 161,7        | 31,2        | 10        |
|                                |            |               | B_A           | 170,9        | 28,8        | 10        |
|                                |            |               | <b>Gesamt</b> | <b>166,3</b> | <b>29,6</b> | <b>20</b> |
|                                | post       | Ges.-Chol.    | A_B           | 172,2        | 29,7        | 10        |
|                                |            |               | B_A           | 172,4        | 19,2        | 10        |
|                                |            |               | <b>Gesamt</b> | <b>172,3</b> | <b>24,3</b> | <b>20</b> |
| <b>Kontrolldiät</b>            | prä        | Ges.-Chol.    | A_B           | 164,6        | 30,6        | 10        |
|                                |            |               | B_A           | 172,3        | 24,9        | 10        |
|                                |            |               | <b>Gesamt</b> | <b>168,5</b> | <b>27,4</b> | <b>20</b> |
|                                | post       | Ges.-Chol.    | A_B           | 172,2        | 36,7        | 10        |
|                                |            |               | B_A           | 177,5        | 18,1        | 10        |
|                                |            |               | <b>Gesamt</b> | <b>174,9</b> | <b>28,3</b> | <b>20</b> |

SD = Standardabweichung, Ges.-Chol. = Gesamt-Cholesterinplasmakonzentration, Gruppe AB = erst Tomatensupplementierung, dann Kontrolldiät, Gruppe BA = erst Kontrolldiät, dann Tomatensupplementierung, Angaben in mg/dl

Tabelle 3.8: Varianzanalyse der Gesamt-Cholesterinplasmakonzentration. Messungen vor und nach (prä vs. post) 2-wöchiger Tomatensupplementierung (Tomaten) und Kontrolldiät (Kontrolle).

| ANOVA                                 |              |              |           |              |
|---------------------------------------|--------------|--------------|-----------|--------------|
| Effekt                                | F            | Hypothese df | Fehler df | Signifikanz  |
| Gruppe                                | 0,254        | 1            | 18        | 0,621        |
| Tomaten_Kontrolle                     | 0,434        | 1            | 18        | 0,518        |
| prä_post                              | 5,046        | 1            | 18        | 0,037        |
| Tomaten_Kontrolle * Gruppe            | 0,064        | 1            | 18        | 0,804        |
| prä_post* Gruppe                      | 1,066        | 1            | 18        | 0,315        |
| <b>Tomaten_Kontrolle * prä_post</b>   | <b>0,003</b> | <b>1</b>     | <b>18</b> | <b>0,956</b> |
| Tomaten_Kontrolle * prä_post * Gruppe | 0,209        | 1            | 18        | 0,653        |

df = degrees of freedom (Freiheitsgrade)

Bezüglich der weiteren untersuchten Lipide (LDL- und HDL-Cholesterin und Triglyceride) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Varianzanalyse. Tabelle 3.9 zeigt die LDL-Plasmakonzentration im Studienverlauf, Tabelle 3.10 die zugehörigen Ergebnisse der Varianzanalyse.

Tabelle 3.9: Mittelwerte und Standardabweichung der LDL-Cholesterinplasmakonzentration zu Studienbeginn und vor und nach (prä und post) 2-wöchiger Tomatensupplementierung und Kontrolldiät. Darstellung der Studienarme AB und BA einzeln und gemeinsam.

|                                |                | Gruppe        | Mittelwert   | SD          | N         |
|--------------------------------|----------------|---------------|--------------|-------------|-----------|
| <b>Studienbeginn</b>           | LDL-Chol.      | A_B           | 104,6        | 28,4        | 10        |
|                                |                | B_A           | 101,5        | 18,9        | 10        |
|                                |                | <b>Gesamt</b> | <b>103,1</b> | <b>23,5</b> | <b>20</b> |
| <b>Tomatensupplementierung</b> | prä LDL-Chol.  | A_B           | 95,2         | 24,9        | 10        |
|                                |                | B_A           | 102,6        | 23,0        | 10        |
|                                |                | <b>Gesamt</b> | <b>98,9</b>  | <b>23,6</b> | <b>20</b> |
|                                | post LDL-Chol. | A_B           | 105,3        | 25,5        | 10        |
|                                |                | B_A           | 101,9        | 15,6        | 10        |
|                                |                | <b>Gesamt</b> | <b>103,6</b> | <b>20,6</b> | <b>20</b> |
| <b>Kontrolldiät</b>            | prä LDL-Chol.  | A_B           | 100,2        | 27,4        | 10        |
|                                |                | B_A           | 105,6        | 24,2        | 10        |
|                                |                | <b>Gesamt</b> | <b>102,9</b> | <b>25,3</b> | <b>20</b> |
|                                | post LDL-Chol. | A_B           | 105,6        | 28,9        | 10        |
|                                |                | B_A           | 107,8        | 13,7        | 10        |
|                                |                | <b>Gesamt</b> | <b>106,7</b> | <b>22,1</b> | <b>20</b> |

SD = Standardabweichung, LDL-Chol. = LDL-Cholesterin, Gruppe AB = erst Tomatensupplementierung, dann Kontrolldiät, Gruppe BA = erst Kontrolldiät, dann Tomatensupplementierung. Angaben in mg/dl

Tabelle 3.10: Varianzanalyse der LDL-Cholesterinplasmakonzentration. Messungen vor und nach (prä vs. post) 2-wöchiger Tomatensupplementierung (Tomaten) und Kontrolldiät (Kontrolle).

| ANOVA                                 |              |              |           |              |
|---------------------------------------|--------------|--------------|-----------|--------------|
| Effekt                                | F            | Hypothese df | Fehler df | Signifikanz  |
| Gruppe                                | 0,094        | 1            | 18        | 0,763        |
| Tomaten_Kontrolle                     | 1,609        | 1            | 18        | 0,221        |
| prä_post                              | 3,062        | 1            | 18        | 0,097        |
| Tomaten_Kontrolle * Gruppe            | 0,103        | 1            | 18        | 0,751        |
| prä_post * Gruppe                     | 2,077        | 1            | 18        | 0,167        |
| <b>Tomaten_Kontrolle * prä_post</b>   | <b>0,031</b> | <b>1</b>     | <b>18</b> | <b>0,862</b> |
| Tomaten_Kontrolle * prä_post * Gruppe | 0,550        | 1            | 18        | 0,468        |

df = degrees of freedom (Freiheitsgrade)

Die Veränderungen der HDL-Cholesterinplasmakonzentration im Studienverlauf sind in Tabelle 3.11 dargestellt. Wie auch für die anderen untersuchten Lipide im Plasma mit Ausnahme des Gesamt-Cholesterins zeigte die Varianzanalyse der HDL-Cholesterinplasmakonzentration keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 3.12).

Tabelle 3.11: Mittelwerte und Standardabweichung der HDL-Cholesterinplasmakonzentration zu Studienbeginn und vor und nach (prä und post) 2-wöchiger Tomatensupplementierung und Kontrolldiät. Darstellung der Studienarme AB und BA einzeln und gemeinsam.

|                                |                | Gruppe        | Mittelwert  | SD          | N         |
|--------------------------------|----------------|---------------|-------------|-------------|-----------|
| <b>Studienbeginn</b>           | HDL-Chol.      | A_B           | 49,2        | 9,4         | 10        |
|                                |                | B_A           | 49,6        | 15,0        | 10        |
|                                |                | <b>Gesamt</b> | <b>49,4</b> | <b>12,2</b> | <b>20</b> |
| <b>Tomatensupplementierung</b> | prä HDL-Chol.  | A_B           | 48,6        | 10,5        | 10        |
|                                |                | B_A           | 49,3        | 12,4        | 10        |
|                                |                | <b>Gesamt</b> | <b>49,0</b> | <b>11,2</b> | <b>20</b> |
|                                | post HDL-Chol. | A_B           | 47,0        | 9,8         | 10        |
|                                |                | B_A           | 49,2        | 10,6        | 10        |
|                                |                | <b>Gesamt</b> | <b>48,1</b> | <b>10,0</b> | <b>20</b> |
| <b>Kontrolldiät</b>            | prä HDL-Chol.  | A_B           | 46,3        | 6,4         | 10        |
|                                |                | B_A           | 52,4        | 11,4        | 10        |
|                                |                | <b>Gesamt</b> | <b>49,4</b> | <b>9,5</b>  | <b>20</b> |
|                                | post HDL-Chol. | A_B           | 49,2        | 8,7         | 10        |
|                                |                | B_A           | 51,3        | 13,3        | 10        |
|                                |                | <b>Gesamt</b> | <b>50,3</b> | <b>11,0</b> | <b>20</b> |

SD = Standardabweichung, HDL-Chol. = HDL-Cholesterinplasmakonzentration, Gruppe AB = erst Tomatensupplementierung, dann Kontrolldiät, Gruppe BA = erst Kontrolldiät, dann Tomatensupplementierung, Angaben in mg/dl



Tabelle 3.12: Varianzanalyse der HDL-Cholesterinplasmakonzentration. Messungen vor und nach (prä vs. post) 2-wöchiger Tomatensupplementierung (Tomaten) und Kontrolldiät (Kontrolle).

| ANOVA                                 |              |              |           |              |
|---------------------------------------|--------------|--------------|-----------|--------------|
| Effekt                                | F            | Hypothese df | Fehler df | Signifikanz  |
| Gruppe                                | 0,437        | 1            | 18        | 0,517        |
| Tomaten_Kontrolle                     | 1,030        | 1            | 18        | 0,324        |
| Tomaten_Kontrolle * Gruppe            | 1,112        | 1            | 18        | 0,305        |
| prä_post                              | 0,000        | 1            | 18        | 0,983        |
| prä_post * Gruppe                     | 0,279        | 1            | 18        | 0,604        |
| <b>Tomaten_Kontrolle * prä_post</b>   | <b>0,424</b> | <b>1</b>     | <b>18</b> | <b>0,523</b> |
| Tomaten_Kontrolle * prä_post * Gruppe | 1,046        | 1            | 18        | 0,320        |

df = degrees of freedom (Freiheitsgrade)

Auch bezüglich der Konzentration der Triglyceride im Plasma zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Studienverlauf (Tabelle 3.13 und Tabelle 3.14).

Tabelle 3.13: Mittelwerte und Standardabweichung der Triglyceridplasmakonzentration zu Studienbeginn und vor und nach (prä und post) 2-wöchiger Tomatensupplementierung und Kontrolldiät. Darstellung der Studienarme AB und BA einzeln und gemeinsam.

|                                |              | Gruppe        | Mittelwert    | SD           | N           |           |
|--------------------------------|--------------|---------------|---------------|--------------|-------------|-----------|
| <b>Studienbeginn</b>           | Triglyceride | A_B           | 100,3         | 36,9         | 10          |           |
|                                |              | B_A           | 171,2         | 134,6        | 10          |           |
|                                |              | <b>Gesamt</b> | <b>135,8</b>  | <b>102,7</b> | <b>20</b>   |           |
| <b>Tomatensupplementierung</b> | prä          | Triglyceride  | A_B           | 108,1        | 63,9        | 10        |
|                                |              |               | B_A           | 132,3        | 57,4        | 10        |
|                                |              |               | <b>Gesamt</b> | <b>120,2</b> | <b>60,4</b> | <b>20</b> |
|                                | post         | Triglyceride  | A_B           | 102,6        | 38,0        | 10        |
|                                |              |               | B_A           | 127,6        | 81,1        | 10        |
|                                |              |               | <b>Gesamt</b> | <b>115,1</b> | <b>63,0</b> | <b>20</b> |
| <b>Kontrolldiät</b>            | prä          | Triglyceride  | A_B           | 111,9        | 29,6        | 10        |
|                                |              |               | B_A           | 98,8         | 42,7        | 10        |
|                                |              |               | <b>Gesamt</b> | <b>105,4</b> | <b>36,4</b> | <b>20</b> |
|                                | post         | Triglyceride  | A_B           | 103,4        | 46,9        | 10        |
|                                |              |               | B_A           | 122,1        | 73,6        | 10        |
|                                |              |               | <b>Gesamt</b> | <b>112,8</b> | <b>60,9</b> | <b>20</b> |

SD = Standardabweichung, Gruppe AB = erst Tomatensupplementierung, dann Kontrolldiät, Gruppe BA = erst Kontrolldiät, dann Tomatensupplementierung, Angaben in mg/dl

Tabelle 3.14: Varianzanalyse der Triglyceridplasmakonzentration. Messungen vor und nach (prä vs. post) 2-wöchiger Tomatensupplementierung (Tomaten) und Kontrolldiät (Kontrolle).

| ANOVA                                 |       |              |           |             |
|---------------------------------------|-------|--------------|-----------|-------------|
| Effekt                                | F     | Hypothese df | Fehler df | Signifikanz |
| Gruppe                                | 0,473 | 1            | 18        | 0,500       |
| Tomaten_Kontrolle                     | 1,121 | 1            | 18        | 0,304       |
| Tomaten_Kontrolle * Gruppe            | 1,801 | 1            | 18        | 0,196       |
| prä_post                              | 0,012 | 1            | 18        | 0,914       |
| prä_post * Gruppe                     | 0,603 | 1            | 18        | 0,447       |
| <b>Tomaten_Kontrolle * prä_post</b>   | 0,555 | 1            | 18        | 0,466       |
| Tomaten_Kontrolle * prä_post * Gruppe | 0,853 | 1            | 18        | 0,368       |

df = degrees of freedom (Freiheitsgrade)

### 3.5 MAXIMALE ENDOTHELABHÄNGIGE VASODILATATION (FMD) VOR UND NACH TOMATENSUPPLEMENTIERUNG UND KONTROLLDIÄT

Die Messung der scherkraftvermittelten endothelabhängigen Vasodilatation (FMD) erfolgte jeweils zu Beginn und Ende (prä-post) der jeweiligen Behandlungssequenz, d.h. vor und nach Tomatensupplementierung sowie vor und nach Kontrolldiät.

Zur Erfassung der chronischen Auswirkungen des Zigarettenrauchens und einer möglichen positiven Beeinflussbarkeit der FMD durch eine Behandlung mit Tomatenmark erfolgten die Messungen nach mindestens 10-stündiger Rauchkarenz. Zur Erfassung der Auswirkungen einer Tomatensupplementierung auf akute Effekte des Rauchens erfolgte an den beiden Messtagen zum Ende der jeweiligen Behandlungsphase je eine zweite Messung nach Rauchen einer Zigarette.

Eine Übersicht der ermittelten Werte der scherkraftvermittelten endothelabhängigen Vasodilatation (FMD) - nach Rauchkarenz - im Studienverlauf gibt Tabelle 3.15. Die mittlere maximale prozentuale Vasodilatation (FMDmax (%)) lag in der prä-Messung zu Beginn der Tomatensupplementierung bei 5,95 % ( $\pm 3,60$  %), in der post-Messung bei 5,65 % ( $\pm 2,53$  %), prä- und post-Werte der Kontrolldiät lagen bei 5,09 % ( $\pm 3,52$  %) respektive 4,53 % ( $\pm 2,78$  %) (Abbildungen 3.3 und 3.4).

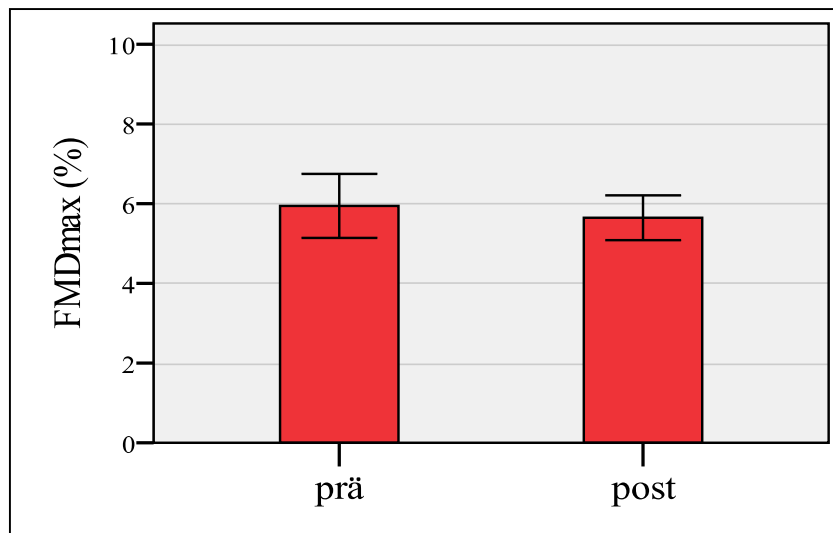


Abbildung 3.3: Maximale scherkraftvermittelte endothelabhängige Vasodilatation vor und nach 2-wöchiger Tomatensupplementierung (n = 20). Prä = vor Tomatensupplementierung, post = nach Tomatensupplementierung

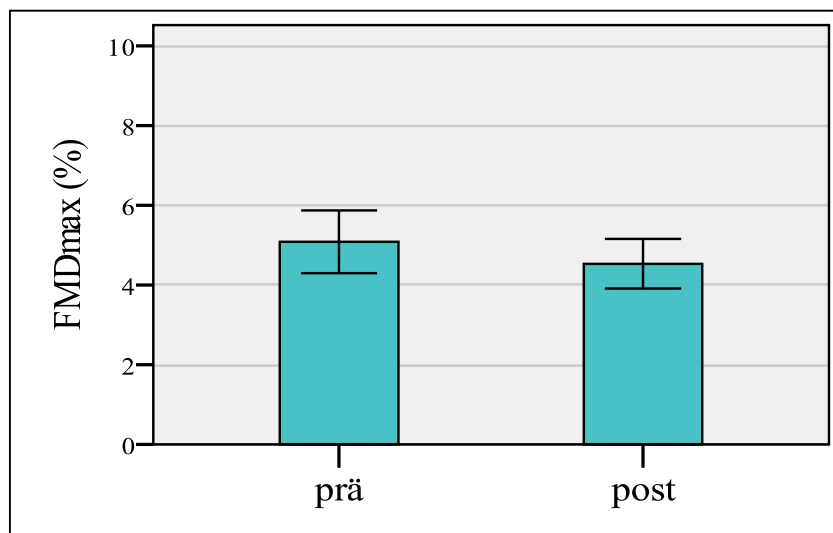


Abbildung 3.4: Maximale scherkraftvermittelte endothelabhängige Vasodilatation vor und nach 2-wöchiger Kontrolldiät (n = 20). Prä = vor Kontrolldiät, post = nach Kontrolldiät

In der Varianzanalyse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Tomatensupplementierung und Kontrolldiät in Bezug auf die Messung zu Beginn (prä) und Ende (post) der jeweiligen Behandlungsphase, der Interaktionseffekt der Tomaten- vs. Kontrollbehandlung und prä- vs. post-Messung gemäß Hypothese 1 war nicht signifikant ( $p = 0,780$ , ANOVA) (Tabelle 3.16).

Zwischen den beiden Studienarmen AB und BA gemäß des angewendeten Cross-over Designs zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 3.15: Scherkraftvermittelte endothelabhängige Vasodilatation (FMD) vor und nach 2-wöchiger Tomatensupplementierung und Kontrolldiät. Darstellung der Studienarme AB und BA einzeln und gemeinsam. Alle Messungen nach mindestens 10-stündiger Rauchkarenz (chronisches Zigarettenrauchen).

|                               |               | Tomatensupplementierung |             |             |             |             | Kontrolldiät |             |             |             |
|-------------------------------|---------------|-------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|
|                               |               | prä                     |             | post        |             | prä         |              | post        |             |             |
|                               |               | N                       | Mittelw.    | SD          | Mittelw.    | SD          | Mittelw.     | SD          | Mittelw.    | SD          |
| <b>FMD<sub>base</sub>(mm)</b> | A_B           | 10                      | 0,39        | 0,02        | 0,40        | 0,03        | 0,40         | 0,02        | 0,40        | 0,04        |
|                               | B_A           | 10                      | 0,38        | 0,05        | 0,39        | 0,05        | 0,38         | 0,06        | 0,37        | 0,06        |
|                               | <b>Gesamt</b> | <b>20</b>               | <b>0,39</b> | <b>0,04</b> | <b>0,39</b> | <b>0,04</b> | <b>0,39</b>  | <b>0,04</b> | <b>0,39</b> | <b>0,05</b> |
| <b>FMD<sub>max</sub>(mm)</b>  | A_B           | 10                      | 0,42        | 0,03        | 0,42        | 0,03        | 0,42         | 0,03        | 0,42        | 0,04        |
|                               | B_A           | 10                      | 0,40        | 0,05        | 0,41        | 0,06        | 0,39         | 0,06        | 0,39        | 0,07        |
|                               | <b>Gesamt</b> | <b>20</b>               | <b>0,41</b> | <b>0,04</b> | <b>0,41</b> | <b>0,04</b> | <b>0,41</b>  | <b>0,05</b> | <b>0,40</b> | <b>0,06</b> |
| <b>FMD<sub>max</sub>(%)</b>   | A_B           | 10                      | 7,36        | 3,28        | 6,06        | 2,70        | 6,33         | 3,47        | 5,68        | 2,35        |
|                               | B_A           | 10                      | 4,54        | 3,50        | 5,24        | 2,41        | 3,84         | 3,27        | 3,39        | 2,81        |
|                               | <b>Gesamt</b> | <b>20</b>               | <b>5,95</b> | <b>3,60</b> | <b>5,65</b> | <b>2,53</b> | <b>5,09</b>  | <b>3,52</b> | <b>4,53</b> | <b>2,78</b> |

FMD<sub>base</sub> = Ruhedurchmesser, Durchmesser der Art. brachialis vor Beginn der Stauung in mm; FMD<sub>max</sub> = maximaler Durchmesser der Art. brachialis nach Entstauung (reaktive Hyperämie). Angabe in mm und maximaler prozentualer Veränderung im Vergleich zum FMD<sub>base</sub>. Mittelw. = Mittelwert, SD = Standardabweichung. Gruppe AB = erst Tomatensupplementierung, dann Kontrolldiät, Gruppe BA = erst Kontrolldiät, dann Tomatensupplementierung

Tabelle 3.16: Varianzanalyse der maximalen prozentualen endothelabhängigen Vasodilatation (FMD<sub>max</sub>(%)). Messungen vor und nach (prä vs. post) 2-wöchiger Tomatensupplementierung (Tomaten) und Kontrolldiät (Kontrolle). Alle Messungen nach mindestens 10-stündiger Rauchkarenz (chronisches Zigarettenrauchen).

| ANOVA                                 |              |           |           |              |
|---------------------------------------|--------------|-----------|-----------|--------------|
| Effekt                                | F            | Hypothese | df        | Signifikanz  |
| Gruppe                                | 4,116        | 1         | 18        | 0,058        |
| Tomaten_Kontrolle                     | 3,180        | 1         | 18        | 0,091        |
| prä_post                              | 0,815        | 1         | 18        | 0,379        |
| Tomaten_Kontrolle * Gruppe            | 0,265        | 1         | 18        | 0,613        |
| prä_post * Gruppe                     | 1,354        | 1         | 18        | 0,260        |
| <b>Tomaten_Kontrolle * prä_post</b>   | <b>0,081</b> | <b>1</b>  | <b>18</b> | <b>0,780</b> |
| Tomaten_Kontrolle * prä_post * Gruppe | 1,029        | 1         | 18        | 0,324        |

df = degrees of freedom (Freiheitsgrade)

Die folgende Tabelle 3.17 zeigt eine Übersicht über die ermittelten FMD-Werte nach Rauchen einer Zigarette, die jeweils nur an den Messtagen zum Ende der Behandlungsphase durchgeführt wurden (post Tomatensupplementierung und post Kontrolldiät). Wie den Abbildungen 3.5 und 3.6 sowie der Tabelle 3.17 zu entnehmen ist, beeinträchtigte das akute Rauchen die endothelabhängige Vasodilatation; zum Zeitpunkt nach Tomatensupplementierung sank die nach

Rauchen einer Zigarette gemessene maximale prozentuale endothelabhängige Vasodilatation (FMDmax/akutes Rauchen) im Vergleich zu der am selben Tag, jedoch nach Rauchkarenz gemessenen maximalen endothelabhängigen Vasodilatation (FMDmax/chronisch) von 5,65 % ( $\pm 2,53$  %) auf 3,52 % ( $\pm 2,40$  %) ( $p = 0,00$ , t-test). Zum Zeitpunkt nach Kontrolldiät sank der Wert nach akutem Rauchen von 4,53 % ( $\pm 2,78$  %) auf 3,44 % ( $\pm 2,06$  %), so dass hier lediglich ein Trend erkennbar wurde ( $p = 0,96$ , t-test).

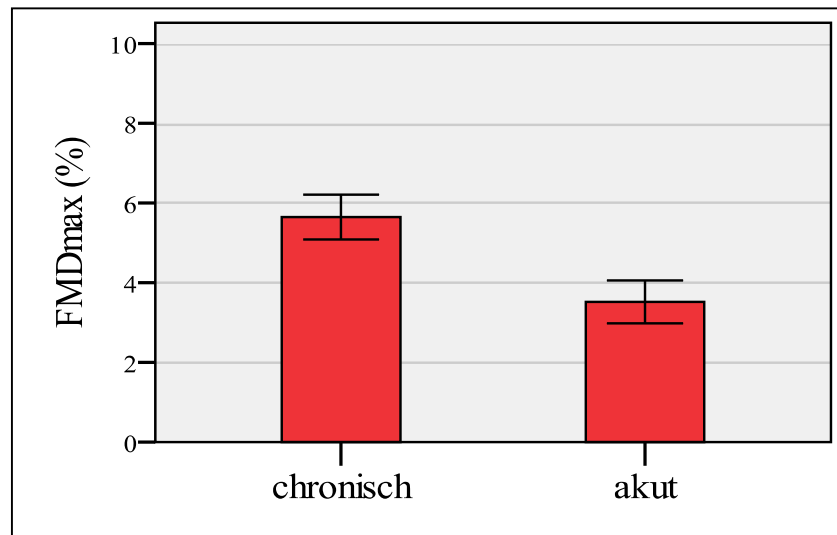


Abbildung 3.5: Maximale scherkraftvermittelte endothelabhängige Vasodilatation nach 2-wöchiger Tomatensupplementierung. Chronisch = Messung der Auswirkungen chronischen Zigarettenrauchens nach mindestens 10-stündiger Rauchkarenz, Akut = Messung der Auswirkungen akuten Zigarettenrauchens 20 min nach Rauchen einer Zigarette ( $n = 20$ ).

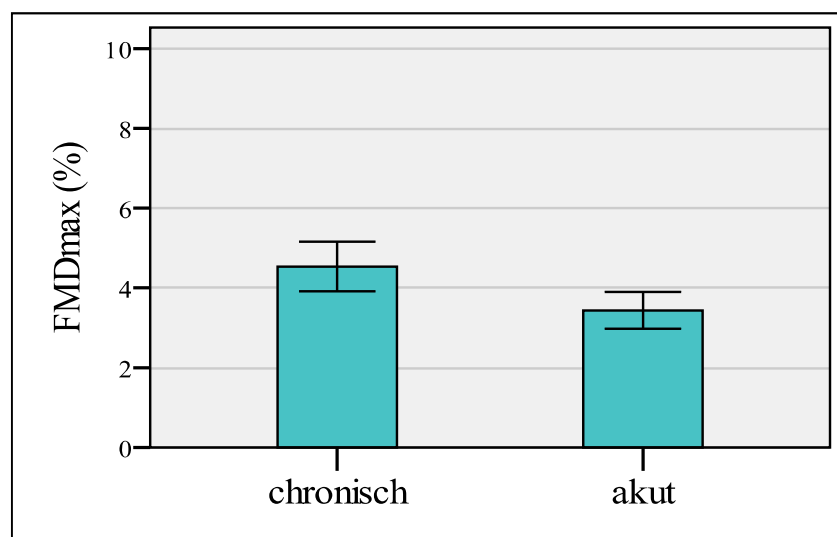


Abbildung 3.6: Maximale scherkraftvermittelte endothelabhängige Vasodilatation nach 2-wöchiger Kontrolldiät. Chronisch = Messung der Auswirkungen chronischen Zigarettenrauchens nach mindestens 10-stündiger Rauchkarenz, Akut = Messung der Auswirkungen akuten Zigarettenrauchens 20 min nach Rauchen einer Zigarette ( $n = 20$ ).

Tabelle 3.17: Scherkraftvermittelte endothelabhängige Vasodilatation (FMD) nach 2-wöchiger Tomatensupplementierung und Kontrolldiät. Chronisch = Messung der Auswirkungen chronischen Zigarettenrauchens nach mindestens 10-stündiger Rauchkarenz, Akut = Messung der Auswirkungen akuten Zigarettenrauchens 20 min nach Rauchen einer Zigarette. Darstellung der Studienarme AB und BA einzeln und gemeinsam.

|                                |               | Tomatensupplementierung |             |             |             | Kontrolldiät |             |             |             |             |
|--------------------------------|---------------|-------------------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                                |               | N                       | chronisch   |             | akut        |              | chronisch   |             | akut        |             |
|                                |               |                         | Mittelw.    | SD          | Mittelw.    | SD           | Mittelw.    | SD          | Mittelw.    | SD          |
| <b>FMD<sub>base</sub> (mm)</b> | A_B           | 10                      | 0,40        | 0,03        | 0,41        | 0,03         | 0,4         | 0,04        | 0,41        | 0,03        |
|                                | B_A           | 10                      | 0,39        | 0,05        | 0,40        | 0,05         | 0,37        | 0,06        | 0,38        | 0,06        |
|                                | <b>Gesamt</b> | <b>20</b>               | <b>0,39</b> | <b>0,04</b> | <b>0,40</b> | <b>0,04</b>  | <b>0,39</b> | <b>0,05</b> | <b>0,40</b> | <b>0,05</b> |
| <b>FMD<sub>max</sub> (mm)</b>  | A_B           | 10                      | 0,42        | 0,03        | 0,42        | 0,03         | 0,42        | 0,04        | 0,43        | 0,03        |
|                                | B_A           | 10                      | 0,41        | 0,06        | 0,41        | 0,05         | 0,39        | 0,07        | 0,39        | 0,06        |
|                                | <b>Gesamt</b> | <b>20</b>               | <b>0,41</b> | <b>0,04</b> | <b>0,42</b> | <b>0,04</b>  | <b>0,40</b> | <b>0,06</b> | <b>0,41</b> | <b>0,05</b> |
| <b>FMD<sub>max</sub> (%)</b>   | A_B           | 10                      | 6,06        | 2,7         | 3,72        | 2,24         | 5,68        | 2,35        | 3,68        | 2,08        |
|                                | B_A           | 10                      | 5,24        | 2,41        | 3,32        | 2,65         | 3,39        | 2,81        | 3,20        | 2,13        |
|                                | <b>Gesamt</b> | <b>20</b>               | <b>5,65</b> | <b>2,53</b> | <b>3,52</b> | <b>2,40</b>  | <b>4,53</b> | <b>2,78</b> | <b>3,44</b> | <b>2,06</b> |

FMD<sub>base</sub> = Ruhedurchmesser, Durchmesser der Art. brachialis vor Beginn der Stauung in mm; FMD<sub>max</sub> = maximaler Durchmesser der Art. brachialis nach Entstauung (reaktive Hyperämie). Angabe in mm und maximaler prozentualer Veränderung im Vergleich zum FMD<sub>base</sub>. Mittelw. = Mittelwert, SD = Standardabweichung. Gruppe AB = erst Tomatensupplementierung, dann Kontrolldiät, Gruppe BA = erst Kontrolldiät, dann Tomatensupplementierung

Der Unterschied in Bezug auf den FMDmax(%) -Wert zwischen chronischer (nach Rauchkarenz) und akuter (nach akutem Rauchen) Bedingung unter der Tomatensupplementierung war nicht signifikant niedriger als unter der Kontrolldiät; in der durchgeführten Varianzanalyse war der untersuchte Interaktionseffekt Tomaten- vs. Kontrollbedingung und chronisches vs. akutes Rauchen gemäß Hypothese 2 nicht signifikant ( $p = 0,228$ , ANOVA) (Tabelle 3.18).

Jedoch zeigte sich die generelle Beeinträchtigung der maximalen endothelabhängigen Vasodilatation durch das akute Rauchen sowohl unter Tomaten- als auch unter Kontrollbedingung, der Haupteffekt chronisch vs. akut war signifikant ( $p < 0,001$ , ANOVA) (Tabelle 3.18).

Weiterhin zeigten sich keine signifikanten Effekte, insbesondere auch keine Unterschiede in Bezug auf den AB- und BA-Arm der Studie.

Tabelle 3.18: Varianzanalyse der maximalen prozentualen endothelabhängigen Vasodilatation ( $FMD_{\max}$  (%)). Messungen nach (post) 2-wöchiger Tomatensupplementierung (Tomaten) und Kontrolldiät (Kontrolle). Messungen nach mindestens 10-stündiger Rauchkarenz (chronisch) und 20 min nach Rauchen einer Zigarette (akut).

| ANOVA                                       |              |              |           |              |
|---|--------------|--------------|-----------|--------------|
| Effekt                                      | F            | Hypothese df | Fehler df | Signifikanz  |
| Gruppe                                      | 1,760        | 1            | 18        | 0,201        |
| Tomaten_Kontrolle                           | 1,203        | 1            | 18        | 0,287        |
| chronisch_akut                              | 17,698       | 1            | 18        | 0,001        |
| Tomaten_Kontrolle * Gruppe                  | 0,503        | 1            | 18        | 0,487        |
| chronisch_akut * Gruppe                     | 2,128        | 1            | 18        | 0,162        |
| <b>Tomaten_Kontrolle * chronisch_akut</b>   | <b>1,561</b> | <b>1</b>     | <b>18</b> | <b>0,228</b> |
| Tomaten_Kontrolle * chronisch_akut * Gruppe | 0,721        | 1            | 18        | 0,407        |

df = degrees of freedom (Freiheitsgrade)

### 3.6 MAXIMALE ENDOTHELUNABHÄNGIGE VASODILATATION (NMD) VOR UND NACH TOMATENSUPPLEMENTIERUNG UND KONTROLLDIÄT

Die Messung der nitro-vermittelten endothelunabhängigen Vasodilatation (NMD) erfolgte jeweils im Anschluss an die Messung der endothelabhängigen Vasodilatation (FMD) und erfolgte entsprechend sowohl nach den FMD-Messungen nach mindestens 10-stündiger Rauchkarenz (zur Erfassung chronischer Wirkungen) als auch nach den FMD-Messungen nach akutem Rauchen, die nur an den beiden Messtagen zum Ende (post) der jeweiligen Interventionsphase durchgeführt wurden.

Die Werte der maximalen prozentualen nitro-vermittelten Vasodilatation ( $NMD_{\max}$  (%)) nach Rauchkarenz lagen in den Messungen vor und nach Tomatensupplementierung (prä-post) bei 20,13 % ( $\pm 4,45$  %) bzw. 19,55 % ( $\pm 4,85$  %) sowie vor und nach Kontrolldiät bei 21,03 % ( $\pm 6,35$  %) bzw. 21,05 % ( $\pm 5,53$  %) (Abbildungen 3.7 und 3.8, Tabelle 3.19). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Behandlungssequenz (Tomatensupplementierung vs. Kontrolldiät) und Messung zu Beginn und Ende (prä vs. post) des jeweiligen Zyklus, der zugehörige Interaktionseffekt Tomaten vs. Kontrolle und prä vs. post war nicht signifikant ( $p = 0,721$ , ANOVA) (Tabelle 3.20). Auch keiner der anderen in der Varianzanalyse untersuchten Effekte zeigte signifikante Unterschiede.

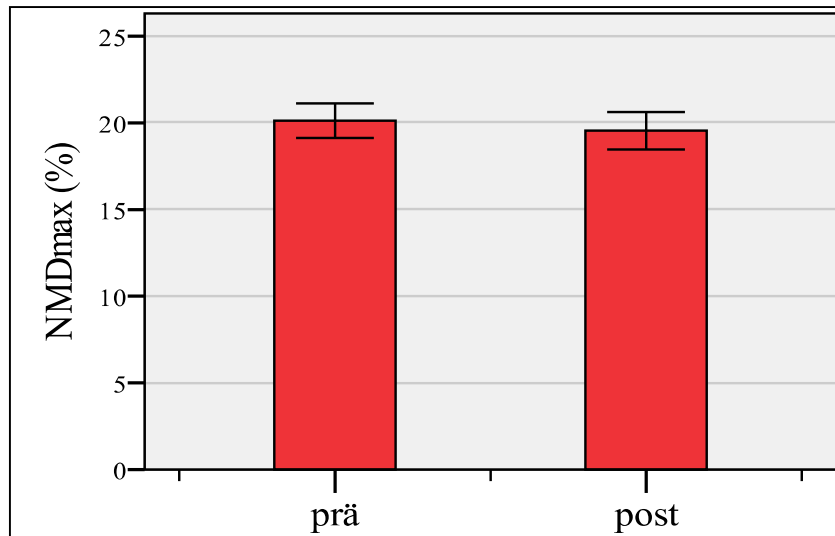


Abbildung 3.7: Maximale prozentuale nitro-vermittelte endothelunabhängige Vasodilatation vor und nach 2-wöchiger Tomatensupplementierung (n = 20)

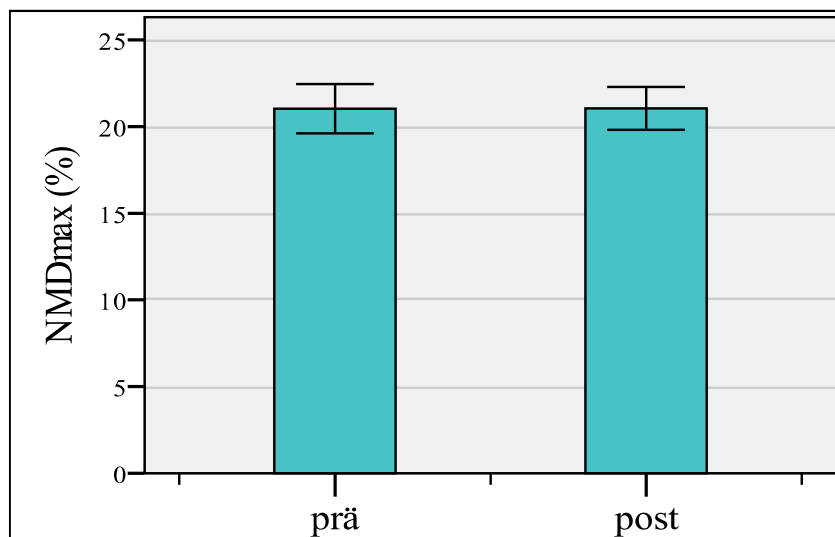


Abbildung 3.8: Maximale prozentuale nitro-vermittelte endothelunabhängige Vasodilatation vor und nach 2-wöchiger Kontrolldiät (n = 20)



Tabelle 3.19: Nitro-vermittelte endothelunabhängige Vasodilatation (NMD) vor und nach 2-wöchiger Tomatensupplementierung und Kontrolldiät. Darstellung der Studienarme AB und BA einzeln und gemeinsam. Alle Messungen nach mindestens 10-stündiger Rauchkarenz (chronisches Zigarettenrauchen).

|                                |               | Tomatensupplementierung |              |             |              |             | Kontrolldiät |             |              |             |
|--------------------------------|---------------|-------------------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|
|                                |               | prä                     |              |             | post         |             | prä          |             | post         |             |
|                                |               | N                       | Mittelw.     | SD          | Mittelw.     | SD          | Mittelw.     | SD          | Mittelw.     | SD          |
| <b>NMD<sub>base</sub> (mm)</b> | A_B           | 10                      | 0,40         | 0,03        | 0,39         | 0,03        | 0,39         | 0,02        | 0,40         | 0,04        |
|                                | B_A           | 10                      | 0,38         | 0,05        | 0,39         | 0,05        | 0,38         | 0,06        | 0,37         | 0,06        |
|                                | <b>Gesamt</b> | <b>20</b>               | <b>0,39</b>  | <b>0,04</b> | <b>0,39</b>  | <b>0,04</b> | <b>0,39</b>  | <b>0,04</b> | <b>0,38</b>  | <b>0,05</b> |
| <b>NMD<sub>max</sub> (mm)</b>  | A_B           | 10                      | 0,47         | 0,03        | 0,47         | 0,03        | 0,47         | 0,04        | 0,47         | 0,04        |
|                                | B_A           | 10                      | 0,46         | 0,06        | 0,46         | 0,06        | 0,46         | 0,06        | 0,46         | 0,06        |
|                                | <b>Gesamt</b> | <b>20</b>               | <b>0,46</b>  | <b>0,04</b> | <b>0,47</b>  | <b>0,05</b> | <b>0,47</b>  | <b>0,05</b> | <b>0,46</b>  | <b>0,05</b> |
| <b>NMD<sub>max</sub> (%)</b>   | A_B           | 10                      | 19,39        | 5,08        | 19,24        | 4,15        | 19,88        | 6,69        | 19,31        | 3,09        |
|                                | B_A           | 10                      | 20,87        | 3,86        | 19,86        | 5,67        | 22,18        | 6,13        | 22,80        | 6,95        |
|                                | <b>Gesamt</b> | <b>20</b>               | <b>20,13</b> | <b>4,45</b> | <b>19,55</b> | <b>4,85</b> | <b>21,03</b> | <b>6,35</b> | <b>21,05</b> | <b>5,53</b> |

NMD<sub>base</sub> = Ruhedurchmesser, Durchmesser der Art. brachialis vor Nitro-Applikation in mm; NMD<sub>max</sub> = maximaler Durchmesser der Art. brachialis nach Nitro-Applikation. Angabe in mm und maximaler prozentualer Veränderung im Vergleich zum NMD<sub>base</sub>. Mittelw. = Mittelwert, SD = Standardabweichung. Gruppe AB = erst Tomatensupplementierung, dann Kontrolldiät, Gruppe BA = erst Kontrolldiät, dann Tomatensupplementierung

Tabelle 3.20: Varianzanalyse der maximalen prozentualen endothelunabhängigen Vasodilatation (NMD<sub>max</sub> (%)). Messungen vor und nach (prä vs. post) 2-wöchiger Tomatensupplementierung (Tomaten) und Kontrolldiät (Kontrolle). Alle Messungen nach mindestens 10-stündiger Rauchkarenz (chronisches Zigarettenrauchen).

| ANOVA                                 |              |              |           |              |
|---------------------------------------|--------------|--------------|-----------|--------------|
| Effekt                                | F            | Hypothese df | Fehler df | Signifikanz  |
| Gruppe                                | 1,118        | 1            | 18        | 0,304        |
| Tomaten_Kontrolle                     | 2,251        | 1            | 18        | 0,151        |
| prä_post                              | 0,084        | 1            | 18        | 0,775        |
| Tomaten_Kontrolle * Gruppe            | 1,321        | 1            | 18        | 0,265        |
| prä_post * Gruppe                     | 0,008        | 1            | 18        | 0,929        |
| <b>Tomaten_Kontrolle * prä_post</b>   | <b>0,132</b> | <b>1</b>     | <b>18</b> | <b>0,721</b> |
| Tomaten_Kontrolle * prä_post * Gruppe | 0,376        | 1            | 18        | 0,547        |

df = degrees of freedom (Freiheitsgrade)

Auch in den Messungen der NMD, die im Anschluss an die FMD-Messung nach Rauchen einer Zigarette stattfanden, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Behandlungsphase (Tomatensupplementierung vs. Kontrolldiät) und Messung nach akutem Rauchen und nach Rauchkarenz (chronisch). Der zugehörige untersuchte Interaktionseffekt Tomaten vs. Kontrolle und akut vs. chronisch war ebenfalls nicht signifikant ( $p = 0,228$ , ANOVA)

(Tabelle 3.22). Es zeigte sich jedoch, dass die maximalen NMD-Werte in der Messung nach akutem Rauchen niedriger lagen als in der Messung nach Rauchkarenz (chronisch) (Tabelle 3.21), in der Varianzanalyse war der Haupteffekt chronisch vs. akut signifikant ( $p = 0,02$ , ANOVA) (Tabelle 3.22).

Außerdem signifikant war der Interaktionseffekt Tomaten vs. Kontrolle und Gruppe. Dieser Effekt stellt wahrscheinlich ein methodisches Artefakt dar.

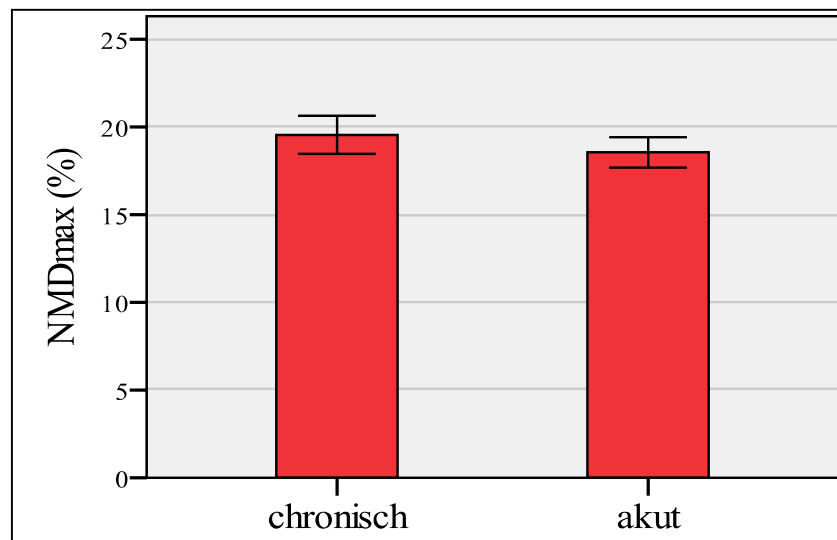


Abbildung 3.9: Maximale prozentuale nitro-vermittelte Vasodilatation nach 2-wöchiger Tomatensupplementierung. Chronisch = Messung der Auswirkungen chronischen Zigarettenrauchens nach mindestens 10-stündiger Rauchkarenz, Akut = Messung der Auswirkungen akuten Zigarettenrauchens 20 min nach Rauchen einer Zigarette ( $n = 20$ )

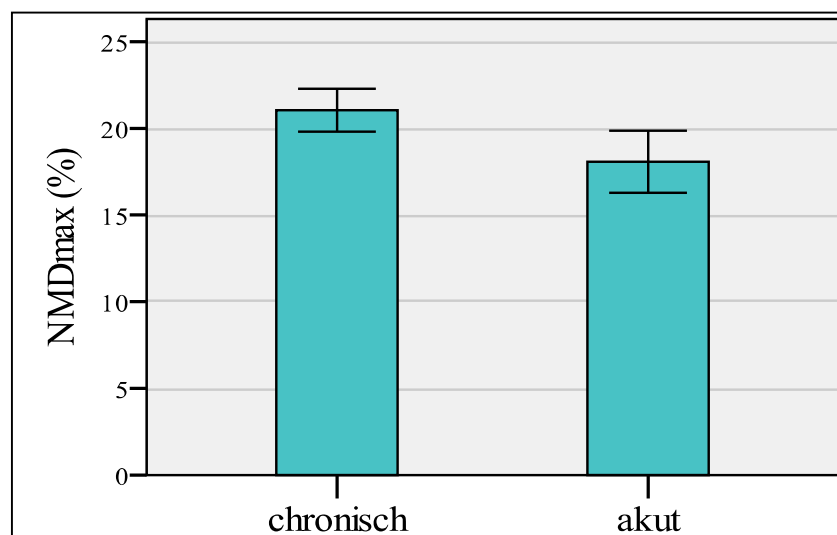


Abbildung 3.10: Maximale prozentuale nitro-vermittelte Vasodilatation nach 2-wöchiger Kontrolldiät. Chronisch = Messung der Auswirkungen chronischen Zigarettenrauchens nach mindestens 10-stündiger Rauchkarenz, Akut = Messung der Auswirkungen akuten Zigarettenrauchens 20 min nach Rauchen einer Zigarette ( $n = 20$ )

Tabelle 3.21: Nitro-vermittelte endothelunabhängige Vasodilatation (NMD) nach 2-wöchiger Tomatensupplementierung und Kontrolldiät. Chronisch = Messung der Auswirkungen chronischen Zigarettenrauchens nach mindestens 10-stündiger Rauchkarenz, Akut = Messung der Auswirkungen akuten Zigarettenrauchens 20 min nach Rauchen einer Zigarette. Darstellung der Studienarme AB und BA einzeln und gemeinsam.

|                               |               | N         | Tomatensupplementierung |             |              |             | Kontrolldiät |             |              |             |
|-------------------------------|---------------|-----------|-------------------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|
|                               |               |           | chronisch               |             | akut         |             | chronisch    |             | akut         |             |
|                               |               |           | Mittelw.                | SD          | Mittelw.     | SD          | Mittelw.     | SD          | Mittelw.     | SD          |
| <b>NMD<sub>base</sub>(mm)</b> | A_B           | 10        | 0,39                    | 0,03        | 0,40         | 0,03        | 0,40         | 0,04        | 0,41         | 0,04        |
|                               | B_A           | 10        | 0,39                    | 0,05        | 0,40         | 0,05        | 0,37         | 0,06        | 0,38         | 0,07        |
|                               | <b>Gesamt</b> | <b>20</b> | <b>0,39</b>             | <b>0,04</b> | <b>0,40</b>  | <b>0,04</b> | <b>0,38</b>  | <b>0,05</b> | <b>0,40</b>  | <b>0,06</b> |
| <b>NMD<sub>max</sub>(mm)</b>  | A_B           | 10        | 0,47                    | 0,03        | 0,48         | 0,04        | 0,47         | 0,04        | 0,48         | 0,04        |
|                               | B_A           | 10        | 0,46                    | 0,06        | 0,47         | 0,06        | 0,46         | 0,06        | 0,45         | 0,06        |
|                               | <b>Gesamt</b> | <b>20</b> | <b>0,47</b>             | <b>0,05</b> | <b>0,47</b>  | <b>0,05</b> | <b>0,46</b>  | <b>0,05</b> | <b>0,47</b>  | <b>0,05</b> |
| <b>NMD<sub>max</sub>(%)</b>   | A_B           | 10        | 19,24                   | 4,15        | 18,64        | 2,84        | 19,31        | 3,09        | 15,81        | 6,12        |
|                               | B_A           | 10        | 19,86                   | 5,67        | 18,46        | 4,83        | 22,80        | 6,95        | 20,34        | 9,28        |
|                               | <b>Gesamt</b> | <b>20</b> | <b>19,55</b>            | <b>4,85</b> | <b>18,55</b> | <b>3,86</b> | <b>21,05</b> | <b>5,53</b> | <b>18,08</b> | <b>8,00</b> |

NMD<sub>base</sub> = Ruhedurchmesser, Durchmesser der Art. brachialis vor Nitro-Applikation in mm; NMD<sub>max</sub> = maximaler Durchmesser der Art. brachialis nach Nitro-Applikation. Angabe in mm und maximaler prozentualer Veränderung im Vergleich zum NMD<sub>base</sub>. Mittelw. = Mittelwert, SD = Standardabweichung. Gruppe AB = erst Tomatensupplementierung, dann Kontrolldiät, Gruppe BA = erst Kontrolldiät, dann Tomatensupplementierung.

Tabelle 3.22: Varianzanalyse der maximalen prozentualen nitro-vermittelten endothelunabhängigen Vasodilatation (NMD<sub>max</sub>(%)). Messungen nach (post) 2-wöchiger Tomatensupplementierung (Tomaten) und Kontrolldiät (Kontrolle). Messungen nach mindestens 10-stündiger Rauchkarenz (chronisch) und 20 min nach Rauchen einer Zigarette (akut)

| ANOVA                                       |              |              |           |              |
|---|--------------|--------------|-----------|--------------|
| Effekt                                      | F            | Hypothese df | Fehler df | Signifikanz  |
| Gruppe                                      | 0,973        | 1            | 18        | 0,337        |
| Tomaten_Kontrolle                           | 0,373        | 1            | 18        | 0,549        |
| Tomaten_Kontrolle * Gruppe                  | 5,002        | 1            | 18        | 0,038        |
| chronisch_akut                              | 6,504        | 1            | 18        | 0,020        |
| chronisch_akut * Gruppe                     | 0,005        | 1            | 18        | 0,943        |
| <b>Tomaten_Kontrolle * chronisch_akut</b>   | <b>1,558</b> | <b>1</b>     | <b>18</b> | <b>0,228</b> |
| Tomaten_Kontrolle * chronisch_akut * Gruppe | 0,341        | 1            | 18        | 0,566        |

### 3.7 ZEITVERLAUF DER ENDOTHELABHÄNGIGEN VASODILATATION (FMD)

Zur Messung der FMD wurde nach Ablassen der Staumanschette, wie in 2.4.4 beschrieben, über einen Zeitraum von drei Minuten im Abstand von 15 Sekunden der Durchmesser der

Art. brachialis bestimmt. Nach einer geringfügigen Vasokonstriktion zum Zeitpunkt von 15 s wurde - unabhängig vom Messzeitpunkt - die maximale endothelabhängige Vasodilatation nach 45 bis 60 Sekunden erreicht. Nach drei Minuten lag der mittlere Gefäßdurchmesser zu allen Messzeitpunkten wieder nahe am Ausgangsdurchmesser. Zum Messzeitpunkt nach Kontrolldiät lag die FMD insgesamt etwas niedriger als nach Tomatensupplementierung.

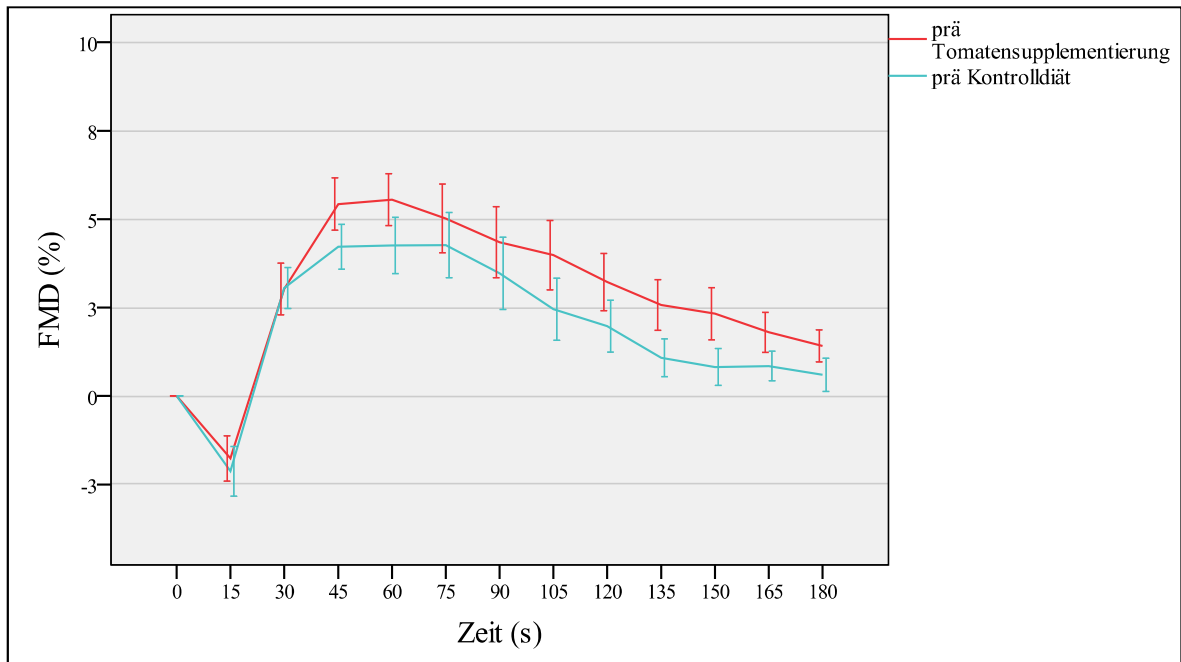


Abbildung 3.11: Darstellung der FMD-Messpunkte über 3 Minuten alle 15 Sekunden zu Beginn der jeweiligen Interventionsphase (prä). Messungen nach Rauchkarenz.

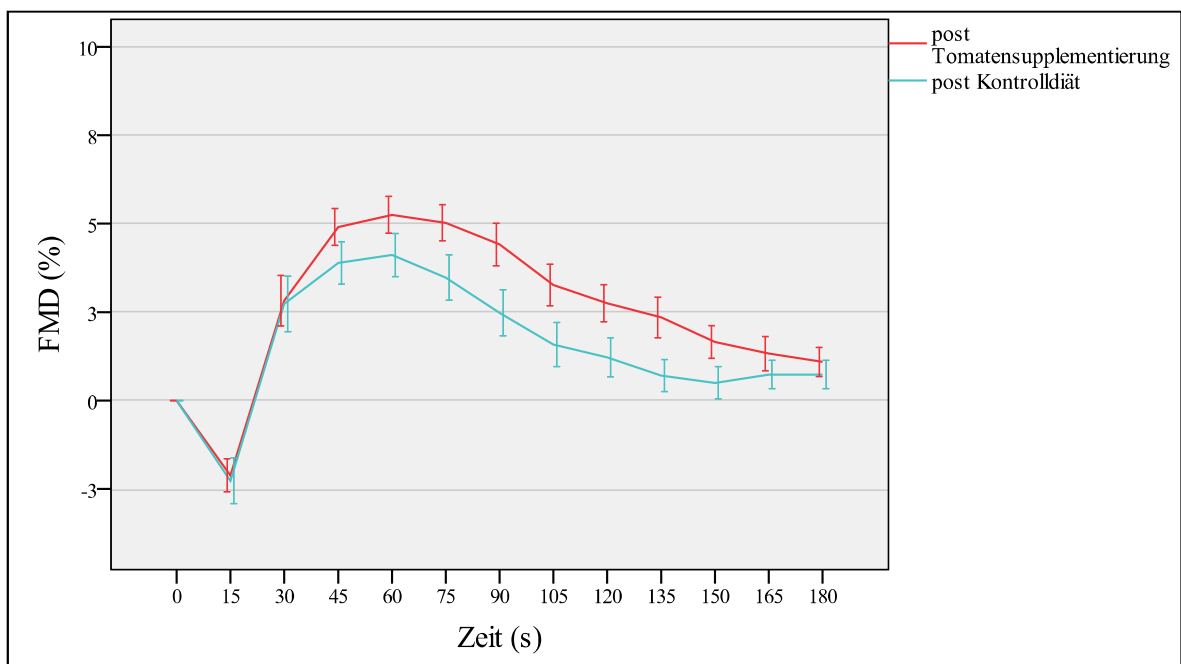


Abbildung 3.12: Darstellung der FMD-Messpunkte über 3 Minuten alle 15 Sekunden zum Ende der jeweiligen Interventionsphase (post). Messungen nach Rauchkarenz.

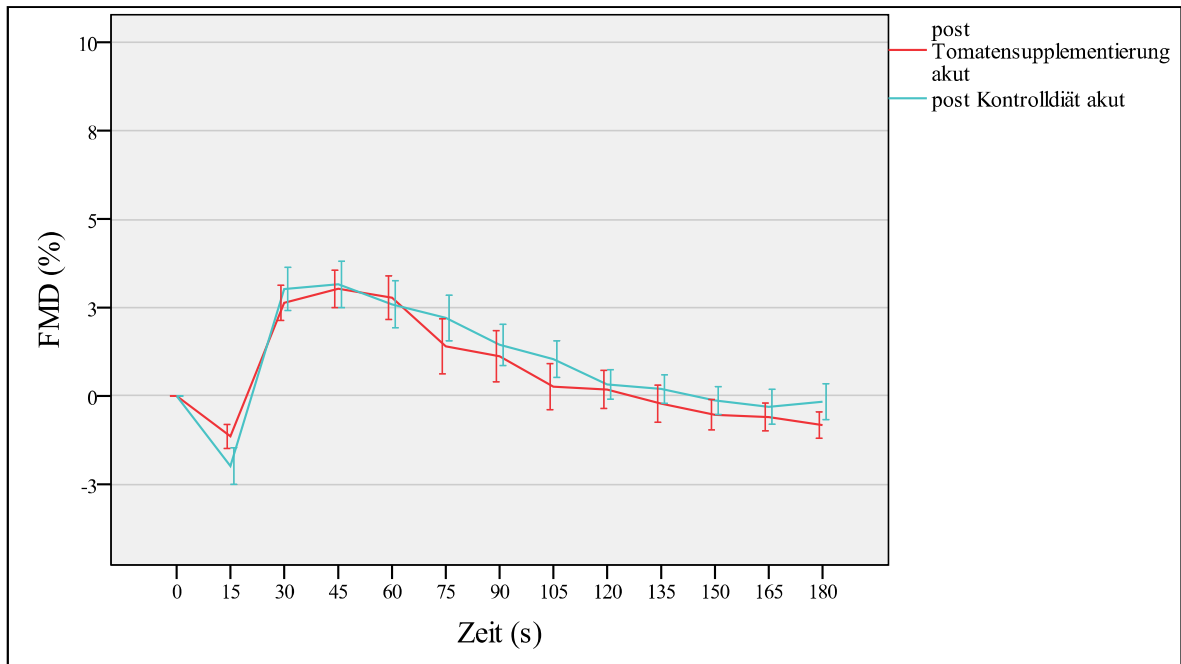


Abbildung 3.13: Darstellung der FMD-Messpunkte über 3 Minuten alle 15 Sekunden zum Ende der jeweiligen Interventionsphase (post). Messungen nach akutem Zigarettenrauchen.

### 3.8 ZEITVERLAUF DER ENDOTHELUNABHÄNGIGEN VASODILATATION (NMD)

Bei Messung der NMD wurde der Durchmesser der Art. brachialis nach Applikation des Nitrosprays in 30-sekündigen Abständen über einen Zeitraum von 6 Minuten bestimmt.

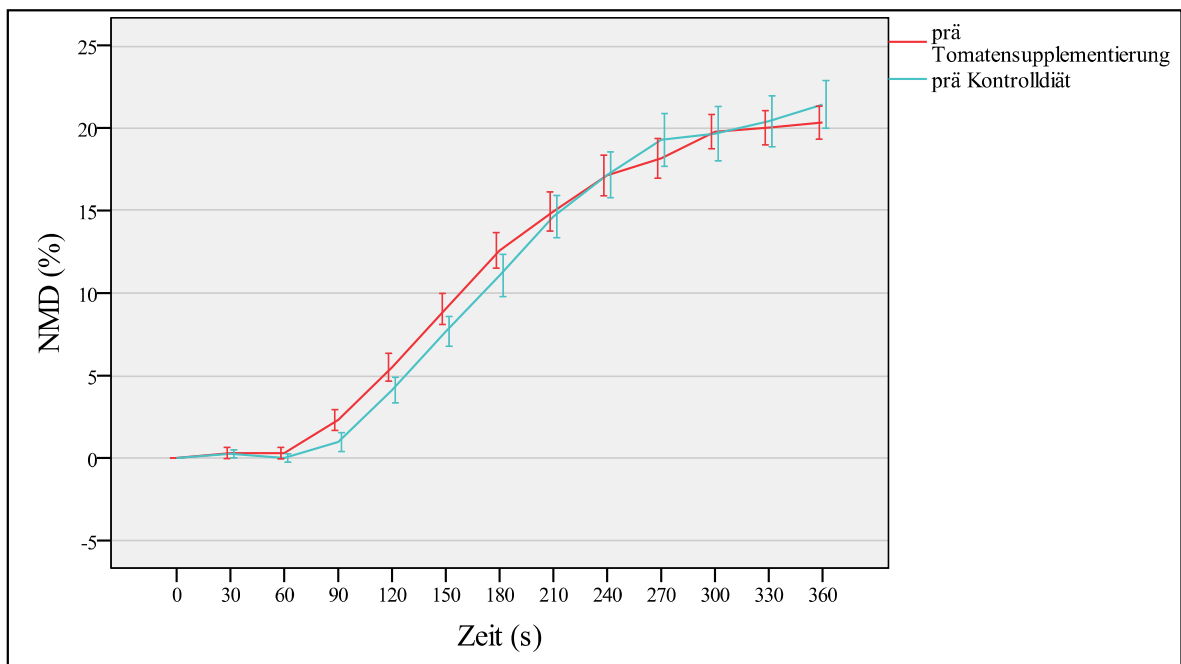


Abbildung 3.14: Darstellung der NMD-Messpunkte über 6 Minuten alle 30 Sekunden zu Beginn der jeweiligen Interventionsphase (prä). Messungen nach Rauchkarenz.

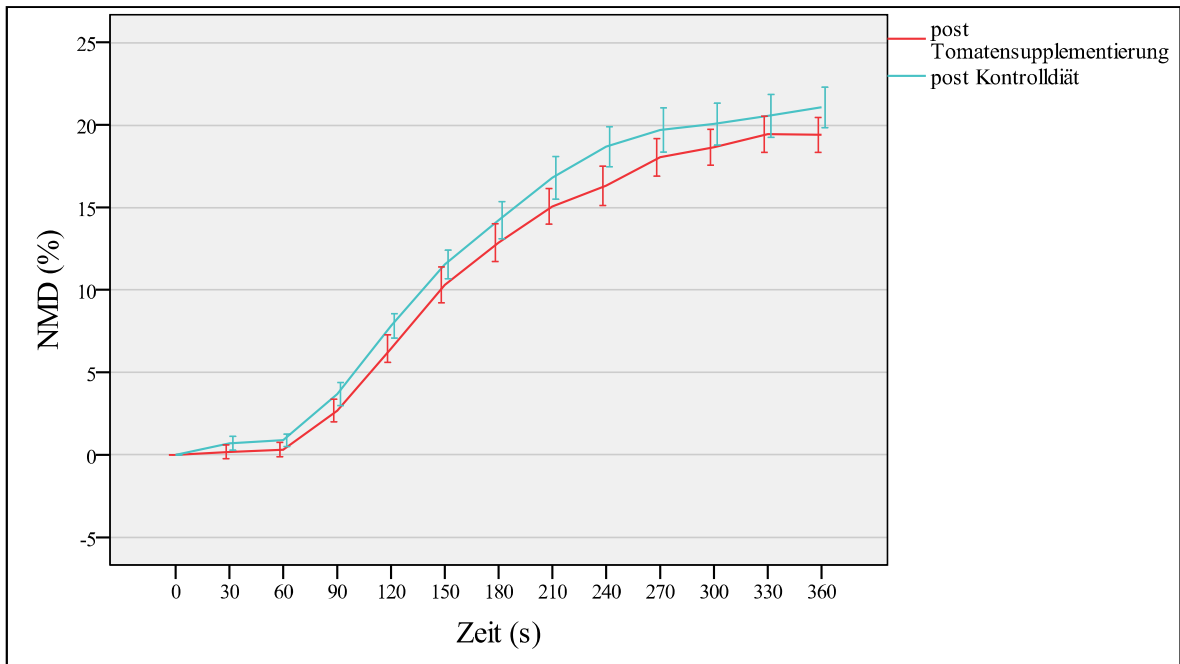


Abbildung 3.15: Darstellung der NMD-Messpunkte über 6 Minuten alle 30 Sekunden zum Ende der jeweiligen Interventionsphase (post). Messungen nach Rauchkarenz.

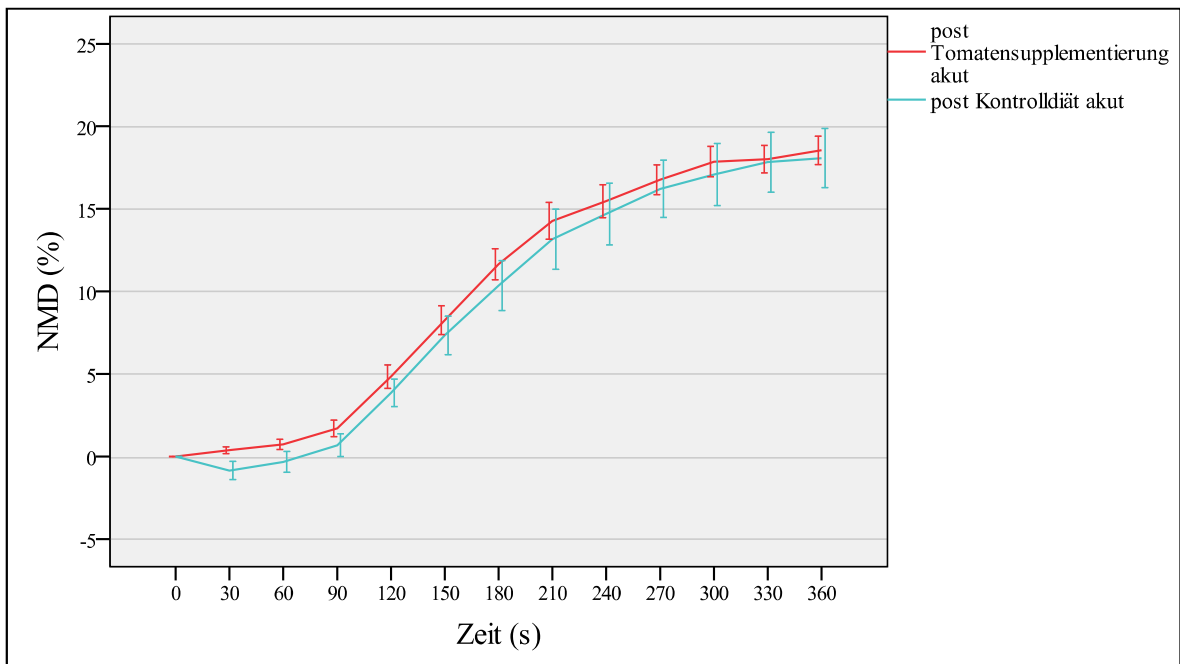


Abbildung 3.16: Darstellung der NMD-Messpunkte über 6 Minuten alle 30 Sekunden zum Ende der jeweiligen Interventionsphase (post). Messungen nach akutem Rauchen.

## 3.9 KORRELATIONEN UNTERSUCHTER PARAMETER

### 3.9.1 GESAMT-LYCOPIN UND FMD

Die Gesamt-Lycopinplasmakonzentration zeigte sich nicht korreliert mit ermittelten Werten der maximalen prozentualen endothelabhängigen Vasodilatation (FMDmax (%)), der Korrelations-

koeffizient nach Pearson lag bei 0,322 und war damit nicht signifikant (Tabelle 3.23 und Abbildung 3.17).

Tabelle 3.23: Korrelation von FMD<sub>max</sub> (%) und Gesamt-Lycopinplasmakonzentration am 2. Studientermin (Gruppe AB = prä Tomatensupplementierung, Gruppe BA = prä Kontrolldiät)

| <b>Korrelationen</b>         |                          | <b>Ges.-Lycopin (µmol/L)</b> |
|------------------------------|--------------------------|------------------------------|
| <b>FMD<sub>max</sub> (%)</b> | Korrelation nach Pearson | 0,322                        |
|                              | Signifikanz (2-seitig)   | 0,166                        |
|                              | N                        | 20                           |

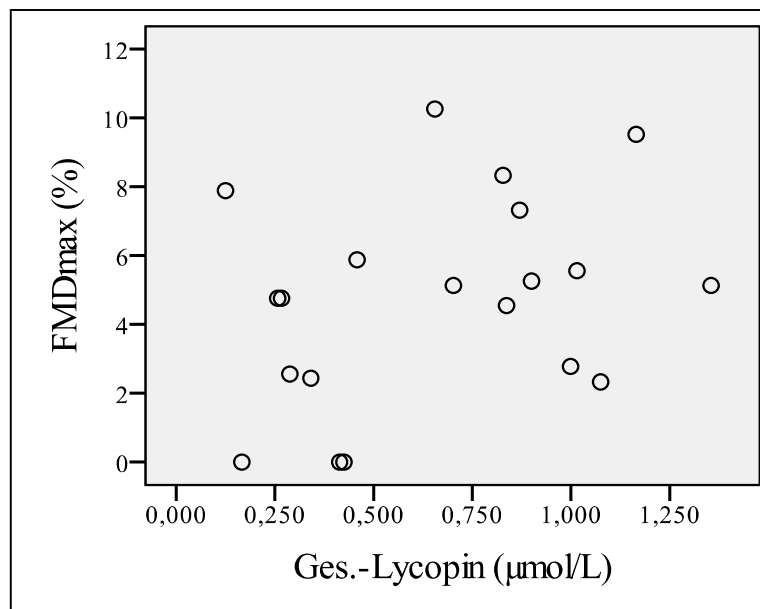


Abbildung 3.17: Korrelation von FMD<sub>max</sub> (%) und Gesamt-Lycopinplasmakonzentration am 2. Studientermin (Gruppe AB = prä Tomatensupplementierung, Gruppe BA = prä Kontrolldiät)

### 3.9.2 GESAMT-LYCOPIN UND GESAMT-CHOLESTERIN

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Gesamt-Lycopinplasmakonzentration und Gesamt-Cholesterinplasmakonzentration, der Korrelationskoeffizient nach Pearson war nicht signifikant (Tabelle 3.24, Abbildung 3.18).

Tabelle 3.24: Korrelation von Gesamt-Cholesterinplasmakonzentration und Gesamt-Lycopinplasmakonzentration am 2. Studientermin (Gruppe AB = prä Tomatensupplementierung, Gruppe BA = prä Kontrolldiät)

| <b>Korrelationen</b>            |                          | <b>Ges.-Lycopin (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b> |
|---------------------------------|--------------------------|--|
| <b>Ges.-Cholesterin (mg/dl)</b> | Korrelation nach Pearson | 0,256  |
|                                 | Signifikanz (2-seitig)   | 0,276  |
|                                 | N                        | 20   |

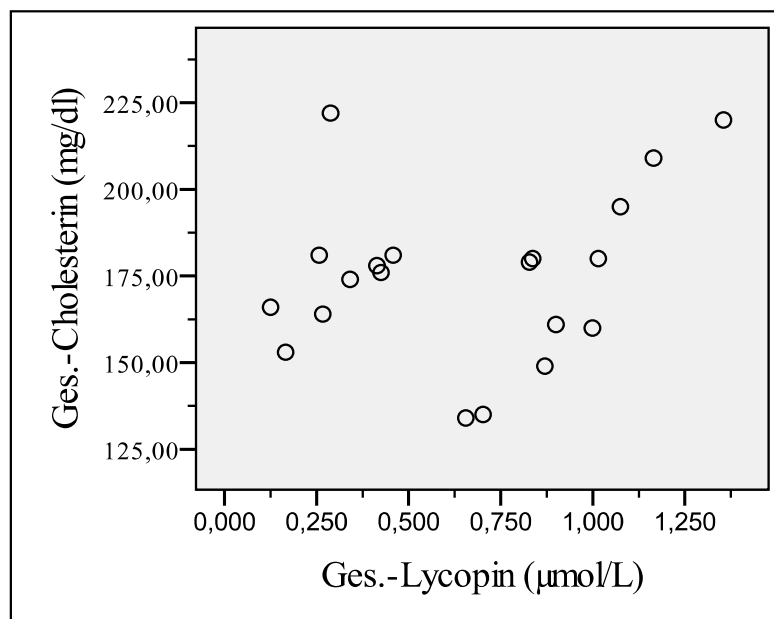


Abbildung 3.18: Korrelation von Gesamt-Cholesterinplasmakonzentration und Gesamt-Lycopinplasmakonzentration am 2. Studientermin (Gruppe AB = prä Tomatensupplementierung, Gruppe BA = prä Kontrolldiät)



### **3.10 RELIABILITÄT DER MESSMETHODE - EIN INTRA- UND INTER-RATER VERGLEICH**

Zur Überprüfung der Messgenauigkeit der im Anschluss an die Bildaquisition durchgeführten Analyse der Endothelfunktionsmessungen über verschiedene Messungen des gleichen Untersuchers (intrarater Reliabilität) sowie über Messungen von verschiedenen Untersuchern (interrater Reliabilität) erfolgte eine Analyse mittels Intraklassenkorrelationskoeffizient. Zur Untersuchung der intrarater Reliabilität wurde der Intraklassenkorrelationskoeffizient zwischen zwei Messreihen desselben Untersuchers gebildet und zur Untersuchung der interrater Reliabilität zwischen zwei Messreihen von zwei verschiedenen Untersuchern. Für die intrarater Reliabilität lag die Höhe des Intraklassenkorrelationskoeffizienten für einzelne Maße bei 0,954 und für die interrater Reliabilität bei 0,873. Der Intraklassenkorrelationskoeffizient hat einen Wertebereich von 0 bis 1, wobei 1 absolute Übereinstimmung und 0 keine Übereinstimmung bedeutet. Werte über 0,7 gelten als zufriedenstellend, Werte über 0,9 als gut.

## **4 DISKUSSION**

Epidemiologische, klinische und experimentelle Studien deuten dahin, dass sich Tomaten, bzw. ihre Inhaltsstoffe und unter diesen insbesondere das Lycopin, positiv auf die vaskuläre Endothelfunktion auswirken könnten.<sup>6,97,100</sup>

Vorliegende randomisierte kontrollierte Interventionstudie untersuchte im Cross-over Design die Wirkung einer 2-wöchigen Tomatensupplementierung bestehend aus täglich 70 g Tomatenmark auf die vaskuläre Endothelfunktion 20 gesunder rauchender junger Männer. Untersucht wurden sowohl mögliche Wirkungen der Tomatensupplementierung auf die Endothelfunktion gemessen nach Rauchkarenz (chronisch) als auch auf die Endothelfunktion gemessen nach akutem Rauchen einer Zigarette (akut). Außerdem wurden die Blutlipide auf Unterschiede geprüft, um mögliche günstige Wirkungen der Tomatensupplementierung auf den Lipidstatus zu erfassen.

### **4.1 STUDIENKONZEPT**

Die vorliegende Interventionsstudie ist gekennzeichnet durch ein randomisiertes Cross-over Design. Die vor Studienbeginn durchgeführte zufällige Einteilung der Probanden in zwei Gruppen entschied über die Reihenfolge der Behandlungsphasen, wodurch bekannte und unbekannte Einflussfaktoren gleichmäßig auf die beiden Gruppen verteilt wurden. Das Cross-over Design ermöglichte es, dass jeder Proband sowohl die 2-wöchige Tomatensupplementierung (Brötchen, 10 g Butter, 70 g Tomatenmark) als auch die Kontrolldiät (Brötchen, 10 g Butter) konsumierte und somit jeder seine eigene Kontrolle stellte. Ein weiterer Vorteil des gewählten Cross-over Designs ist, dass im Vergleich zu einem herkömmlichen Studiendesign mit einer kleineren Zahl von Probanden signifikante Ergebnisse erzielt werden können.<sup>122</sup> Die gewählte Zufuhr der Tomateninhaltsstoffe in Form von Tomatenmark machte eine Verblindung der Probanden und des Untersuchers an den unterschiedlichen Untersuchungstagen und im Verlauf der Behandlungsphasen unmöglich. Da die Auswertung der aufgezeichneten Endothelfunktionsuntersuchungen jedoch codiert und zeitlich getrennt erfolgte, konnte doch eine ausreichende Verblindung erreicht werden.

Die Definition von Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. 2.1) diente dazu, eine möglichst homogene Probandengruppe zu erhalten und somit Störgrößen zu vermindern bzw. auszuschließen. Erkrankungen wie arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus, die ihrerseits einen Einfluss auf

die endotheliale Gefäßfunktion ausüben<sup>45,123</sup>, führten zum Ausschluss aus der Studie. Auch die Einnahme antioxidativ oder modifizierend auf die Gefäßfunktion wirkender Medikamente oder Vitaminpräparate war Ausschlusskriterium.

Der Einschluss nur männlicher Probanden schloss eine Beeinflussung der Studienergebnisse durch Veränderungen der endothelialen Gefäßfunktion aus, wie er bei Frauen im Verlauf des Menstruationszyklus auftritt.<sup>124</sup>

Die Gruppe der männlichen Raucher zwischen 20 und 35 Jahren stellt eine Studienpopulation dar, deren Gefäßsystem durch das Zigarettenrauchen belastet ist und von denen eine eingeschränkte Endothelfunktion zu erwarten ist.<sup>41,63</sup> Die Begrenzung des Probandenalters auf unter 35 Jahre zielte auf eine Probandengruppe, bei der (noch) keine irreversiblen Schädigungen der Gefäße zu erwarten waren. Die lange Studiendauer von acht Wochen und die für den gesamten Studienverlauf vorgegebenen Ernährungsrichtlinien, die den Verzehr lycopinhaltiger Lebensmittel - mit Ausnahme des gestellten Tomatenmarks - möglichst weitgehend reduzieren sollten, stellten eine erhebliche Anforderung an die Compliance der Probanden dar. Für einige Probanden war sie mit einer deutlichen Ernährungsumstellung verbunden. Die Ergebnisse der Veränderungen der mittleren Gesamt-Lycopinkonzentration - als Marker des verzehrten Tomatenmarks - im Studienverlauf (vgl. 3.3) lassen jedoch den Schluss auf eine gute Compliance der Probanden zu.

## 4.2 TOMATENSUPPLEMENTIERUNG UND LYCOPINAUFNAHME

Der tägliche Konsum von 70 g zweifach konzentriertem Tomatenmark in Kombination mit einem Brötchen und 10 g Butter über zwei Wochen führte zu einem hochsignifikanten Unterschied der prä- und post-Messung in der Tomatenbehandlung im Vergleich zur Kontrollbehandlung (vgl. Tabelle 3.5).

Der Gehalt an Gesamt-Lycopin pro 100 g Frischmasse im in vorliegender Studie verwendeten Tomatenmark lag bei 61,38 mg ( $\pm$  0,92 mg) (vgl. Tabelle 3.3) und erwies sich damit als deutlich höher als der roher Tomaten oder Tomatensäfte.<sup>85</sup>

Zu Studienbeginn - vor jeglicher Intervention - lag die mittlere Gesamt-Lycopinplasmakonzentration der Probanden bei 0,730  $\mu$ mol/L ( $\pm$  0,314  $\mu$ mol/L) (vgl. Tabelle 3.4). Dieser Wert liegt geringfügig höher als die im Rahmen der multinationalen EPIC Studie für Deutschland erhobene mittlere Lycopinplasmakonzentration bei normaler Ernährung.<sup>125</sup>

Männliche Probanden hatten in dieser Untersuchung eine mittlere Lycopinplasmakonzentration von  $0,59 \mu\text{mol/L}$  ( $\pm 0,34 \mu\text{mol/L}$ ) in Ostdeutschland und  $0,63 \mu\text{mol/L}$  ( $\pm 0,32 \mu\text{mol/L}$ ) in Westdeutschland. Der in vorliegender Untersuchung erhobene Wert liegt sehr dicht an dem an insgesamt 3089 Probanden in 16 europäischen Regionen erhobenen europäischen Mittelwert, der für die Subgruppe der männlichen Probanden mit  $0,74 \mu\text{mol/L}$  ( $\pm 0,42 \mu\text{mol/L}$ ) ermittelt wurde. Untersuchungen in den USA weisen auf eine dort insgesamt etwas niedrigere durchschnittliche Lycopinplasmakonzentration in der Bevölkerung hin.<sup>126,127</sup>

Möglich ist, dass sich die in vorliegender Studie untersuchte Studienpopulation junger Männer grundsätzlich etwas lycopinreicher ernährt als die Durchschnittsbevölkerung oder, dass sie sich in Erwartung des Studienbeginns und der damit verbundenen Lycopinkarenz vor Studienbeginn lycopinreicher als normalerweise ernährte.

Zu Beginn der beiden Behandlungsphasen - jeweils nach 2-wöchiger Auswaschphase - lag die mittlere Lycopinplasmakonzentration jeweils deutlich niedriger als in der Untersuchung zu Studienbeginn; zu Beginn der Tomatensupplementierungsphase lag sie bei  $0,324 \mu\text{mol/L}$  ( $\pm 0,250 \mu\text{mol/L}$ ) und zu Beginn der Kontrolldiät bei  $0,436 \mu\text{mol/L}$  ( $\pm 0,239 \mu\text{mol/L}$ ). Man darf also annehmen, dass erstens die vorgegebenen Ernährungsrichtlinien von den Probanden befolgt wurden und sie sich während der Studiendauer - abgesehen vom verabreichten Tomatenmark - möglichst lycopinarm ernährten und dass zweitens die vorgesehenen 2-wöchigen Auswaschphasen ausreichend lang waren.

Nach 2-wöchiger Tomatensupplementierung mit einem täglichen Verzehr von 70 g zweifach konzentrierten Tomatenmark und einer entsprechenden Zufuhr von 43 mg Gesamt-Lycopin täglich lag die mittlere Lycopinplasmakonzentration der Probanden bei  $0,867 \mu\text{mol/L}$  ( $\pm 0,197 \mu\text{mol/L}$ ). Der prä- vs. post-Unterschied im Vergleich zur Kontrolldiät war hochsignifikant ( $p = 0,000$ , ANOVA) (vgl. Tabelle 3.5).

In einer anderen Lycopin-Interventionsstudie, die in den Jahren 2007/2008 ebenfalls an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie der Charité durchgeführt wurde, lag bei Verzehr gleicher Mengen eines sehr ähnlichen Tomatenmarks die mittlere Lycopinplasmakonzentration nach 24 Stunden bei  $0,423 \mu\text{mol/L}$  ( $\pm 0,178 \mu\text{mol/L}$ ) und nach sieben Tagen bei  $0,752 \mu\text{mol/L}$  ( $\pm 0,250 \mu\text{mol/L}$ ).<sup>119</sup> Im Vergleich mit diesen Werten scheint zwar die 2-wöchige Interventionsdauer eine etwas höhere Gesamt-Lycopinkonzentration zu bewirken, der geringere Anstieg der Konzentration in der zweiten Woche der Intervention

bestätigt jedoch einen gewissen Sättigungseffekt der Lycopinaufnahme, wie er u.a. von Stahl und Sies beschrieben wurde.<sup>88</sup>

Die in vorliegender Studie erzielten Lycopinplasmakonzentrationen nach Tomatensupplementierung entsprechen in etwa den in anderen Interventionsstudien erreichten Lycopinplasma- bzw. Serumkonzentrationen. Es bestehen jedoch Unterschiede in Abhängigkeit von Behandlungsdauer, -art, -menge und Dauer der vorherigen Auswaschphase. Hadley et al. erreichten nach 1-wöchiger Auswaschphase und nachfolgender Supplementierung mit 35 mg/Tag Lycopin in konzentrierter Tomatensauce nach 15-tägiger Intervention eine mittlere Lycopinplasmakonzentration von  $0,78 \mu\text{mol/L}$  ( $\pm 0,08 \mu\text{mol/L}$ ).<sup>94</sup> Eine höhere mittlere Lycopinkonzentration erreichten Kim et al. durch 3-wöchige Supplementierung von 30 mg Lycopin/Tag in Tomatensauce: Hier lag die mittlere Lycopinkonzentration nach Supplementierung bei  $1,26 \mu\text{mol/L}$  ( $\pm 0,10 \mu\text{mol/L}$ ), allerdings wurde keine Auswaschphase durchgeführt.<sup>128</sup>

### **4.3 WIRKUNG DER TOMATENSUPPLEMENTIERUNG AUF DEN LIPIDSTATUS**

Die LDL-Cholesterin-Erhöhung ebenso wie die HDL-Cholesterin-Erniedrigung gelten als Hauptrisikofaktoren in der Entstehung und Progression kardiovaskulärer Erkrankungen.<sup>129,130</sup> Eine positive Veränderung des Lipidstatus im Sinne einer Senkung des LDL-Cholesterins oder Erhöhung des HDL-Cholesterins könnte kardioprotektive Wirkungen von Tomatenprodukten vermitteln.

Anders als in einigen in der Vergangenheit von Fuhrman et al. und Silaste et al. publizierten Studien<sup>15,102</sup> konnten in vorliegender Untersuchung keine Hinweise auf mögliche positive Wirkungen der Tomatensupplementierung auf den Lipidstatus gefunden werden.

Die Analyse der mittleren Gesamt-Cholesterin-, der LDL-Cholesterin-, der HDL-Cholesterin- und der Triglyceridkonzentrationen im Plasma der Probanden ergab in Bezug auf den untersuchten Interaktionseffekt prä- vs. post-Messung und Tomatensupplementierung vs. Kontrolldiät keine signifikanten Unterschiede (vgl. Tabellen 3.8, 3.10, 3.12, 3.14). Auch in der durchgeführten Korrelationsuntersuchung zeigten sich keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Gesamt-Lycopinplasmakonzentration und der Gesamt-Cholesterinplasmakonzentration (Tabelle 3.24).

In Bezug auf die Konzentration des Gesamt-Cholesterins im Plasma im Studienverlauf ergab sich ein signifikanter Haupteffekt der prä- vs. post-Messung ( $p = 0,038$ , ANOVA) (Tabelle 3.8). Sowohl nach Tomatensupplementierung als auch nach Kontrolldiät lag die mittlere Gesamt-Cholesterinkonzentration höher als zu Beginn der jeweiligen Behandlungssequenz. Dies könnte durch die 10 g Butter, die gemeinsam mit dem Brötchen während beider Behandlungssequenzen von den Probanden täglich zu verzehren waren, bedingt sein. Die gleichzeitige Zufuhr der Butter und des Tomatenmarks erfolgte, weil es Hinweise darauf gibt, dass die Resorption der Carotinoide im Duodenum an das Vorhandensein von Nahrungsfetten gebunden ist.<sup>131,132</sup> Unter der gegebenen Bedingung der zusätzlichen täglichen Fettzufuhr war eine Abnahme der Gesamt-Cholesterin- bzw. LDL-Cholesterinkonzentration vermutlich erschwert. Unter Maßgabe positiver Einflüsse auf den Lipidstatus hätte zumindest jedoch der Anstieg der Konzentration des Gesamt-Cholesterins unter Tomatensupplementierung geringer ausfallen müssen. Dies war nicht der Fall.

Bisher durchgeführte Studien zu Einflüssen einer Tomaten- bzw. Lycopinsupplementierung auf den Lipidstatus kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen. Fuhrman et al. berichteten über eine inhibierende Wirkung von Lycopin auf die Cholesterinsynthese in einer Makrophagenzelllinie und in einer humanen Interventionsstudie resultierte die Zufuhr von 60 mg Lycopin pro Tag über einen Zeitraum von drei Monaten in einer 14%igen Senkung der LDL-Cholesterinkonzentration im Plasma der Probanden.<sup>15</sup> Auch eine 2-wöchige Zufuhr von täglich 150 ml Tomatensaft resultierte in einer signifikanten Senkung der Cholesterinspiegel der Probanden.<sup>101</sup> Ebenfalls Hinweise auf mögliche positive Wirkungen der Carotinoide auf den Lipidstatus fanden Silaste et al.: In einer humanen Interventionsstudie lag die mittlere Gesamt- und die LDL-Cholesterinkonzentration nach 3-wöchiger Tomatensupplementierung (tägliche Lycopinzufuhr 27 mg) im Vergleich zur Kontrollbehandlung um 5,9 % bzw. 12,9 % niedriger.<sup>102</sup> Sowohl die Konzentration des Gesamt-Cholesterins als auch die Konzentration des LDL-Cholesterins zeigte sich signifikant korreliert mit der Lycopin-,  $\beta$ -Carotin- und  $\gamma$ -Carotinkonzentration.

Im Gegensatz dazu konnten Collins et al. in einer sehr ähnlichen Untersuchung keine Hinweise auf mögliche cholesterinsenkende Wirkungen einer Tomatensupplementierung nachweisen. Hier zeigten sich nach 3-wöchiger Zufuhr von täglich 244 g Tomatensaft (tägliche Lycopinzufuhr 18,4 mg) im Vergleich zur lycopinarmen Kontrollbehandlung keine Unterschiede in Bezug auf den Lipidstatus.<sup>103</sup>

Frederikson et al. untersuchten im Tiermodell die Wirkungen einer 16-wöchigen Supplementierung mit lycopinreichem Tomatenextrakt auf Lipidstatus, Lipidoxidation und Atherosklerose der Aorta.<sup>104</sup> Auch sie fanden jedoch keine Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Mögliche Ursachen für widersprüchliche Ergebnisse könnten Unterschiede in der Tomaten- und Lycopindosierung sowie in unterschiedlich langen Interventionszeiten begründet sein. Auch unterschiedliche Ernährungsvorgaben sowie die (fehlende) Kontrolle der sonstigen Nahrungsaufnahme könnten die Ergebnisse unterschiedlich beeinflussen.

Die tägliche Lycopinzufuhr lag in der von Fuhrmann et al.<sup>15</sup> durchgeführten Studie bei täglich 60 mg und damit etwas höher als in vorliegender Untersuchung (43 mg Lycopin/Tag). Auch der Interventionszeitraum war bei Fuhrman et al. mit drei Monaten deutlich länger als die zwei Wochen in vorliegender Studie. Einschränkend ist anzumerken, dass die Untersuchung mit nur sechs Probanden durchgeführt wurde. In der Untersuchung von Silaste et al. war zwar die Interventionsphase etwas länger als in vorliegender Untersuchung, die täglich zugeführte Lycopinmenge lag jedoch darunter.<sup>102</sup>

Im Gegensatz zu den Hinweisen auf positive Auswirkungen einer Tomatensupplementierung auf den Lipidstatus konnten Collins et al. in Übereinstimmung mit vorliegenden Ergebnissen keine Hinweise auf positive Wirkungen einer Tomatensupplementierung auf das Lipidprofil finden.<sup>103</sup> Diese Studie zeichnet sich durch über den gesamten Studienverlauf kontrollierte Ernährungsbedingungen aus; sämtliche von den Probanden verzehrten Nahrungsmittel wurden im Studienzentrum eingenommen oder von dort gestellt.

Die widersprüchlichen Ergebnisse bezüglich der Tomatensupplementierung bzw. Lycopinwirkung auf den Lipidstatus machen weitere Untersuchungen unter kontrollierten Bedingungen notwendig. Möglicherweise ist eine Interventionszeit von wenigen Wochen nicht ausreichend. Positive Auswirkungen einer tomatenreichen Ernährung auf den Lipidstatus könnten Langzeiteffekte sein, die nicht in Studienzeiträumen von wenigen Wochen reproduzierbar sind.

#### **4.4 WIRKUNG DER TOMATENSUPPLEMENTIERUNG AUF DIE ENDOTHELFUNKTION**

Obwohl die Gesamt-Lycopinplasmakonzentration in der Tomatensupplementierungsphase im Vergleich zur Kontrolldiät signifikant anstieg und daraus der Schluss gezogen werden kann, dass das Tomatenmark regelrecht verzehrt und absorbiert wurde, zeigten sich in vorliegender Untersuchung keine Hinweise auf mögliche positive Auswirkungen der Tomatensupplementierung auf die vaskuläre Endothelfunktion der Studienteilnehmer. Weder in Bezug auf die endothelabhängige Vasodilatation (FMD) gemessen nach mindestens 10-stündiger Rauchkarenz - wie es an allen 4 Messtagen erfolgte -, noch auf die endothelabhängige

Vasodilatation nach Rauchen einer Zigarette - wie es nur an den beiden Messtagen nach den Interventionsphasen zusätzlich zu der ersten Messung erfolgte - zeigten sich günstige Auswirkungen durch die Tomatensupplementierung.

Die endothelabhängige Vasodilatation (FMD) - gemessen nach Rauchkarenz – lag vor und nach Tomatensupplementierung und Kontrolldiät im Mittel zwischen 4,5 % und 6 %. Die endothelabhängige Vasodilatation lag in vergleichbaren Studien bei Probanden ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren bei etwa 10 %<sup>133,75</sup>, so dass, in Übereinstimmung mit früheren Studien zur Endothelfunktion von Rauchern<sup>41,20,134</sup>, bei vorliegender Studienpopulation vom Vorliegen einer endothelialen Dysfunktion auszugehen ist. Die Tomatensupplementierung bewirkte jedoch keinen Anstieg der FMD entsprechend einer Reduktion der endothelialen Dysfunktion. Die Analyse der FMD-Werte nach Rauchkarenz ergab in Bezug auf den untersuchten Interaktionseffekt prä- vs. post-Messung und Tomatensupplementierung vs. Kontrolldiät keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 3.15). Auch in der durchgeführten Korrelationsuntersuchung zeigten sich keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Gesamt-Lycopinplasmakonzentration und FMDmax (%)-Wert (Tabelle 3.23).

Zum Vergleich der FMD-Werte unterschiedlicher Studien ist anzumerken, dass, wie in Kapitel 4.5 erläutert, die Vergleichbarkeit der FMD-Werte nur sehr eingeschränkt möglich ist und keine Richtwerte oder ähnliches existieren.

Ebenso wenig zeigten sich positive Auswirkungen der Tomatensupplementierung auf die Auswirkungen des akuten Rauchens einer Zigarette auf die vaskuläre Endothelfunktion. In Übereinstimmung mit früheren Studienergebnissen<sup>20,72,75</sup> verschlechterte sich die ohnehin beeinträchtigte Gefäßfunktion der Studienteilnehmer durch das akute Rauchen weiterhin (Tabelle 3.17). Eine Abschwächung dieser negativen Wirkung im Sinne einer geringeren Reduktion der FMD nach Tomatensupplementierung zeigte sich nicht, eher deutet die fehlende Signifikanz des Ergebnisses am Messtag nach Kontrolldiät in die gegenteilige Richtung. Der untersuchte Interaktionseffekt chronisch- vs. akut-Messung und Tomatensupplementierung vs. Kontrolldiät zeigte keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 3.18).

Diese Ergebnisse überraschen in Anbetracht der epidemiologischen und experimentellen Studienlage bezüglich Tomatensupplementierung und Lycopin, stimmen jedoch überein mit vorausgegangen Untersuchungen der Arbeitsgruppe, in denen eine 1-wöchige Tomatensupplementierung ebenfalls keine positiven Auswirkungen auf die endothelabhängige Vasodilatation postmenopausaler Frauen zeigte.<sup>119</sup>



Zahlreiche Beobachtungsstudien lassen präventive Wirkungen von Tomateninhaltsstoffen bzw. Lycopin in der Atheroskleroseentstehung vermuten<sup>77,78,79,135,136</sup> und auch die Ergebnisse experimenteller Studien deuten in diese Richtung. Die multinational angelegte EURAMIC Studie fand bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt signifikant niedrigere Lycopinkonzentrationen im Fettgewebe als in der Vergleichsgruppe<sup>6</sup> und in Übereinstimmung damit zeigten sich niedrigere Lycopinspiegel im Blut wiederholt assoziiert mit Markern der frühen Atherosklerose, so z.B. mit einer erhöhten Intima-Media-Dicke der Art. carotis communis<sup>82,83</sup> und der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Pulswelle von der Art. brachialis zur Art. tibialis (baPWV).<sup>81</sup> Allerdings sind die Ergebnisse der unterschiedlichen Studien keineswegs einheitlich: In der Physicians Health Studie war in der Gruppe derzeitiger und früherer Raucher nur eine höhere  $\beta$ -Carotin-Plasmakonzentration mit einem geringeren Risiko für das Auftreten eines akuten Myokardinfarktes korreliert. Für die anderen untersuchten Carotinoide  $\alpha$ -Carotin, Lutein, Lycopin und  $\beta$ -Kryptoxanthin und auch für die Gruppe der Personen, die niemals geraucht hatten, fand sich kein Effekt.<sup>137</sup>

Auch Hozawa et al. fanden zwar einige der untersuchten Carotinoide invers korreliert mit Markern der Inflammation, des oxidativen Stresses und der endothelialen Dysfunktion, nicht jedoch das Lycopin.<sup>138</sup>

Oxidativer Stress im Sinne einer erhöhten Produktion reaktiver Sauerstoffspezies oder einer verminderten Verfügbarkeit endogener oder exogener antioxidativ wirksamer Substanzen, gilt als wichtiger Schritt in der Entstehung und/oder Progression kardiovaskulärer Erkrankungen.<sup>49</sup> Zigarettenrauch - als einer der bedeutsamsten kardiovaskulären Risikofaktoren - enthält große Mengen reaktiver Sauerstoffspezies und steigert zusätzlich die endogene Produktion reaktiver Sauerstoffspezies.<sup>68,69</sup> Wiederholt konnte gezeigt werden, dass Nikotinabusus mit einer Beeinträchtigung der vaskulären Endothelfunktion assoziiert ist<sup>41</sup>, die auch nach mehrstündiger Rauchkarenz fortbesteht und die aktive ebenso wie passive Raucher betrifft.<sup>64</sup> Das akute Rauchen einer Zigarette verschlechtert die ohnehin beeinträchtigte Gefäßfunktion weiterhin.<sup>63</sup> Der genaue Mechanismus, über den Zigarettenrauchen die Endothelfunktion beeinträchtigt, ist nicht geklärt, könnte jedoch unter anderem durch oxidativen Stress vermittelt sein. In diese Richtung deuten auch epidemiologische Studien, die im Blut von Rauchern und Passiv-Rauchern eine verminderte Konzentration von mit der Nahrung aufgenommenen antioxidativ wirksamen Substanzen fanden.<sup>126,139</sup> Diese Beobachtungen werden unterstützt durch laborexperimentelle Untersuchungen, die in humanem Blutplasma nach Zigarettenrauchexposition erniedrigte Konzentrationen lipophiler Antioxidantien inklusive Lycopin fanden.<sup>140</sup> Dies könnte darauf hin-

deuten, dass antioxidativ wirksame Substanzen bei Rauchern möglicherweise vermehrt umgesetzt werden.

In verschiedenen humanen Interventionsstudien war die endotheliale Dysfunktion rauchender Probanden durch Gabe antioxidativ wirkender Substanzen zumindest teilweise reversibel. So führte die orale Gabe von 1 g Vitamin C in Kombination mit 500 mg Vitamin E pro Tag über einen Zeitraum von 25 Tagen in einer Untersuchung an 15 männlichen Probanden zu einer signifikanten Verbesserung der endothelabhängigen Vasodilatation.<sup>141</sup> In einer Untersuchung von Neunteufl et al. resultierte die Gabe von Vitamin E über einen Zeitraum von 4 Wochen zwar nicht in einer Verbesserung der nach Rauchkarenz gemessenen endothelabhängigen Vasodilatation, wohl aber in einer geringer beeinträchtigten Vasodilatation durch akutes Rauchen im Vergleich zu Placebo.<sup>20</sup> Einschränkend ist jedoch anzumerken, dass in der ersten Studie die Vitamingaben nicht durch Placebo kontrolliert wurden. Die Untersuchungen von Neunteufl et al. erfolgten an 22 Probanden, jedoch nicht im Cross-over Design. Sorensen et al. fordern für Studien der vaskulären Endothelfunktion mit getrennten Gruppen für Kontrolle und Intervention deutlich höhere Probandenzahlen.<sup>122</sup>

Für Lycopin konnte gezeigt werden, dass es über ein sehr hohes antioxidatives Potential verfügt.<sup>12</sup> Studien deuten darauf hin, dass es der Oxidation des LDL-Cholesterins entgegenwirken könnte, einer wichtigen Ursache der endothelialen Dysfunktion.<sup>96,94</sup> In einer Untersuchung von Suganuma et Inakuma an Mäusen konnte das Auftreten einer durch Hypercholesterinämie verursachten endothelialen Dysfunktion durch Tomatensupplementierung verhindert werden.<sup>97</sup>

Für ein Ausbleiben des Nachweises positiver Wirkungen der Tomatensupplementierung auf die vaskuläre Endothelfunktion bei vorliegender Untersuchung kommen verschiedene Ursachen in Betracht. Obwohl im Supplementierungszeitraum die Lycopinplasmakonzentration deutlich ansteigt, könnte die gewählte Supplementierungsdauer zu kurz gewesen sein und Effekte von Lycopin oder anderen Tomateninhaltsstoffen eher langfristig vermittelt sein. Suganuma et Inakuma wählten als Interventionszeitraum eine Dauer von vier Monaten.<sup>97</sup> Andere Studien, die positive Wirkungen von Tomateninhaltsstoffen auf die Entstehung und Progression kardiovaskulärer Erkrankungen vermuten ließen, korrelierten die - ohne Intervention - gemessenen Lycopinspiegel mit Markern der Atherosklerose. So z.B. Kim et al.<sup>81</sup>, die 2010 über eine inverse Beziehung zwischen der Lycopinserumkonzentration und der arteriellen Gefäßsteifigkeit berichteten. Als entscheidender Unterschied zu vorliegender Untersuchung wurden dort die in einmaliger Blutabnahme ohne Einflussnahme auf die Ernährung der Probanden gewonnenen Lycopinspiegel mit der Gefäßsteifigkeit korreliert. Es lässt sich

entsprechend vermuten, dass die gemessenen Lycopinspiegel die Ernährungsgewohnheiten der Probanden widerspiegeln und daher eher langfristige Effekte einer tomaten- bzw. obst- und gemüsereichen Ernährung zeigen.

Möglich ist auch, dass die gewählte Menge von 70 g Tomatenmark im Vergleich zur sonstigen Ernährung der Probanden einen zu geringen Einfluss auf die Endothelfunktion gehabt haben könnte. Denn abgesehen von den 70 g Tomatenmark und der Vorgabe, sich möglichst lycopinarm zu ernähren, wurde die Ernährung der Probanden nicht kontrolliert. Die Probanden ernährten sich entsprechend der Vorgabe, auf Lycopin zu verzichten, während des Studienzeitraumes vermutlich eher einseitiger als zuvor, da sie auf viele Obst- und Gemüsesorten verzichten mussten. Möglicherweise könnte eine Kontrolle der gesamten Ernährung über den gesamten Studienverlauf und eventuell ein Verzehr von Tomatenprodukten mehrmals täglich zu anderen Ergebnissen als den vorliegend erzielten führen.

Denkbar ist auch, dass eine möglicherweise nicht ausreichende lokale Verfügbarkeit in der Gefäßwand die - insbesondere kurzfristige - Wirksamkeit von Lycopin oder anderer Tomateninhaltsstoffe begrenzt. Für das lipophile Molekül Lycopin konnte gezeigt werden, dass es nach Resorption im Duodenum in Lipoproteinen im Blut transportiert wird. Es befindet sich somit zwar in günstiger Position zur Verhinderung der oxidativen Modifikation des LDL-Cholesterins. Anders als das hydrophile Vitamin C, für das auch kurzfristig eine positive Wirkung auf die vaskuläre Endothelfunktion gezeigt werden konnte<sup>142</sup>, gelangt Lycopin jedoch möglicherweise nicht in ausreichender Konzentration in den intrazellulären Raum der Gefäßwand, um dort akut wirksam zu werden.<sup>49</sup>

Insgesamt scheinen jedoch auch die Ergebnisse anderer antioxidativ wirkender Substanzen bezüglich protektiver Wirkungen auf die Progression kardiovaskulärer Erkrankungen in Interventionsstudien wenig vielversprechend und zeigten nicht die Ergebnisse, die epidemiologische und experimentelle Studien hatten erwarten lassen. So ergab eine Metaanalyse sieben bzw. acht großangelegter randomisierter klinischer Studien, die die Gabe von Vitamin E bzw.  $\beta$ -Carotin in der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen untersuchten, in der Zusammenschau keine positiven Effekte für die Vitaminsupplementierung. Für die Gabe von  $\beta$ -Carotin musste gar eine Risikosteigerung für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse festgestellt werden.<sup>143</sup>

Möglicherweise sind die positiven Wirkungen der mediterranen Ernährungsweise auf kardiovaskuläre und andere chronische Krankheiten nur schwer auf einzelne Wirksubstanzen zu redu-

zieren. Ernährung ist stets sehr komplex und es ist davon auszugehen, dass zwischen der Vielzahl unterschiedlicher Wirksubstanzen vielfältige synergistische und antagonistische Wechselwirkungen bestehen. Diesem Aspekt kommt vorliegende Studie zwar entgegen, indem nicht eine Einzelsubstanz verabreicht wurde, sondern das natürliche Produkt Tomatenmark mit seiner Vielzahl unterschiedlicher Inhaltsstoffe und möglicher - auch zum Teil möglicherweise noch nicht identifizierter - Wirksubstanzen. Ein Ansatz, der vielfältigere Komponenten der mediterranen Ernährung berücksichtigt, könnte jedoch in der Zukunft vielversprechender sein.

Die WHO schätzt, dass Zigarettenrauchen weltweit für 5,1 Millionen Tode jährlich verantwortlich ist.<sup>61</sup> Zigarettenrauchen stellt einen der wichtigsten und gefährlichsten kardiovaskulären Risikofaktoren dar. Rauchen als Risikofaktor nimmt insofern eine besondere Stellung ein, da er der einzige ist, dessen schädigende Wirkung - durch Aufgabe des Rauchens - schnell und komplett beendet werden kann. Auch wenn bestimmte Nahrungskomponenten möglicherweise kurzfristig positive Wirkungen zeigen können, ist der effektivste und nachhaltigste Weg der Verbesserung der durch das Rauchen verursachten endothelialen Dysfunktion - und der einzige, der auch die zahlreichen weiteren deletären Folgen des Zigarettenrauchens verhindern kann - die Aufgabe des Rauchens.

## **4.5 METHODE DER ENDOTHELFUNKTIONSMESSUNG**

Ein weiterer Aspekt, der das Ausbleiben des Nachweises positiver Wirkungen der Tomatensupplementierung erklären könnte, sind mögliche Ungenauigkeiten der Messmethode. Die ultrasonographische Messung der scherkraftvermittelten endothelabhängigen Vasodilatation (FMD) weist zahlreiche Vorteile auf und gilt als Goldstandard unter den unterschiedlichen Messmethoden zur Beurteilung der Gefäßfunktion.<sup>144</sup> Gleichzeitig ist sie jedoch sehr anspruchsvoll und birgt einige mögliche Fehlerquellen.

Die ultrasonographische FMD-Messung zeichnet sich - im Gegensatz zu ebenfalls für derartige Messungen anwendbare Verfahren wie der koronaren Flussmessung oder der peripheren intraarteriellen Infusion von Acetylcholin - durch ihre fehlende Invasivität aus. Deshalb ist die Methode für den Probanden sehr sicher in der Anwendung und kann entsprechend beliebig häufig wiederholt werden. Andere nicht-invasive Verfahren sind die Salbutamol-vermittelte Endothelfunktionsmessung mittels Pulswellenanalyse (PWA), die Pulskonturanalyse (PKA) und die flussvermittelte Puls-Amplitudenmessung (PAT). Doch die ultrasonographische FMD-

Messung gilt als die Methode, die die geringere Messvarianz aufweist und mit der in klinischen Studien die meisten Erfahrungen gesammelt wurden.<sup>144,145</sup>

Die Messung der scherkraftvermittelten endothelabhängigen Vasodilatation (FMD) gilt als Maß der lokalen NO-Verfügbarkeit.<sup>111</sup> Sie verändert sich sehr früh im Krankheitsverlauf und ist daher in besonderer Weise geeignet zur Untersuchung der frühesten Stadien der Atheroskleroseentstehung bei Kindern und jungen Erwachsenen. Sie ist reduziert unter Einwirkung kardiovaskulärer Risikofaktoren und eine reduzierte FMD kann durch Intervention mit positiv auf das kardiovaskuläre System wirkenden Maßnahmen bzw. Substanzen reversibel sein. Die an der Art. brachialis gemessene FMD gilt als eng korreliert mit der koronaren endothelabhängigen Vasodilatation<sup>112</sup> und es konnte eine prognostische Bedeutung einer beeinträchtigten FMD für das Auftreten zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse gezeigt werden. Gokce et al. fanden 2003 bei 199 Probanden mit manifester peripherer Atherosklerose die gemessene FMD als unabhängigen Prädiktor zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse.<sup>146</sup> Yeboah et al. konnten 2009 einen solchen Zusammenhang auch für eine Probandengruppe ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung bestätigen. In der MESA Studie an 6814 männlichen und weiblichen Probanden zeigte sich die FMD signifikant und invers assoziiert mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse.<sup>147</sup> Verglichen mit der alleinigen Risikoklassifizierung der Probanden mit Hilfe des Framingham Risiko Scores (FRS) gelang unter zusätzlicher Verwendung der FMD-Messung eine bessere Klassifikation der Probanden entsprechend einem niedrigen, mittleren oder hohem Risiko. Diese Ergebnisse stützen die Verwendung der FMD als Surrogatparameter für kardiovaskuläre Erkrankungen.

Trotz dieser zahlreichen Vorteile existieren jedoch auch einige Nachteile und mögliche Fehlerquellen, so dass das Ausbleiben positiver Effekte der Tomatensupplementierung auf die Endothelfunktion auch auf Limitationen der verwendeten Methode zurückführbar sein kann. Obwohl die Untersuchungen in Anlehnung an die von einer Expertenkommission veröffentlichten Richtlinien zur FMD-Messung nach einem standardisierten Protokoll erfolgten<sup>115</sup>, sind Störeinflüsse möglich. Die Endothelfunktionsmessung kann von einer Reihe von Faktoren beeinflusst werden, z.B. durch Nahrungszufuhr, Medikamenteneinnahme, Stress, körperliche Aktivität und Alkoholkonsum. Um diese Störfaktoren zu kontrollieren, wurden die Probanden ausführlich aufgeklärt über Verhaltensregeln insbesondere für den Tag und den Morgen vor den Endothelfunktionsmessungen. Eine Kontrolle, ob die Vorgaben eingehalten wurden oder nicht, konnte nicht erfolgen, sodass eine fehlende Compliance der Probanden die Messergebnisse beeinflusst haben könnte.

Weitere Fehlerquellen ergeben sich durch technische Aspekte der FMD-Messung. So können Unterschiede des Ruhediameters zwischen unterschiedlichen Messungen die Messergebnisse beeinflussen. Ein größerer Basisdiameter führt zu einer relativ geringeren endothelabhängigen Vasodilatation.<sup>115</sup> Um diese mögliche Fehlerquelle zu minimieren, wurde sorgfältig darauf geachtet, dass bei jeder Messung möglichst an der exakt gleichen Stelle gemessen wurde, was durch die Verwendung einer speziell konstruierten Schallkopfhalterung erleichtert wurde. In einigen Fällen konnte die Messung nicht an exakt der gleichen Stelle durchgeführt werden, wenn nämlich an dieser Stelle keine ausreichende Bildqualität erreicht wurde.

Eine weitere Fehlermöglichkeit ergibt sich aus der nach Bildaquisition erfolgten Analyse der Endothelfunktionsmessungen. Der Durchmesser der Art. brachialis beträgt nur ca. 3 bis 4 mm, die erwarteten Diameterveränderungen liegen im Bereich von 5 bis 15 % und sind damit sehr gering. Die Messung der Diameter erfolgte durch manuelle Bestimmung von je neun Diametern pro Messzeitpunkt. Diese Methode ist, da die Intima nicht immer optimal darstellbar ist und das Gefäß im longitudinalen Querschnitt durchaus Diameterschwankungen aufweist, subjektiv und untersucherabhängig und zudem sehr zeitaufwändig. Um die Variabilität der Messungen trotzdem möglichst gering zu halten, wurden sämtliche Endothelfunktionsmessungen und auch die Analyse der Bilder von derselben Untersuchungsperson durchgeführt. Die Ergebnisse zur intra- und interrater Reliabilität bestätigen diese Vorgehensweise. Der Intraklassenkorrelationskoeffizient zwischen zwei Messreihen desselben Untersuchers liegt mit 0,954 deutlich höher als der Intraklassenkorrelationskoeffizient zwischen zwei Messreihen von zwei verschiedenen Untersuchern (0,873).

In zukünftigen Untersuchungen könnte die Verwendung einer automatisierten Software zur Analyse der Diameterveränderungen die FMD-Messung schneller, weniger untersucherabhängig und besser reproduzierbar machen.<sup>148</sup>

Bisher liegen die in unterschiedlichen Studien und Studienzentren erhobenen mittleren FMD-Werte auf Grund methodischer Unterschiede weit auseinander, so dass Vergleiche schwierig sind und eine Festlegung von Referenzwerten für die FMD-Messung nicht möglich erscheint.<sup>149</sup>

Eine weitere Verbesserung der Methode im Sinne einer Verbesserung der Reproduzierbarkeit und die konsequente Anwendung standardisierter Protokolle könnte in der Zukunft nicht nur zu einer verbesserten Verwertbarkeit der Ergebnisse im Rahmen von Studien führen. Darüber hinaus ist der Einsatz der FMD-Messung im klinischen Alltag denkbar. Die Methode könnte in Ergänzung zu Risikoscores Hilfestellung bei der Risikoklassifizierung von Patienten bieten und

dazu verwendet werden, die Indikation und den Erfolg von Präventionsmaßnahmen zu kontrollieren und dadurch zu verbessern.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Ernährungsgewohnheiten eine wichtige Rolle in der Entstehung und Progression kardiovaskulärer Erkrankungen spielen. Klinische und experimentelle Daten deuten darauf hin, dass sich Tomaten bzw. ihre Inhaltsstoffe und unter diesen insbesondere Lycopin günstig auf die vaskuläre Endothelfunktion auswirken könnten.

Die vorliegende kontrollierte Interventionsstudie untersuchte im Cross-over Design die Wirkung einer 2-wöchigen Tomatensupplementierung auf die vaskuläre Endothelfunktion bei jungen gesunden Rauchern. Nach einer Lycopinkarenz folgten zwei Interventionsphasen, wobei die Probanden entweder zuerst eine Tomatensupplementierung (70 g Tomatenmark täglich) oder eine Kontrolldiät ohne Tomatenmark erhielten. Nach 2 Wochen erfolgte das Cross-over. Insgesamt wurden sechs Endothelfunktionsmessungen durchgeführt, je eine zu Beginn und je zwei zum Ende der jeweiligen Interventionsphase (2. Messung 20 min nach akutem Rauchen einer Zigarette). Die Endothelfunktionsuntersuchungen erfolgten nicht-invasiv mittels hochsensitiven Ultraschalls der Art. brachialis.

Obwohl unter Tomatensupplementierung die Lycopinplasmakonzentration signifikant von  $0,32 \mu\text{mol/L}$  auf  $0,87 \mu\text{mol/L}$  anstieg, fand sich kein Effekt auf die vaskuläre Endothelfunktion. Die ermittelten Werte der maximalen prozentualen endothelabhängigen Vasodilatation lagen im Studienverlauf zwischen 4,5 und 6 %. In der Varianzanalyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Tomatensupplementierung und Kontrolldiät in Bezug auf die Messung zu Beginn (prä) und Ende (post) der jeweiligen Interventionsphase. Akutes Rauchen einer Zigarette beeinträchtigte die endothelabhängige Vasodilatation, aber auch hier zeigte sich kein Effekt der Tomatensupplementierung. Dem entsprechend fand sich keine Korrelation zwischen Gesamt-Lycopinplasmakonzentration und maximaler prozentualer endothelabhängiger Vasodilatation. Auch der Lipidstatus wurde durch Tomatensupplementierung nicht beeinflusst.

Zusammenfassend ergab die vorliegende Untersuchung keine Hinweise auf mögliche günstige Wirkungen einer Tomatensupplementierung auf vaskuläre Endothelfunktion und Lipidstatus gesunder rauchender Männer.



## VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

|                    |   |
|--------------------|---|
| ABTS <sup>++</sup> | 2,2'-Azino-di-(3-ethylbenzthiazolin)-6-sulfonsäure  |
| ACADIM Studie      | The Asymptomatic Carotid Atherosclerotic Disease In Manfredonia Studie                        |
| ANOVA              | Analysis of variance (Varianzanalyse)   |
| Art.               | Arteria   |
| baPWV              | Brachial-ankle Pulse Wave Velocity  |
| BH <sub>4</sub>    | Tetrahydrobiopterin   |
| BMI                | Body mass index (Körpermasseindex)  |
| CCM                | Campus Charité Mitte  |
| cGMP               | zyklisches Guanosinmonophosphat   |
| CrP                | C-reaktives Protein   |
| cw-Doppler         | continuous-wave-Doppler   |
| df                 | Degrees of freedom (Freiheitsgrade)   |
| DNS                | Desoxyribonukleinsäure  |
| EDRF               | Endothelium-derived relaxing factor   |
| EDTA               | Ethylendiamintetraessigsäure  |
| EKG                | Elektrokardiogramm  |
| eNOS               | endotheliale NO-Synthase  |
| EPIC               | European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition                                  |
| EURAMIC            | European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction and Breast Cancer |
| FMD                | Flow-mediated dilation (scherkraftvermittelte, endothelabhängige Vasodilatation)              |
| FRS                | Framingham Risiko Score   |
| HDL                | High density lipoprotein  |
| HPLC               | High performance liquid chromatography  |
| ICAM-1             | Intercellular adhesion molecule-1   |
| IL                 | Interleukin   |
| l/L                | Liter   |
| LDL                | Low density lipoprotein   |
| MESA               | Multiethnic Study on Atherosclerosis  |
| min                | Minute  |
| n                  | Anzahl  |
| NADH/NADPH         | Nicotinamidadenindinukleotid/Nicotinamidadenindinukleotidphosphat                             |

---

|        |   |
|--------|---|
| NFκB   | Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells                |
| NMD    | Nitro-mediated Dilation (nitro-vermittelte, endothelunabhängige Vasodilatation) |
| NO     | Nitric oxide (Stickstoffmonoxid)  |
| PDGF   | Platelet-derived growth factor  |
| PAT    | Puls-Amplitudenmessung  |
| PKA    | Pulskonturanalyse   |
| PWA    | Pulswellenanalyse   |
| ROS    | Reactive oxygen species (reaktive Sauerstoffspezies)                            |
| SD     | Standard Deviation (Standardabweichung)   |
| sICAM  | soluble intercellular adhesion molecule   |
| SEM    | Standard error of the mean (Standardfehler)                                     |
| VCAM-1 | Vascular cell adhesion molecule-1   |
| VLDL   | Very low density lipoproteins   |
| WHO    | World Health Organisation   |

## LITERATURVERZEICHNIS

1. The global burden of disease: 2004 update. Genf: World Health Organisation, 2004. (Accessed January 9, 2009, at : [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/2004\\_report\\_update/en/index.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html).)
2. Herz-Kreislaufkrankung bleibt häufigste Todesursache. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt Deutschland, 2005. Accessed January 9, 2009 at: [http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2006/09/PD06\\_\\_383\\_\\_232,templateId=renderPrint.psml](http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2006/09/PD06__383__232,templateId=renderPrint.psml).)
3. Preventing chronic diseases: a vital investment. Genf: WHO, 2005. (Accessed January 9, 2009 at: [http://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report/en/index.html](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en/index.html).)
4. Nöthlings U, Schulze MB, Weikert C, et al. Intake of vegetables, legumes, and fruit, and risk for all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in a European diabetic population. *J Nutr* 2008;138(4):775-781.
5. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(4):317-331.
6. Kohlmeier L, Hastings SB. Epidemiologic evidence of a role of carotenoids in cardiovascular disease prevention. *Am J Clin Nutr* 1995;62(6 Suppl):1370S-1376S.
7. De Lorgeril M, Renaud S, Salen P, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343(8911):1454-1459.
8. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Effect of a mediterranean type of diet on the rate of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease. Insights into the cardioprotective effect of certain nutriment. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(5):1103-1108.
9. Gómez-Romero M, Arráez-Román D, Segura-Carretero A, Fernández-Gutiérrez A. Analytical determination of antioxidants in tomato: typical components of the Mediterranean diet. *J Sep Sci* 2007;30(4):452-461.
10. Beecher GR. Nutrient content of tomatoes and tomato products. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;218(2):98-100.
11. Rao AV. Lycopene, tomatoes, and the prevention of coronary heart disease. *Exp Biol Med* (Maywood) 2002;227(10):908-913.
12. Di Mascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch Biochem Biophys* 1989;274(2):532-8.
13. Gunasekera RS, Sewgobind K, Desai S, et al. Lycopene and lutein inhibit proliferation in rat prostate carcinoma cells. *Nutr Cancer* 2007;58(2):171-7.

14. Martin KR, Wu D, Meydani M. The effect of carotenoids on the expression of cell surface adhesion molecules and binding of monocytes to human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis* 2000;150(2):265-74.
15. Fuhrman B, Elis A, Aviram M. Hypocholesterolemic effect of lycopene and beta-carotene is related to suppression of cholesterol synthesis and augmentation of LDL receptor activity in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;233(3):658-62.
16. Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997;337(6):408-416.
17. Klaunig JE, Kamendulis LM, Hocevar BA. Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis. *Toxicol Pathol* 2010;38(1):96-109.
18. Chin JH, Azhar S, Hoffman BB. Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest* 1992;89(1):10-18.
19. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340(8828):1111-5.
20. Neunteufl T, Priglinger U, Heher S, et al. Effects of vitamin E on chronic and acute endothelial dysfunction in smokers. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(2):277-83.
21. Heitzer T, Just H, Münzel T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation* 1996;94(1):6-9.
22. Alonso R, Mata P, De Andres R, et al. Sustained long-term improvement of arterial endothelial function in heterozygous familial hypercholesterolemia patients treated with simvastatin. *Atherosclerosis* 2001;157(2):423-429.
23. Kharbanda RK, Deanfield JE. Functions of the healthy endothelium. *Coron Artery Dis* 2001;12(6):485-91.
24. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000;87(10):840-4.
25. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288(5789):373-6.
26. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327(6122):524-6.
27. Moncada S, Higgs EA. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *Br J Pharmacol* 2006;147(S1):S193-S201.
28. Azuma H, Ishikawa M, Sekizaki S. Endothelium-dependent inhibition of platelet aggregation. *Br J Pharmacol* 1986;88(2):411-5.

29. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet* 1987;2(8567):1057-1058.
30. Spiecker M, Peng HB, Liao JK. Inhibition of endothelial vascular cell adhesion molecule-1 expression by nitric oxide involves the induction and nuclear translocation of IkappaBalpha. *J Biol Chem* 1997;272(49):30969-74.
31. Tanner FC, Meier P, Greutert H, et al. Nitric oxide modulates expression of cell cycle regulatory proteins: a cytostatic strategy for inhibition of human vascular smooth muscle cell proliferation. *Circulation* 2000;101(16):1982-9.
32. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007;115(10):1285-95.
33. Moncada S. The 1991 Ulf von Euler Lecture. The L-arginine: nitric oxide pathway. *Acta Physiol Scand* 1992;145(3):201-27.
34. Fleming I, Busse R. Control and consequences of endothelial nitric oxide formation. *Adv Pharmacol* 1995;34:187-206.
35. Ohno M, Gibbons GH, Dzau VJ, Cooke JP. Shear stress elevates endothelial cGMP. Role of a potassium channel and G protein coupling. *Circulation* 1993;88(1):193-7.
36. Harrison DG, Widder J, Grumbach I, et al. Endothelial mechanotransduction, nitric oxide and vascular inflammation. *J Intern Med* 2006;259(4):351-363.
37. Charakida M, Donald AE, Terese M, et al. Endothelial dysfunction in childhood infection. *Circulation* 2005;111(13):1660-5.
38. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-26.
39. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352(16):1685-95.
40. Zeiher AM, Schächinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 1995;92(5):1094-1100.
41. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88(5 Pt 1):2149-55.
42. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990;323(1):22-27.
43. Chowienzyk PJ, Watts GF, Cockcroft JR, Ritter JM. Impaired endothelium-dependent vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolaemia. *Lancet* 1992;340(8833):1430-1432.

44. Lupattelli G, Marchesi S, Roscini AR, et al. Direct association between high-density lipoprotein cholesterol and endothelial function in hyperlipemia. *Am J Cardiol* 2002;90(6):648-650.
45. Henry RMA, Ferreira I, Kostense PJ, et al. Type 2 diabetes is associated with impaired endothelium-dependent, flow-mediated dilation, but impaired glucose metabolism is not; The Hoorn Study. *Atherosclerosis* 2004;174(1):49-56.
46. Guzik TJ, West NE, Black E, et al. Vascular superoxide production by NAD(P)H oxidase: association with endothelial dysfunction and clinical risk factors. *Circ Res* 2000;86(9):E85-90.
47. Muller G, Goettsch C, Morawietz H. Oxidative stress and endothelial dysfunction. *Hamostaseologie* 2007;27(1):5-12.
48. Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation* 2003;108(16):1912-1916.
49. Papaharalambus CA, Griendling KK. Basic mechanisms of oxidative stress and reactive oxygen species in cardiovascular injury. *Trends Cardiovasc Med* 2007;17(2):48-54.
50. Gryglewski RJ, Palmer RM, Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature* 1986;320(6061):454-456.
51. Peterson TE, Poppa V, Ueba H, et al. Opposing effects of reactive oxygen species and cholesterol on endothelial nitric oxide synthase and endothelial cell caveolae. *Circ Res* 1999;85(1):29-37.
52. Rajagopalan S, Kurz S, Münzel T, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996;97(8):1916-23.
53. Morel DW, DiCorleto PE, Chisolm GM. Endothelial and smooth muscle cells alter low density lipoprotein in vitro by free radical oxidation. *Atherosclerosis* 1984;4(4):357-364.
54. Kaliora AC, Dedoussis GVZ, Schmidt H. Dietary antioxidants in preventing atherogenesis. *Atherosclerosis* 2006;187(1):1-17.
55. Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, Steinberg D. Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1987;84(9):2995-2998.
56. Parhami F, Fang ZT, Fogelman AM, et al. Minimally modified low density lipoprotein-induced inflammatory responses in endothelial cells are mediated by cyclic adenosine monophosphate. *J Clin Invest* 1993;92(1):471-478.
57. Henriksen T, Mahoney EM, Steinberg D. Enhanced macrophage degradation of low density lipoprotein previously incubated with cultured endothelial cells: recognition by receptors for acetylated low density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1981;78(10):6499-6503.

58. Cathcart MK, Morel DW, Chisolm GM. Monocytes and neutrophils oxidize low density lipoprotein making it cytotoxic. *J Leukoc Biol* 1985;38(2):341-350.
59. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(7):1149-1160.
60. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;309(6959):901-11.
61. Global Health Risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Genf: World Health Organisation, 2009. (Accessed May 8, 2010 at: [www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GlobalHealthRisks\\_report\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf).)
62. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(10):1731-7.
63. Lekakis J, Papamichael C, Vemmos C, et al. Effects of acute cigarette smoking on endothelium-dependent arterial dilatation in normal subjects. *Am J Cardiol* 1998;81(10):1225-8.
64. Giannini D, Leone A, Di Bisceglie D, et al. The effects of acute passive smoke exposure on endothelium-dependent brachial artery dilation in healthy individuals. *Angiology* 2007; 58(2):211-7.
65. Heitzer T, Ylä-Herttuala S, Luoma J, et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL. *Circulation* 1996;93(7):1346-53.
66. Adams MR, Jessup W, Celermajer DS. Cigarette smoking is associated with increased human monocyte adhesion to endothelial cells: reversibility with oral L-arginine but not vitamin C. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(3):491-7.
67. Shen Y, Rattan V, Sultana C, Kalra VK. Cigarette smoke condensate-induced adhesion molecule expression and transendothelial migration of monocytes. *Am J Physiol* 1996;270(5 Pt 2):H1624-33.
68. Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke. Radicals, hydrogen peroxide, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite. *Ann N Y Acad Sci* 1993;686:12-27; discussion 27-8.
69. Zhang W, Venardos K, Chin-Dusting J, Kaye DM. Adverse effects of cigarette smoke on NO bioavailability: role of arginine metabolism and oxidative stress. *Hypertension* 2006;48(2):278-85.
70. Orosz Z, Csiszar A, Labinsky N, et al. Cigarette smoke-induced proinflammatory alterations in the endothelial phenotype: role of NAD(P)H oxidase activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292(1):H130-9.
71. Murohara T, Kugiyama K, Ohgushi M, Sugiyama S, Yasue H. Cigarette smoke extract contracts isolated porcine coronary arteries by superoxide anion-mediated degradation of EDRF. *Am J Physiol* 1994;266(3 Pt 2):H874-80.

72. Karatzi K, Papamichael C, Karatzis E, et al. Acute smoke-induced endothelial dysfunction is more prolonged in smokers than in non-smokers. *Int J Cardiol* 2007;120(3):404-6.
73. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med* 1996;334(3):150-4.
74. Johnson HM, Gossett LK, Piper ME, et al. Effects of smoking and smoking cessation on endothelial function: 1-year outcomes from a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(18):1988-1995.
75. Motoyama T, Kawano H, Kugiyama K, et al. Endothelium-dependent vasodilation in the brachial artery is impaired in smokers: effect of vitamin C. *Am J Physiol* 1997;273(4 Pt 2):H1644-50.
76. Heiss C, Kleinbongard P, Dejam A, et al. Acute consumption of flavanol-rich cocoa and the reversal of endothelial dysfunction in smokers. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(7):1276-83.
77. Kohlmeier L, Kark JD, Gomez-Gracia E, et al. Lycopene and myocardial infarction risk in the EURAMIC Study. *Am J Epidemiol* 1997;146(8):618-26.
78. Street DA, Comstock GW, Salkeld RM, Schüep W, Klag MJ. Serum antioxidants and myocardial infarction. Are low levels of carotenoids and alpha-tocopherol risk factors for myocardial infarction? *Circulation* 1994;90(3):1154-61.
79. Gianetti J, Pedrinelli R, Petrucci R, et al. Inverse association between carotid intima-media thickness and the antioxidant lycopene in atherosclerosis. *Am Heart J* 2002;143(3):467-474.
80. Rissanen T, Voutilainen S, Nyssönen K, Salonen R, Salonen JT. Low plasma lycopene concentration is associated with increased intima-media thickness of the carotid artery wall. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(12):2677-2681.
81. Kim OY, Yoe HY, Kim HJ, et al. Independent inverse relationship between serum lycopene concentration and arterial stiffness. *Atherosclerosis* 2010;208(2):581-586.
82. Rissanen TH, Voutilainen S, Nyssönen K, et al. Serum lycopene concentrations and carotid atherosclerosis: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr* 2003;77(1):133-138.
83. Riccioni G, D'Orazio N, Palumbo N, et al. Relationship between plasma antioxidant concentrations and carotid intima-media thickness: the Asymptomatic Carotid Atherosclerotic Disease In Manfredonia Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16(3):351-357.
84. Krinsky NI, Johnson EJ. Carotenoid actions and their relation to health and disease. *Mol Aspects Med* 2005;26(6):459-516.
85. Fröhlich, Kati: Lycopin-Isomere in Lebensmitteln und Humanplasma: Strukturaufklärung, antioxidative Aktivität, Gehalte und relative (E)-(Z)-Verhältnisse. Jena: Friedrich Schiller Universität, Institut für Ernährungswissenschaften, Diss, Januar 2007.



86. Clinton SK, Emehiser C, Schwartz SJ, et al. Cis-trans lycopene isomers, carotenoids, and retinol in the human prostate. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5(10):823-33.
87. Rao AV, Ray MR, Rao LG. Lycopene. *Adv Food Nutr Res* 2006;51:99-164.
88. Stahl W, Sies H. Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice in humans. *J Nutr* 1992;122(11):2161-6.
89. Paetau I, Khachik F, Brown ED, et al. Chronic ingestion of lycopene-rich tomato juice or lycopene supplements significantly increases plasma concentrations of lycopene and related tomato carotenoids in humans. *Am J Clin Nutr* 1998;68(6):1187-95.
90. Kaplan LA, Lau JM, Stein EA. Carotenoid composition, concentrations, and relationships in various human organs. *Clin Physiol Biochem* 1990;8(1):1-10.
91. Cohn W, Thürmann P, Tenter U, et al. Comparative multiple dose plasma kinetics of lycopene administered in tomato juice, tomato soup or lycopene tablets. *Eur J Nutr* 2004;43(5):304-12.
92. Rock CL, Swendseid ME, Jacob RA, McKee RW. Plasma carotenoid levels in human subjects fed a low carotenoid diet. *J Nutr* 1992;122(1):96-100.
93. Miller NJ, Sampson J, Candeias LP, Bramley PM, Rice-Evans CA. Antioxidant activities of carotenes and xanthophylls. *FEBS Lett* 1996;384(3):240-2.
94. Hadley CW, Clinton SK, Schwartz SJ. The consumption of processed tomato products enhances plasma lycopene concentrations in association with a reduced lipoprotein sensitivity to oxidative damage. *J Nutr* 2003;133(3):727-32.
95. Matos HR, Di Mascio P, Medeiros MH. Protective effect of lycopene on lipid peroxidation and oxidative DNA damage in cell culture. *Arch Biochem Biophys* 2000;383(1):56-9.
96. Agarwal S, Rao AV. Tomato lycopene and low density lipoprotein oxidation: a human dietary intervention study. *Lipids* 1998;33(10):981-4.
97. Suganuma H, Inakuma T. Protective effect of dietary tomato against endothelial dysfunction in hypercholesterolemic mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 1999;63(1):78-82.
98. Carroll YL, Corridan BM, Morrissey PA. Lipoprotein carotenoid profiles and the susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification in healthy elderly volunteers. *Eur J Clin Nutr* 2000;54(6):500-7.
99. Sutherland WH, Walker RJ, De Jong SA, Upritchard JE. Supplementation with tomato juice increases plasma lycopene but does not alter susceptibility to oxidation of low-density lipoproteins from renal transplant recipients. *Clin Nephrol* 1999;52(1):30-6.
100. van Herpen-Broekmans WMR, Klöpping-Ketelaars IAA, Bots ML, et al. Serum carotenoids and vitamins in relation to markers of endothelial function and inflammation. *Eur J Epidemiol* 2004;19(10):915-21.

101. Jacob K, Periago MJ, Böhm V, Berruezo GR. Influence of lycopene and vitamin C from tomato juice on biomarkers of oxidative stress and inflammation. *Br J Nutr* 2008;99(1):137-46.
102. Silaste M, Alfthan G, Aro A, Kesäniemi YA, Hörkkö S. Tomato juice decreases LDL cholesterol levels and increases LDL resistance to oxidation. *Br J Nutr* 2007;98(6):1251-1258.
103. Collins JK, Arjmandi BH, Claypool PL, et al. Lycopene from two food sources does not affect antioxidant or cholesterol status of middle-aged adults. *Nutr J* 2004;3:15.
104. Frederiksen H, Rasmussen SE, Schrøder M, et al. Dietary supplementation with an extract of lycopene-rich tomatoes does not reduce atherosclerosis in Watanabe Heritable Hyperlipidemic rabbits. *Br J Nutr* 2007;97(1):6-10.
105. Prakash P, Russell RM, Krinsky NI. In vitro inhibition of proliferation of estrogen-dependent and estrogen-independent human breast cancer cells treated with carotenoids or retinoids. *J Nutr* 2001;131(5):1574-80.
106. Carpenter KL, Hardwick SJ, Albarani V, Mitchinson MJ. Carotenoids inhibit DNA synthesis in human aortic smooth muscle cells. *FEBS Lett* 1999;447(1):17-20.
107. Ivanov NI, Cowell SP, Brown P, et al. Lycopene differentially induces quiescence and apoptosis in androgen-responsive and -independent prostate cancer cell lines. *Clin Nutr* 2007;26(2):252-63.
108. Aust O, Ale-Agha N, Zhang L, et al. Lycopene oxidation product enhances gap junctional communication. *Food Chem Toxicol* 2003;41(10):1399-407.
109. Schwarz S, Obermüller-Jevic UC, Hellmis E, et al. Lycopene inhibits disease progression in patients with benign prostate hyperplasia. *J Nutr* 2008;138(1):49-53.
110. Lo H, Hung C, Tseng Y, et al. Lycopene binds PDGF-BB and inhibits PDGF-BB-induced intracellular signaling transduction pathway in rat smooth muscle cells. *Biochem Pharmacol* 2007;74(1):54-63.
111. Doshi SN, Naka KK, Payne N, et al. Flow-mediated dilatation following wrist and upper arm occlusion in humans: the contribution of nitric oxide. *Clin Sci (Lond)* 2001;101(6):629-35.
112. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(5):1235-41.
113. Zhang X, Zhao SP, Li XP, Gao M, Zhou QC. Endothelium-dependent and -independent functions are impaired in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2000;149(1):19-24.
114. Anderson RA, Evans LM, Ellis GR, et al. Prolonged deterioration of endothelial dysfunction in response to postprandial lipaemia is attenuated by vitamin C in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2006;23(3):258-264.

115. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(2):257-65.
116. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91(5):1314-9.
117. Mullen MJ, Kharbanda RK, Cross J, et al. Heterogenous nature of flow-mediated dilatation in human conduit arteries in vivo: relevance to endothelial dysfunction in hypercholesterolemia. *Circ Res* 2001;88(2):145-51.
118. Pyke KE, Tschakovsky ME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol* 2005;568(2):357-369.
119. Stangl V, Kuhn C, Hentschel S, et al. Lack of effects of tomato products on endothelial function in human subjects: results of a randomised, placebo-controlled cross-over study. *Br J Nutr* 2010;1-5.
120. Böhm V. Use of column temperature to optimize carotenoid isomer separation by C30 high performance liquid chromatography. *J Sep Sci* 2001;(24):955-959.
121. Bortz, Jürgen: Statistik für Sozialwissenschaftler. Berlin: Springer Verlag, 2005
122. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995;74(3):247-253.
123. Park JB, Charbonneau F, Schiffrin EL. Correlation of endothelial function in large and small arteries in human essential hypertension. *J Hypertens* 2001;19(3):415-420.
124. Hashimoto M, Akishita M, Eto M, et al. Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* 1995;92(12):3431-3435.
125. Jenab M, Ferrari P, Mazuir M, et al. Variations in lycopene blood levels and tomato consumption across European countries based on the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *J Nutr* 2005;135(8):2032S-6S.
126. Alberg AJ, Chen JC, Zhao H, et al. Household exposure to passive cigarette smoking and serum micronutrient concentrations. *Am J Clin Nutr* 2000;72(6):1576-1582.
127. Kritchevsky SB, Bush AJ, Pahor M, Gross MD. Serum carotenoids and markers of inflammation in nonsmokers. *Am J Epidemiol* 2000;152(11):1065-1071.
128. Kim H, Bowen P, Chen L, et al. Effects of tomato sauce consumption on apoptotic cell death in prostate benign hyperplasia and carcinoma. *Nutr Cancer* 2003;47(1):40-47.

129. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA* 1995;274(2):131-136.
130. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998;19 Suppl A:A2-11.
131. Brown MJ, Ferruzzi MG, Nguyen ML, et al. Carotenoid bioavailability is higher from salads ingested with full-fat than with fat-reduced salad dressings as measured with electrochemical detection. *Am J Clin Nutr* 2004;80(2):396-403.
132. Boileau TW, Boileau AC, Erdman JW. Bioavailability of all-trans and cis-isomers of lycopene. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002;227(10):914-919.
133. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(6):1468-1474.
134. Johnson HM, Gossett LK, Piper ME, et al. Effects of smoking and smoking cessation on endothelial function: 1-year outcomes from a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(18):1988-1995.
135. Kristenson M, Ziedén B, Kucinskienė Z, et al. Antioxidant state and mortality from coronary heart disease in Lithuanian and Swedish men: concomitant cross sectional study of men aged 50. *BMJ* 1997;314(7081):629-33.
136. Klipstein-Grobusch K, Launer LJ, Geleijnse JM, et al. Serum carotenoids and atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Atherosclerosis* 2000;148(1):49-56.
137. Hak AE, Stampfer MJ, Campos H, et al. Plasma carotenoids and tocopherols and risk of myocardial infarction in a low-risk population of US male physicians. *Circulation* 2003;108(7):802-807.
138. Hozawa A, Jacobs DR, Steffes MW, et al. Relationships of circulating carotenoid concentrations with several markers of inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA)/Young Adult Longitudinal Trends in Antioxidants (YALTA) study. *Clin Chem* 2007;53(3):447-455.
139. Alberg A. The influence of cigarette smoking on circulating concentrations of antioxidant micronutrients. *Toxicology* 2002;180(2):121-137.
140. Handelman GJ, Packer L, Cross CE. Destruction of tocopherols, carotenoids, and retinol in human plasma by cigarette smoke. *Am J Clin Nutr* 1996;63(4):559-565.
141. Takase B, Etsuda H, Matsushima Y, et al. Effect of chronic oral supplementation with vitamins on the endothelial function in chronic smokers. *Angiology* 2004;55(6):653-660.
142. Levine GN, Frei B, Koulouris SN, et al. Ascorbic Acid Reverses Endothelial Vasomotor Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 1996;93(6):1107-1113.

143. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361(9374):2017-2023.
144. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007;115(10):1285-1295.
145. Donald AE, Charakida M, Cole TJ, et al. Non-invasive assessment of endothelial function: which technique? *J Am Coll Cardiol* 2006;48(9):1846-1850.
146. Gokce N, Keaney JF, Hunter LM, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(10):1769-75.
147. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2009;120(6):502-509.
148. Donald AE, Halcox JP, Charakida M, et al. Methodological approaches to optimize reproducibility and power in clinical studies of flow-mediated dilation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(20):1959-64.
149. Bots ML, Westerink J, Rabelink TJ, de Koning EJP. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. *Eur Heart J* 2005;26(4):363-368.

## **LEBENS LAUF**

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

## **DANKSAGUNG**

Frau Prof. Verena Stangl danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas, die motivierenden und konstruktiven Besprechungen sowie die kritische Durchsicht meines Manuskriptes. Ich habe sehr geschätzt, dass sie immer für mich ansprechbar war und mich engagiert und zuverlässig betreut hat.

Frau Claudia Kuhn gilt mein besonderer Dank dafür, dass sie mich in die Endothelfunktionsmessung mittels Ultraschall eingearbeitet hat. Sie hatte immer ein offenes Ohr für Probleme und hat mir zahlreiche motivierende Auskünfte, Ratschläge und Hinweise gegeben.

Der Arbeitsgruppe Lycopin, besonders Herrn Dr. Mario Lorenz, danke ich für Beratung in inhaltlichen, organisatorischen und technischen Fragen.

Dem Institut für Ernährungswissenschaften der Friedrich-Schiller-Universität Jena, dort besonders der immer freundlichen Frau Dr. Kati Fröhlich, danke ich für die Bestimmung der Lycopinwerte.

Dafür, dass ich die Arbeit im Rahmen des von der Europäischen Union geförderten Projektes LYCOCARD an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, Campus Mitte, Charité – Universitätsmedizin, Berlin erstellen konnte, bin ich sehr dankbar.

Der Charité danke ich für die finanzielle Unterstützung während des Urlaubssemesters zur Durchführung der Studie.

Mein besonderer Dank gilt allen an der Studie beteiligten Probanden.

Ich danke meiner Familie für ihre Unterstützung, meinen Eltern Karin Spatz und Lutz Köppen sowie Johannes Spatz, Lilith und Sascha Barkmin, Dagmar Köppen und Ilona Krischel.

Dimitrios Katountas danke ich für die liebevolle Begleitung bei der Entstehung dieser Arbeit.



## **ERKLÄRUNG**

Ich, Marja Köppen, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „Einfluss von Tomateninhaltsstoffen auf die vaskuläre Endothelfunktion rauchender junger Männer“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den