

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

DISSERTATION

**Die Wirkung von grünem Tee, schwarzem Tee sowie schwarzem Tee mit Milch auf
die vaskuläre Endothelfunktion bei postmenopausalen Frauen**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Amélie von Portatius
aus München

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. V. Stangl

2. Prof. Dr. med. A. Staudt

3. Prof. Dr. med. H. Hauner

Datum der Promotion: 20.11.2009

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	5
1.1	Atherosklerose und Koronare Herzerkrankung	5
1.2	Funktionelle Bedeutung des Endothels	7
1.2.1	Endotheliale Dysfunktion	10
1.2.2	Messung der Endothelfunktion	11
1.3	Primärprävention der Atherosklerose	12
1.4	Geschichte des Tees	13
1.5	Teeherstellung	14
1.6	Teeinhaltsstoffe	14
1.6.1	Effekte der Teeinhaltsstoffe auf das kardiovaskuläre System	15
1.6.2	Wirkung der Teeinhaltsstoffe auf die Endothelfunktion	17
2	FRAGESTELLUNG	19
3	MATERIAL UND METHODEN	20
3.1	Auswahl der Probandinnen	20
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien	20
3.3	Ablauf der Endothelfunktionsmessung	21
3.3.1	Aufbau der Versuchsanordnung	22
3.3.2	Messung der endothelabhängigen Vasodilatation (FMD)	23
3.3.3	Messung der endothelunabhängigen Vasodilatation (NMD)	24
3.4	Art und Zubereitung des Tees	24
3.5	Auswertung der Endothelfunktionsmessungen	25
3.6	Statistische Auswertung	25

4	ERGEBNISSE	26
4.1	Analyse der Teeinhaltsstoffe	26
4.2	Basischarakteristika und Laborparameter	27
4.3	Hämodynamische Werte	29
4.4	Ruhediameter der Arteria brachialis – ein intra- und interindividueller Vergleich	31
4.5	Maximale endothelabhängige Vasodilatation (FMD) vor und zwei Stunden nach Teekonsum	33
4.6	Maximale endothelunabhängige Vasodilatation (NMD) vor und zwei Stunden nach Teekonsum	34
4.7	Zeitverlauf der endothelabhängigen Vasodilatation (FMD)	35
4.8	Zeitverlauf der endothelunabhängigen Vasodilatation (NMD)	37
4.9	Originaldarstellung einer sonographischen Messung	38
5	DISKUSSION	40
5.1	Darstellung der protektiven Effekte des Tees in der Literatur	40
5.2	Die Wirkung von grünem Tee, schwarzem Tee und schwarzem Tee mit Milch auf die Endothelfunktion	41
5.3	Zugrunde liegende molekulare Effekte der Teewirkung	43
5.4	Zugrunde liegende molekulare Effekte der Milchzugabe auf die Teewirkung	44
5.5	Bedeutung von Tee in der Primärprävention	45
5.6	Endothelfunktionsmessung mittels Ultraschall-von experimentellem oder auch klinischem Wert?	46
5.7	Limitationen der Endothelfunktionsmessung und der vorliegenden Studie	47
6	ZUSAMMENFASSUNG	49
7	LITERATURVERZEICHNIS	50

1 Einleitung

1.1 Atherosklerose und Koronare Herzerkrankung

Kardiovaskuläre Erkrankungen mit ihren Folgeerscheinungen führen heute in den westlichen Industrienationen die Mortalitätsstatistik bei den 30-65-Jährigen an [1]. Die Lebenszeitprävalenz für eine koronare Herzerkrankung beträgt in Deutschland für Männer 30%, für Frauen 15% (m:w = 2:1) [2]. Die Inzidenz für Myokardinfarkte (Infarkte/100.000/Jahr) zeigt große geographische Unterschiede: Mit einer Inzidenz kleiner 100/100.000/Jahr zeigt Japan im Vergleich das geringste Myokardinfarkttrisiko. In weiten Teilen Asiens und Afrikas tritt die Atherosklerose später ein und zeigt eine langsamere Progression als in den westlichen Industrienationen. Dadurch manifestieren sich Folgeerkrankungen später und die Mortalität ist prozentual niedriger [1]. Deutschland, Österreich, Niederlande, Polen und Nordamerika zeigen eine Inzidenz von 300/100.000/Jahr und liegen vergleichsweise im Mittelfeld. Nordirland, Schottland und Finnland verzeichnen eine Inzidenz von >500/100.000/Jahr [1].

Die koronare Herzerkrankung und der Myokardinfarkt sind die Hauptkomplikationen der Atherosklerose [2]. Die Entstehung der Atherosklerose ist multifaktoriell und nicht auf eine Ursache zurückzuführen. Ausgangspunkt ist eine Schädigung des Gefäßendothels. Die Exposition des Gefäßbettes gegenüber physikalischer, entzündlicher und metabolischer Einflüsse führen zur Dysfunktion des Endothels mit einer Zunahme der Permeabilität und einem Lipoproteinstrom in die Intima, vor allem von Low-Density-Lipoproteinen (LDL). Wird der Cholesterinanteil nicht von High-Density-Lipoproteinen (HDL) in den Blutkreislauf zurücktransportiert, kann es zur Oxidation von LDL durch metabolische Abbauprodukte (z.B. Radikale) kommen, was als eines der Schlüsselereignisse für die Auslösung und das Fortschreiten der Atherosklerose angesehen wird [3].

In der inflammatorischen Phase kommt es zur Akkumulation von oxidiertem LDL, was die Endothelzellen zur Produktion von Chemokinen anregt. Diese fördern die Adhäsion und Invasion von Leukozyten in die Gefäßwand und die Umwandlung von Monozyten in Makrophagen. Die Freisetzung von Mediatoren und Wachstumsfaktoren aus Endothelzellen, Leukozyten und glatten Muskelzellen führt zur weiteren Einwanderung von phagozytären Zellen in die Gefäßwand. Diese nehmen Lipide auf und differenzieren sich zu Schaumzellen, was in dem makroskopischen Bild der „Fatty-Streak“-Läsionen

resultiert. Schaumzellen sezernieren proinflammatorische Mediatoren und triggern somit die weitere Einwanderung von Makrophagen und T-Zellen, die in der Entstehung atherosklerotischer Plaques mündet [3].

Der Übergang der stabilen in die instabile KHK ist durch eine lokale Aggregation von Thrombozyten gekennzeichnet. Eine Gefäßthrombose entsteht meist auf dem Boden einer Fissur, einer Erosion oder einer Ruptur einer atherosklerotischen Plaque [3].

Eine bedeutende Studie hinsichtlich Risikofaktoren der Atheroskleroseentstehung ist die Framingham-Studie. Für diese epidemiologische Langzeitstudie wurden seit 1948 in der amerikanischen Kleinstadt Framingham über 5000 Männer und Frauen zwischen 30 und 62 Jahren prospektiv beobachtet und Daten bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren ausgewertet [4]. Diese können in unbeeinflussbare und beeinflussbare Faktoren unterteilt werden:

Unbeeinflussbare Risikofaktoren:

- Familiäre Disposition
- Fortgeschrittenes Lebensalter
- Männliches Geschlecht

Beeinflussbare Risikofaktoren:

1. Ordnung

- Fettstoffwechselstörungen
- Bluthochdruck
- Diabetes mellitus
- Nikotinabusus
- Metabolisches Syndrom: Stammfettsucht, Insulinresistenz, Hyperinsulinämie

2. Ordnung

- Erhöhtes Lipoprotein (a)
- Hyperhomocysteinämie (> 12 µmol/l)
- Antiphospholipid-Antikörper
- Bewegungsmangel
- Psychosoziale Risikofaktoren: Negativer Stress, niedriger sozialer Status u.a.

[2]

Thema zahlreicher Studien ist weiterhin, welche Rolle eine entzündlich-infektiöse Genese bei der Entstehung der Atherosklerose spielt. Verschiedene Krankheitserreger wie Chlamydia pneumoniae oder Herpesviren sollen an der Entstehung eines Atheroms

beteiligt sein. Ob jedoch die Infektion dem Atherom zuvorkommt oder eine Folge davon darstellt, müssen weitere Studien zeigen [5].

Kardiovaskuläre Erkrankungen, einschließlich KHK, Apoplex und periphere Gefäßerkrankungen stellen die Haupttodesursache bei Frauen dar. Die Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen ist bei Frauen vor der Menopause geringer, steigt jedoch nach der Menopause an [6]. Dies wird unter anderem auf die postmenopausale Reduktion der endogenen Östrogenfreisetzung zurückgeführt. Endogenen Östrogenen werden kardioprotektive Effekte zugeschrieben. Sie verbessern die Endothelfunktion einerseits über eine direkte Aktivierung der endothelialen NO-Synthase (eNOS) [7], andererseits über eine Verbesserung der NO-Verfügbarkeit im Gefäß [8]. Weiterhin senken Östrogene das Gesamtcholesterin und das LDL-Cholesterin [9] und wirken antioxidativ [10, 11]. Sie steigern die Prostacyclin-Synthase sowie die Freisetzung von VEGF (vaskular endothelial growth factor) und hemmen die Apoptose der Endothelzellen. Damit unterstützen sie die Regeneration der Zellen nach Gefäßverletzungen und beugen der Atherosklerose vor [12]. Frauen nach der Menopause haben folglich im Vergleich zu prämenopausalen Frauen eine eingeschränkte Endothelfunktion.

1.2 Funktionelle Bedeutung des Endothels

Das Endothel kleidet die Blutgefäße, das Myokard und die Herzklappen aus, schützt die Gefäßwand vor Thrombosen und Inflammation und reguliert den Vasotonus. Der Vasotonus wird durch die Balance zwischen relaxierenden und konstringierenden Faktoren kontrolliert, die größtenteils von den Endothelzellen gebildet werden [3].

Der Einfluss des Endothels auf die Regulierung des Gefäßtonus wurde 1980 von Furchgott et al. beschrieben, die erstmals den wichtigsten endothelialen Vasodilatator „endothelium derived relaxing factor“ (EDRF) als Stickstoffmonoxid (NO) identifizierten [13]. NO wird in den Endothelzellen vom Enzym NO-Synthase aus L-Arginin gebildet, diffundiert in die glatte Gefäßmuskelzelle und stimuliert dort die gelöste zytoplasmatische Guanylatzyklase. Durch deren Aktivierung kommt es zu einem Anstieg von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP). Dieses stimuliert wiederum ATP-getriebene Calciumpumpen der Zellmembran, wodurch vermehrt Calcium aus dem Intrazellularraum in den Extrazellularraum gepumpt wird. Weiteres Calcium wird über die Aktivierung von Calcium-ATPasen in das sarkoplasmatische Retikulum befördert.

Die Folge ist eine Senkung der intrazellulären Calciumkonzentration und eine damit verbundene Relaxation der glatten Muskelzellen [3, 14, 15].

Ein wichtiger Stimulus für die Freisetzung von NO aus dem Endothel ist die Bindung von Acetylcholin (Muscarinerge-Rezeptoren), ATP, Endothelin-1 (ETB-Rezeptoren) oder Histamin (H1-Rezeptoren) an die Endothelzelle [14]. Über Bradykinin und Acetylcholin erfolgt die Freisetzung eines weiteren Vasodilatators aus dem Endothel: EDHF (endothelium-derived hyperpolarizing factor). Dieser führt durch Öffnung von Kalium-Kanälen zur Hyperpolarisation der Gefäßmuskelzellen und somit zur Senkung der zytosolischen Calciumkonzentration. Dies bewirkt eine Vasodilation [14]. Ein weiterer Trigger für die Freisetzung von NO aus dem Endothel ist der Scherstress, der sich abhängig vom Blutfluss auf das Gefäß auswirkt. Scherstress lässt sich durch die Gleichung

$$\text{Scherstress} = \text{Viskosität} \times \text{Geschwindigkeit} / \text{Diameter}$$

ausdrücken [16, 17]. Das Endothel agiert als ein mechanischer Überträger, welcher Veränderungen des Scherstress im Gefäß wahrnimmt und daraufhin die Freisetzung vasodilatierender Substanzen anpasst [18]. Steigt der Scherstress im Gefäß durch Anstieg der Viskosität bzw. der Geschwindigkeit des Blutflusses an, kommt es durch Ausschüttung vasodilatierender Substanzen, wie NO aus dem Endothel, zu einer reaktiven Vasodilatation.

Das endotheliale Stickstoffmonoxid ist nicht nur der wichtigste Vasodilatator, sondern hat auch einen direkten Einfluss auf die zellulären Bestandteile des Blutes. Es hemmt die Aggregation und Adhäsion von Thrombozyten, Neutrophilen und Monozyten und verhindert somit die Bildung von gefäßnahen Thromben.

Das Endothel bildet neben relaxierenden auch vasokonstringierende Substanzen. Zu diesen zählt der wichtigste Gegenspieler des NO, das Peptid Endothelin, das über ETA-Rezeptoren zu einer Vasokonstriktion führt. Ausserdem führen auf lokaler Ebene Thromboxan und Prostacyclin zu einem höheren Tonus der Gefäßmuskulatur. Hormonell wirken Angiotensin II, ADH (= Vasopressin) und Adrenalin (in hoher Konzentration) vasokonstriktorisch [14, 19].

Die vasoaktiven Substanzen stammen entweder aus zirkulierenden Blutzellen (ADP und Serotonin aus Thrombozyten) oder aus Zellen der Gefäßwand. Abb. 1 zeigt das

Endothel als zentrales Steuerorgan für das sensible Verhältnis von Vasodilatation und Vasokonstriktion, welches bei Krankheiten wie der KHK aus dem Gleichgewicht gerät.

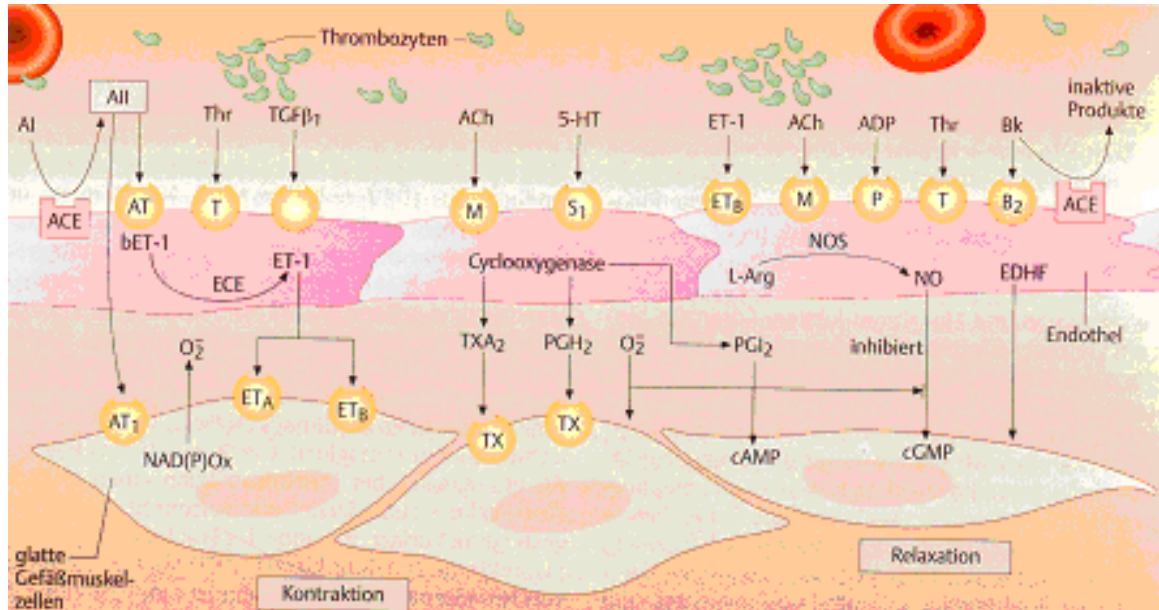


Abb. 1: Endotheliale vasoaktive Substanzen. Verschiedene im Blut und in Blutplättchen vorkommende Substanzen aktivieren spezifische Rezeptoren auf der endothelialen Zellmembran. Hierdurch werden relaxierende Faktoren wie NO, Prostacyclin (PGI₂) und der „endothelium-derived relaxation factor“ (EDHF) oder vasostringierende Faktoren wie Endothelin-1 (ET-1), Angiotensin (A), Thromboxan A₂ (TXA₂) und Prostaglandin H₂ (PGH₂) produziert und freigesetzt. ACE = Angiotensin-Konversionsenzym, Ach = Acetylcholin, 5-HT = Serotonin, Bk = Bradykinin, ECE= Endothelin Converting Enzyme, L-Arg = L-Arginin, NOS = NO-Synthase, O₂ = Superoxid-Anion, TGFβ₁ = Transforming Growth Factor β₁, Thr = Thrombin
(Aus Siegenthaler W, Blum HE: Klinische Pathophysiologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 9. Auflage 2006)

1.2.1 Endotheliale Dysfunktion

Eine zentrale Rolle in der Atherogenese spielt die endotheliale Dysfunktion. Diese Funktionsstörung des Endothels verläuft vom Patienten unbemerkt und geht der Atherosklerose mit ihren klinischen Manifestationen voraus. Wird der endotheliale Zellverband geschädigt, kommt es zur endothelialen Dysfunktion mit einem Überwiegen der konstringierenden Faktoren [3]. Wichtige Ursache hierfür ist eine verminderte Bioverfügbarkeit von NO. Dieses wird bei der Umwandlung von L-Arginin in Citrullin freigesetzt, was von der endothelialen NO-Synthase (eNOS) katalysiert wird. Eine Verminderung von L-Arginin oder eine herabgesetzte Aktivität der eNOS können zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von NO führen und damit zu einer Störung des empfindlichen Gleichgewichtes zwischen Vasokonstriktion und Vasodilatation. Eine wichtige Rolle in Bezug auf die NO-Verfügbarkeit spielen auch Radikale. Dies sind Atome, Moleküle oder Substanzen, die ein oder mehrere ungepaarte Elektronen in ihrer äußersten Hülle aufweisen [20]. Eine zentrale Bedeutung unter den Radikalen hat das Superoxidanion (O_2^-), das mit NO zu Peroxynitrit reagiert [21], was eine Inaktivierung und damit Reduktion von NO zur Folge hat. Auch eine Hyperhomocysteinämie durch proteinreiche Ernährung oder einen Enzymdefekt im Homocysteinemetabolismus kann zu einer Reduzierung der NO-Verfügbarkeit führen [3]. Die Verletzung des Endothels ändert die antikoagulatorischen zu prokoagulatorischen Eigenschaften und setzt proinflammatorische Moleküle wie Zytokine und Wachstumsfaktoren frei, die den Prozess perpetuieren und weitere Schädigungen verursachen [22]. Lipoproteine sammeln sich in der Gefäßintima an und binden an Proteoglykane der extrazellulären Matrix. Folge ist eine Oxidation von Lipoproteinen, insbesondere LDL, und eine entzündliche Reaktion. Dieses Ereignis triggert wiederum das weitere Eindringen von Leukozyten in den subendothelialen Raum und die initiale Inflammation wird chronifiziert. Die schädigende Wirkung des oxidierten LDL auf die Endothelfunktion wurde in mehreren Studien belegt [23-26] und wird als ein Schlüsselereignis in der Entstehung und Progression der Atherosklerose angesehen [3]. Die Reaktion des Endothels in diesem frühen Stadium der Atherogenese auf das oxidierte LDL und auf andere Noxen wird als „Response to injury“-Hypothese bezeichnet [22].

1.2.2 Messung der Endothelfunktion

Es gibt mehrere Methoden, um die Endothelfunktion zu messen. Ein kürzlich erschienenen Review gibt einen Überblick über die verschiedenen Messmethoden, die in invasive, nichtinvasive oder mikrovaskuläre Methoden eingeteilt werden [27]. Für die präventive Diagnostik eignen sich nichtinvasive Techniken, da diese beliebig oft reproduzierbar, zuverlässig, billig und relativ einfach durchführbar sind [28]. Zu den nichtinvasiven Methoden gehören die Salbutamol-vermittelte Endothelfunktionsmessung mittels Pulswellenanalyse (PWA), die Pulskonturanalyse (PKA) sowie die flussvermittelte Magnetresonanztomographie. Weiterhin eine lasergesteuerte Dopplerflussmessung und die flussvermittelte Puls-Amplitudenmessung (PAT) [27]. Die meist verbreitete der nichtinvasiven Methoden ist die Endothelfunktionsmessung mittels hochauflösenden Ultraschalls [27], die auch in der vorliegenden Studie angewandt wurde. Sie basiert auf einer endothelabhängigen Dilatation eines Gefäßes nach reaktiver Hyperämie, was einer kurzfristigen Zunahme des Scherstress als Stimulus zur NO-Freisetzung entspricht. Als Kontrollmessung wird mittels sublingualer Applikation von Nitroglycerin die endothelunabhängige Dilatation dargestellt.

Die Flow-mediated dilation (FMD) spiegelt die endothelabhängige Vasodilatation eines Gefäßes wider. Ist ein Gefäß einem ansteigenden Blutvolumen und damit einer Zunahme des Scherstress ausgesetzt, wird aus dem Endothel durch die Calcium-Calmodulin-vermittelte Aktivierung der endothelialen NO-Synthase NO freigesetzt. Dies führt zu einer endothelabhängigen Vasodilatation [14]. Die Tatsache, dass nach Vorbehandlung mit einem NO-Synthase-Inhibitor eine Zunahme des Gefäßdiameters verhindert werden kann, belegt, dass die FMD tatsächlich durch Freisetzung von NO aus dem Endothel vermittelt wird [29-31].

Die Nitro-mediated dilation (NMD) wird nach sublingualer Applikation von Nitroglycerin-Spray gemessen und stellt die endothelunabhängige Vasodilatation dar.

Die FMD ist bei Patienten mit KHK oder mit Risikofaktoren für koronare Ereignisse, wie Hypertonus, Hypercholesterinämie, Diabetes oder Nikotinabusus, vermindert. Weiterhin können auch andere Faktoren die FMD beeinflussen. Dazu gehören Alter, Geschlecht, Übergewicht, Hyperhomocysteinämie, Hormone (z.B. Östrogene), tageszeitliche Schwankungen, niedriges Geburtsgewicht oder auch eine familiäre Vorbelastung für KHK [18].

Neunteufel et al. konnten in einer retrospektiven Studie an 73 Patienten einen prognostischen Wert der Endothelfunktionsmessung nachweisen [32]. Eine prospektive Studie untersuchte Patienten mit peripherer Arteriosklerose vor und 30 Tage nach einem gefäßchirurgischen Eingriff. Es konnte gezeigt werden, dass eine präoperativ beeinträchtigte Endothelfunktion ein Marker für postoperative, kardiovaskuläre Ereignisse darstellte [33]. Modena et al. untersuchten die FMD der Arteria brachialis bei postmenopausalen Frauen mit Hypertonus. Patientinnen, deren endotheliale Dysfunktion nicht innerhalb von sechs Monaten durch eine antihypertensive Therapie reversibel war, hatten ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse [34]. Vorteil der Endothelfunktionsmessung mittels hochauflösenden Ultraschalls ist die fehlende Invasivität der Methode, die somit schneller und sicherer für den Patienten ist. Nachteil der Methode ist die Unbeständigkeit der erhaltenen Bilder, deren Qualität stark vom Untersucher und der Schallbarkeit der Probanden abhängt [35]. Die Endothelfunktionsmessung ermöglicht eine Beurteilung des Gefäßlumens und kann eine Endotheldysfunktion nachweisen. Da dieser Defekt in der Anfangsphase durch eine Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren oft noch reversibel ist, könnte die Messung der FMD schon bald eine wichtige Methode in der präventiven Diagnostik darstellen.

1.3 Primärprävention der Atherosklerose

Durch konsequente Umsetzung von präventiven Maßnahmen kann nachweislich das KHK-Risiko verringert und die Leistungsfähigkeit sowie der Gesundheitszustand der Patienten verbessert werden [36]. Zur wichtigsten Einzelmaßnahme gehört die vollständige Aufgabe des Rauchens. Weiterhin sollte der Blutdruck auf einen Zielwert von $\leq 140/90$ mmHg eingestellt werden. Dies kann in vielen Fällen über allgemeine Maßnahmen wie Gewichtskontrolle (1 kg Gewichtsreduktion führt zu ~ 2 mmHg RR-Senkung), Limitierung des Alkoholkonsums (Männer < 30 g/Tag, Frauen < 20 g/Tag), Salzrestriktion und körperliche Bewegung erreicht werden [36]. Ziel der Bewegung sollte neben einer allgemein aktiveren Lebensweise eine 30-45-minütige Ausdauerbelastung, wie Joggen oder Radfahren, 4-5-mal wöchentlich sein. Die Blutfette sollten eingestellt werden, wobei idealerweise ein LDL-Wert < 100 mg/dl sowie ein HDL-Wert > 40 mg/dl und ein Triglyceridwert von < 200 mg/dl erreicht werden sollte. Dabei hilft ein Anstreben des Normalgewichtes (BMI < 25) und die Elimination einer

abdominellen Adipositas. Um dies zu erreichen, spielt eine kaloriengerechte, ballaststoffreiche und fettarme Ernährung mit nur geringem Anteil an gesättigten Fettsäuren und Cholesterin eine entscheidende Rolle [36]. In vielen Studien wurde gezeigt, dass bioaktive Substanzen in Nahrungsmitteln einen positiven Effekt auf die Gesundheit haben [37-41]. Dazu gehören beispielsweise Phenole und ihre Untergruppe, die Flavonoide, die in Gemüse, Nüssen, Olivenöl, Früchten, Rotwein und insbesondere in Tee enthalten sind. Auf den Tee wird in den folgenden Kapiteln intensiver eingegangen.

1.4 Geschichte des Tees

Tee ist ein Getränk mit einer jahrtausendealten Geschichte. Seine Ursprünge liegen in China. Die Anfänge der chinesischen Medizin liegen ungefähr 5000 Jahre zurück und mindestens so alt ist wohl die Geschichte des Tees.

Eine Legende besagt, dass der chinesische Kaiser Shen Nung im Jahre 2737 v. Chr. die Vorzüge des Tees entdeckte, als ein Teeblatt vom Wind in einen Topf kochenden Wassers geweht wurde. Eine Kostprobe des wohlschmeckenden Getränks soll ihn auf Anhieb begeistert haben [42].

Vor allem Mönche kultivierten in ihren Klostergärten den Anbau der Teepflanzen und verbreiteten ihr Wissen in Tibet, Indien, Japan und Korea. Erst im 14. Jahrhundert fand der Tee seinen Weg über die Seidenstrasse nach Europa. Die Portugiesen besaßen das erste Handelsrecht für Tee zwischen China und Europa. Von Lissabon wurde das wertvolle Gut dann weiter nach ganz Europa verschifft [42].

Dabei entwickelte jede Nation seine eigene Teekultur, die zum Teil erheblich von der ursprünglichen Zubereitungsart in China und Japan abweicht. Die bekannteste Teetradition Europas findet sich in England, obwohl erst um 1655 die ersten Teesendungen die englischen Häfen erreichten. Bis heute bestehen die berühmten „tea gardens“ oder „tea rooms“, die die alteingesessene Tradition des „five o'clock tea“ weiterführen.

In England wird, im Unterschied zu China und Japan, der Tee meist mit Zugabe von Milch getrunken. Ob dies einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Teeinhaltsstoffe hat, soll in dieser Arbeit unter anderem geklärt werden.

1.5 Teeherstellung

Die meisten Teesorten stammen von den Blättern der *Camellia sinensis*. Diese Pflanze wächst vorwiegend in subtropischen Gebieten wie Darjeeling und Assam und in tropischen Hochlandplantagen wie Malaysia [42]. Entscheidend für ihr gutes Wachstum ist ein feuchtes Klima mit einer durchschnittlichen Jahrestemperatur um 20° Celsius [43]. Unter diesen Bedingungen kann ganzjährig geerntet werden. Die *Camellia sinensis* ist ein immergrüner Baum und ursprünglich in Asien beheimatet. Die Pflanze wird vier bis sechs Meter hoch und trägt weiße, duftende Blüten [43]. Die Qualität des Tees ist abhängig von seiner Herkunft, Pflege, Pflückmethode und Verarbeitung [42]. Für die Weiterverarbeitung gibt es verschiedene Verfahren, die alle nach einem ähnlichen Muster ablaufen: Die Blätter welken und werden gerollt, je nach Teesorte fermentiert, getrocknet und sortiert [44].

Durch die Fermentierung unterscheidet sich der schwarze, fermentierte Tee vom grünen, nichtfermentierten Tee, sowie vom teilfermentierten Oolong-Tee. Im gepflückten Blatt setzt nach wenigen Stunden die Fermentation, eine biochemische Umwandlung der Inhaltsstoffe, ein [42]. Dabei werden vor allem Catechine oxidiert und höhermolekulare Theaflavine und Thearubigine gebildet. Außerdem wird Chlorophyll in das braunschwarze Phaeophytin umgewandelt, so dass aus den grünen Teeblättern die charakteristische dunkle Farbe und der Geschmack des schwarzen Tees entsteht [45]. Dieser Prozess wird beim schwarzen Tee bewusst gefördert, während er beim grünen Tee durch die sofortige Behandlung der Blätter mit trockener Hitze verhindert wird, da hierbei die verantwortlichen Enzyme (Polyphenoloxidasen) inaktiviert werden. Beim Oolong-Tee wird die Fermentation an einem bestimmten Punkt beendet, so dass ein teilfermentierter Tee entsteht.

1.6 Teeinhaltsstoffe

Tee in seinen verschiedenen Präparationsformen enthält über 450 organische und 15 anorganische Substanzen. Das Teeblatt besteht zum größten Teil aus Wasser und Ballaststoffen, die durch den Aufguss nur zu einem geringen Teil gelöst werden. Von großem Interesse sind die Substanzen mit geringem Molekulargewicht, die durch das heiße Wasser gelöst werden und damit ihre biologische Wirkung entfalten können: Koffein, Teein, Polyphenole, Theophyllin, Fett, Wachs, Saponine, ätherische Öle,

Karotin, Vitamine, Fluoride, Mineralstoffe und Spurenelemente sind nur einige der Substanzen, die in grünem und schwarzem Tee, teilweise in unterschiedlicher Menge, enthalten sind [42]. Besonderes Augenmerk wird auf die Polyphenole, insbesondere die Flavonoide, gelegt, da auf diese ein Großteil der biologischen Aktivität zurückgeführt wird. Die Polyphenole sind auch für den leicht bitteren Geschmack des grünen Tees verantwortlich.

Tee-Polyphenole umfassen Catechine, Quercetin, Kaempferol und eine Reihe anderer Arten. Menge und Inhaltstoffe, vor allem die der Catechine, variieren stark in Abhängigkeit von der unterschiedlichen Herstellung des Tees. Der unfermentierte grüne Tee enthält vorwiegend Catechine. Sie machen 80% der Flavonoide in grünem Tee aus [46]. Epigallocatechingallat (EGCG) stellt mit 48-55 % den größten Anteil der Catechine im grünen Tee dar [47]. EGCG, sowie die verwandten Substanzen Epicatechin (EC, 5-7%), Epigallocatechin (EGC, 9-12%) und Epicatechingallat (ECG, 9-12%), werden hauptsächlich für die biologischen Effekte des grünen Tees verantwortlich gemacht [48]. Während der Herstellung von schwarzem Tee entstehen aus dem Großteil der Catechine höhermolekulare Stoffe wie Theaflavine und Thearubigine, die 10 % bzw. 50-60 % der Flavonoide ausmachen. Somit enthält der schwarze Tee nur 20-30 % oder weniger Catechine, also deutlich weniger als der grüne Tee, dafür aber bedeutend mehr Theaflavine und Thearubigine. [46].

1.6.1 Effekte der Teeinhaltsstoffe auf das kardiovaskuläre System

Zahlreiche wissenschaftliche Studien belegen die vielfältigen positiven Einflüsse, die Tee auf verschiedene Krankheitsbilder ausübt [38-40]. Teeinhaltsstoffe wirken antiinflammatorisch, antirheumatisch und antidepressiv. Außerdem fördern sie die Durchblutung und Regeneration der Haut, unterstützen die Leberfunktion und wirken der Bildung von Nieren- und Gallensteinen entgegen [42]. 1987 wurde erstmalig belegt, dass das Catechin EGCG im grünen Tee protektiv hinsichtlich Krebserkrankungen wirkt [41].

In der Zutphen Elderly Study wurde in verschiedenen Lebensmitteln der Gehalt an Flavonoiden wie Quercetin, Kaempferol, Myricetin, Apigenin und Luteolin gemessen. 805 Männer in einem Alter zwischen 65 und 84 Jahren wurden über einen Zeitraum von fünf Jahren (1985-1990) beobachtet. Die Probanden nahmen über die Nahrung durchschnittlich 25,9 mg Flavonoide pro Tag ein, wobei Tee (61%), Äpfel (10%) und

Zwiebeln (13%) die Hauptlieferanten darstellten. Die Studie konnte zeigen, dass ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang zwischen der Einnahme von Flavonoiden und der Mortalitätsrate durch koronare Ereignisse vorliegt [49]. In einer Kohorten-Studie aus Finnland wurde gezeigt, dass ein zu geringer Konsum von Flavonoiden zu einem erhöhten Risiko führt, eine koronare Herzkrankheit zu entwickeln. Dazu wurden von 1967 bis 1992 Daten von 5133 finnischen Männern und Frauen zwischen 30 und 69 Jahren ohne nachweisbare Herzerkrankung gesammelt. Besonders bei den Frauen konnte gezeigt werden, dass ein häufiger Konsum von Flavonoiden das koronare Mortalitätsrisiko deutlich senken kann [40].

Die prospektive Rotterdam-Studie ergab, dass bei Männern und Frauen über 55 Jahren ein täglicher Teekonsum über 375 ml protektiv hinsichtlich koronarer Ereignisse wirkt und entsprechend invers mit dem Auftreten und der Progression einer Atherosklerose assoziiert ist [50]. Ishikawa et al. zeigten, dass sich die Zeit, in der das Low Density Lipoproteine (LDL) in oxidiertes LDL umgewandelt wird, signifikant bei jenen Patienten verlängerte, die über vier Wochen täglich 750 ml schwarzen Tee (5 Tassen/Tag) tranken [51].

Junko Sano et al. beschäftigten sich mit der Tatsache, dass die Inzidenz der koronaren Herzkrankheit in Japan im Vergleich zu anderen Industrienationen gering ist, obwohl Japaner einen hohen Nikotinkonsum aufweisen und sich ihr Cholesterinspiegel dem hohen Niveau anderer Industriestaaten im Laufe der letzten Jahrzehnte angepasst hat [52]. Vielen Japanern gemeinsam ist der häufige Konsum von grünem Tee, der in dieser Studie mit drei oder mehr Tassen pro Tag angegeben wurde. 203 Probanden unterzogen sich einer Koronarangiographie, wobei 109 Patienten eine signifikante Koronarstenose und 94 Patienten keine Stenose aufwiesen. Die Einnahme von grünem Tee war bei den herzgesunden Probanden signifikant höher als bei den Patienten mit Koronarstenose. Auch eine umgekehrte Korrelation zwischen der Einnahme von grünem Tee und der Inzidenz der KHK konnte gezeigt werden [52]. Inwieweit Ernährungsgewohnheiten diese Ergebnisse beeinflussen - die traditionell japanische Küche, bestehend aus Gemüse, Fisch und Soja, beinhaltet ebenso einen hohen Gehalt an Polyphenolen - bleibt jedoch ungewiss [52].

Die Caerphilly Study beschäftigt sich mit der Inzidenz einer ischämischen Herzerkrankung unter walisischen Männern nach Teekonsum. Während eines Zeitraumes von 14 Jahren wurden 1900 walisische Männer beobachtet. Die Einnahme von Flavonoiden im Tee, der hauptsächlich mit Milch getrunken wurde, zeigte keinen

Einfluss auf die Inzidenz der Koronaren Herzerkrankung [53]. Großbritannien hat, durch eine jahrhundertealte Teetradition geprägt, einen hohen Pro-Kopf-Teeverbrauch. Dennoch ist die KHK-Erkrankungsrate in Großbritannien ähnlich hoch wie in anderen Industrienationen [2]. Bekannt ist, dass besonders in England, im Gegensatz zu Japan, der schwarze Tee meistens mit Zugabe von Milch getrunken wird. In der Caerphilly Study wird der Verdacht geäußert, dass Milchbestandteile den positiven Effekt des Tees auf das kardiovaskuläre Risiko hemmen, weil Flavonoide durch die Zugabe von Milch möglicherweise nicht absorbiert werden können [53].

Die Datenlage zur Wirkung des Tees ist nicht übereinstimmend. So konnten einige Untersuchungen keine positiven Effekte des Tees auf die kardiovaskuläre Gesundheit zeigen [54]. In einigen Studien wurden eine fehlende vasoaktive Wirkung oder ein gegenläufiger Effekt von Catechinen im Sinne einer Vasokonstriktion oder einer Inhibition der Acetylcholin-induzierten endothelabhängigen Vasodilatation beschrieben [55, 56]. Auch die Wirkung von sozioökonomischen und „lifestyle“-Faktoren sowie von ungenauer Messmethodik oder unterschiedlicher Teezubereitung kann nicht genau abgeschätzt werden [47]. Andererseits gibt es weit mehr Hinweise darauf, dass der positive Einfluss von Tee auf koronare Herzerkrankungen auf verschiedenen Effekten beruht. Zu diesen zählen gefäßschützende, antioxidative, antithrombotische, antiinflammatorische und fettreduzierende Eigenschaften des Tees [54].

1.6.2 Wirkung der Teeinhaltsstoffe auf die Endothelfunktion

Die molekularen Mechanismen der Tee-induzierten günstigen Effekte auf die Endothelfunktion werden in vielen Studien diskutiert. Für die Reduktion des kardiovaskulären Risikos werden unter anderem antioxidative Effekte der Flavonoide und eine daraus resultierende Verbesserung der Endothelfunktion durch erhöhte NO-Bioverfügbarkeit verantwortlich gemacht [38, 40, 49, 57]. Weiterhin konnten Lorenz et al. zeigen, dass aufgereinigte Epicatechine insbesondere EGCG, eine endothelabhängige Vasodilatation in vorkontrahierten Rattenaorten induzieren [58]. Zugrunde liegt eine schnelle Aktivierung der endothelialen NO-Synthase durch das Catechin Epigallocatechin-3-gallat. Diese Aktivierung geschieht posttranslational über eine Phosphatidylinositol-3-kinase-, Proteinkinase A- und Akt-abhängige Phosphorylierung der eNOS. Der eNOS-Proteingehalt wird dabei durch EGCG nicht beeinflusst [58]. Somit ist das Catechin EGCG in Endothelzellen ein natürlicher

Aktivator der eNOS. Duffy et al. zeigten eine Verringerung der endothelialen Dysfunktion bei Patienten mit KHK nach Einnahme von schwarzem Tee. Dazu wurde bei 66 Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung die FMD mittels Ultraschall zwei Stunden nach Einnahme von 450 ml schwarzem Tee gemessen. Die gleiche Messung wurde nach vier Wochen, in denen die Patienten täglich 900 ml Tee zu sich nahmen, wiederholt. Die FMD verbesserte sich sowohl bei Kurz- als auch bei Langzeitkonsum von schwarzem Tee signifikant und eine Rückbildung der endothelialen Dysfunktion konnte gezeigt werden. Auch die Zunahme von Plasma-Flavonoiden wurde nachgewiesen [59].

2 Fragestellung

Es gibt experimentelle und klinische Hinweise darauf, dass Teeinhaltsstoffe zu einer messbaren Verbesserung der vaskulären Endothelfunktion führen [38, 40, 49, 57]. Ein direkter Vergleich zwischen der Wirksamkeit von grünem und schwarzem Tee wurde bis jetzt nicht durchgeführt. Auch ist es unklar, ob die Zugabe von Milch diesen Effekt beeinflusst.

Anhand der vorliegenden Studienergebnisse sollen folgende Hypothesen belegt werden:

Hypothese 1:

Der unfermentierte grüne Tee hat einen deutlich höheren Gehalt an Catechinen als der fermentierte schwarze Tee. Da Catechine hauptsächlich für den biologischen Effekt des Tees verantwortlich gemacht werden, ist die Wirkung des grünen Tees auf die vaskuläre Endothelfunktion größer als die des schwarzen Tees.

Hypothese 2:

Bestandteile der Milch beeinflussen den positiven Effekt des Tees auf die vaskuläre Endothelfunktion.

3 Material und Methoden

3.1 Auswahl der Probandinnen

Die Probandinnen wurden über Zeitungsannoncen rekrutiert. Darauf meldeten sich insgesamt 310 Frauen. Nach Telefoninterviews wurden 55 gesunde, postmenopausale Frauen zu einer Voruntersuchung eingeladen, die jeweils morgens, nach einer mindestens 12-stündigen Nüchternphase der Probandin, stattfand. Dabei wurde der Body Mass Index (BMI) ermittelt, der Blutdruck gemessen und ein Fragebogen ausgefüllt, um weitere Ausschlusskriterien zu ermitteln. Außerdem wurde eine Blutprobe abgenommen und die im Ergebnisteil aufgelisteten Laborparameter einmalig bestimmt. Im Zeitraum von Januar 2005 bis März 2006 wurden 24 Probandinnen in die Studie eingeschlossen, 21 Frauen beendeten die Studie, 3 Probandinnen mussten wegen schlechter Schallbarkeit der Arteria brachialis ausgeschlossen werden.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Alter zwischen 50 und 65 Jahren
- letzte Regelblutung mindestens zwei Jahre zurückliegend (LH/FSH-Quotient < 0,7)
- BMI < 27 kg/m²
- Cholesterinwert < 245mg/dl
- LDL-Wert < 180 mg/dl
- HDL-Wert > 45 mg/dl
- Triglyceride < 180 mg/dl
- schriftliche Einwilligungserklärung nach Aufklärung

Ausschlusskriterien:

- Medikamenteneinnahme
- Hormonbehandlung
- Nikotinabusus
- Alkoholabusus
- arterieller Hypertonus

- Diabetes mellitus
- schwerwiegende Vorerkrankungen (z.B. onkologische oder autoimmune Erkrankungen)
- Teilnahme an einer weiteren Studie
- besondere Essgewohnheiten (z.B. vegetarisch)
- regelmäßiger Teekonsum
- ein Blutwert außerhalb des Normbereiches

3.3 Ablauf der Endothelfunktionsmessung

Nach Studieneinschluss wurden vier Termine, mindestens drei Tage auseinander liegend und jeweils morgens zur gleichen Uhrzeit, mit der Probandin vereinbart. Die Probandin musste dabei jeweils seit mindestens 12 Stunden nüchtern sein. An diesen Terminen erfolgte die Endothelfunktionsmessung jeweils vor und 2 Stunden nach Konsum von 500 ml grünem Tee, schwarzem Tee, schwarzem Tee mit Milch oder heißem Wasser in einem cross-over Design.

Die Endothelfunktion wurde nichtinvasiv mit hochsensitivem Ultraschall (Sonoline Antares; Siemens) gemessen. Dabei wurde jeweils zuerst die endothelabhängige FMD und nach fünfzehnminütiger Pause die endothelunabhängige NMD gemessen.

Der Ablauf verlief nach folgendem Schema:

1. Beginn der Untersuchung morgens zwischen 8 Uhr und 9 Uhr nach einer 12-stündigen Nüchternphase
2. 20-minütige Ruhephase in einem abgedunkelten, temperatur-geregelten Raum [29]
3. Während dieser Ruhephase Anlegen einer elektrischen Blutdruckmanschette am nicht dominanten Oberarm und Messung des Blutdrucks in 5-minütigen Abständen
4. Aufbau der Versuchsanordnung zur Messung der Endothelfunktion (siehe Punkt 3.3.1)

Waren alle Vorbereitungen abgeschlossen, erfolgte die 1. Messung der FMD und der NMD vor Einnahme des Getränkes. Darauf folgten die Einnahme von 0,5 Litern des jeweiligen Getränkes (grüner Tee, schwarzer Tee, schwarzer Tee mit Milch oder

Wasser) und anschließend eine zweistündige Pause. Zum Getränk erhielten die bis dahin nüchternen Probandinnen ein Frühstück in Form eines Croissants.

Exakt zwei Stunden nach Einnahme des Getränks erfolgte die 2. Messung der FMD und der NMD.

3.3.1 Aufbau der Versuchsanordnung

Der Schallkopf des Ultraschallgerätes (Linearschallkopf, 13 mHz) wurde ca. 5 cm proximal der Ellenbeuge des dominanten Armes auf der Oberarmbeugeseite der Probandin aufgesetzt, bis die Arteria brachialis im Längsschnitt zu erkennen war. Um die gesamte Messung an derselben Lokalisation des Gefäßes durchzuführen, wurde der Schallkopf sowie der Arm der Probandin in einem extra konstruierten Halteapparat fixiert. Eine Blutdruckmanschette wurde am dominanten Unterarm angelegt.

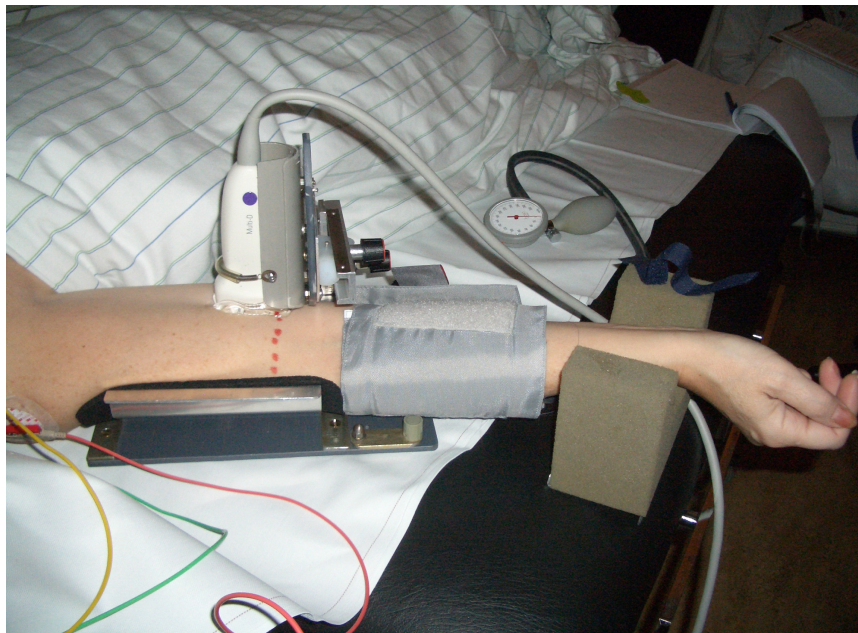


Abb. 2: Fixierung des Schallkopfes und des dominanten Armes in einem speziell angefertigten Halteapparat



Abb. 3: Versuchsanordnung zur Endothelfunktionsmessung

Tiefe und Größe des Bildes wurden so eingestellt, dass Intima, Media und Gefäßlumen der A. brachialis optimal zu erkennen waren. Die Darstellung der anterioren und posterioren Wand der Intima war Voraussetzung, um sicher zu sein, dass das Gefäß im Längsschnitt getroffen wurde [29].

3.3.2 Messung der endothelabhängigen Vasodilatation (FMD)

Vor jeder Messung wurde ein 5 Sekunden dauernder Film des Ruhediameters sowie des Ruhedopplers aufgenommen, um im Nachhinein eine Lumenänderung und eine Veränderung der Blutflussgeschwindigkeit im Vergleich zum Ausgangswert feststellen zu können. Für die Messung der FMD wurde die Blutdruckmanschette am dominanten Arm auf 250 mmHg aufgepumpt. Nach fünf Minuten wurde die Manschette gelöst und nachfolgend der Blutfluss mittels Doppler für 5 Sekunden aufgenommen, um die Hyperämie zu dokumentieren. Daraufhin wurde über 2 Minuten alle 15 Sekunden ein jeweils 5 Sekunden dauernder Film aufgenommen, um die endothelabhängige Veränderung des Gefäßdiameters im Vergleich zum Ruhediameter messen zu können. Die FMD ist als maximale prozentuale Dilatation des Gefäßes im Vergleich zum Ruhediameter definiert.

3.3.3 Messung der endothelunabhängigen Vasodilatation (NMD)

Nach fünfzehnminütiger Pause erfolgte die Messung der NMD. Dazu wurden erneut der aktuelle Ruhediameter sowie der Ruhedoppler festgehalten. Daraufhin wurde der Probandin ein Hub (0,4 mg) Nitroglycerinspray sublingual verabreicht und über insgesamt sechs Minuten alle 30 Sekunden ein 5 Sekunden dauernder Film des Gefäßlumens aufgenommen, um die maximal erreichbare endothelunabhängige Vasodilatation messen zu können. Die NMD ist als maximale prozentuale Veränderung des Diameters im Vergleich zum Ruhediameter nach Einnahme von Nitrospray definiert.

3.4 Art und Zubereitung des Tees

Bei der Tee-Sorte handelt es sich um einen kommerziell erhältlichen Tee der Sorte Darjeeling, der von dem Tee-Spezialgeschäft King´s Teagarden in Berlin zur Verfügung gestellt wurde. Dabei ist wichtig, dass der verwendete grüne und schwarze Tee aus Blättern derselben Teepflanze gewonnen wurde.

In Voruntersuchungen wurden die Konzentrationen von verschiedenen Teeinhaltsstoffen, einschließlich der Catechine, sowohl im grünen als auch im schwarzen Tee mittels HPLC (high performance liquid chromatography) gemessen (Institut für Lebensmittelchemie, Technische Universität Carolo-Wilhelmina, Braunschweig).

Die Zubereitung des Tees verlief wie folgt:

500 ml Wasser wurden aufgekocht. Fünf Gramm des jeweiligen Tees wurden mit dem Wasser aufgegossen, wobei darauf zu achten war, dass das Wasser vor Aufgießen des grünen Tees auf etwa 80° Celsius abkühlte, um ein zu starkes Hervortreten der Bitterstoffe zu vermeiden. Der Tee musste drei Minuten ziehen.

Beim Termin „schwarzer Tee mit Milch“ wurde dem schwarzen Tee 10% (50 ml) 0,5%ige Magermilch zugefügt. Um eine gleiche Verdünnung beim Tee ohne Milch zu garantieren, wurde dem Tee jeweils 10% (50 ml) Wasser zugegeben.

3.5 Auswertung der Endothelfunktionsmessungen

Nach Abschluss der Studie wurden die Messungen offline mit dem Programm Image Arena, Version 2.8 (TomTec, Unterschleissheim) ausgewertet. Dies erfolgte geblindet von zwei unabhängigen Untersuchern.

Während der Messungen wurde ein EKG der Probandin aufgezeichnet, damit die Auswertung R-Zacken-getriggert ablaufen konnte. Über die Dauer von zwei Herzzyklen wurden drei Werte des Diameters gemessen und diese anschließend gemittelt. Sowohl die FMD als auch die NMD wurden in Prozentwerten und in Absolutwerten ausgewertet.

3.6 Statistische Auswertung

Die Daten wurden in Text und Tabellen als Mittelwerte \pm Standardabweichungen, in den Abbildungen als Mittelwerte \pm SEM angegeben. Der Modell-Fit für Normalverteilung wurde durch Bestimmung von Schiefe und Kurtosis geprüft. Ein allgemein lineares Modell wurde angewendet, um die vier Getränke Wasser, schwarzen Tee, grünen Tee und schwarzen Tee mit Milch miteinander zu vergleichen. Baseline wurde als kontinuierliche Covariate einbezogen und Getränke und Zeit (als eine Störgröße) mit Hilfe von Dummy-Variablen kodiert. Im Falle allgemeiner Signifikanz wurden Paarvergleiche mit Bonferroni Korrektur (Faktor 6) durchgeführt. Die Korrektur für Korrelationen bei Messungen der gleichen Versuchsreihe erfolgte durch Anwendung verallgemeinerter Schätzgleichungen. Zeit-Effekte oder Wechselwirkungen zwischen Zeit und Behandlung wurden nicht festgestellt. Alle statistischen Tests waren zweiseitig (Signifikanzniveau = 0.05). Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe von SPSS, Release 12.0.1 durchgeführt, mit Ausnahme der verallgemeinerten Schätzgleichungen, für welche SAS, Release 9.1 verwendet wurde.

4 Ergebnisse

4.1 Analyse der Teeinhaltsstoffe

Die Konzentrationen der einzelnen Inhaltsstoffe sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Gesamtmenge an Catechinen im schwarzen Tee entsprach in etwa der Hälfte der Catechinkonzentration im grünen Tee. Der Gehalt an EGCG – eines der wirksamsten Catechine – war im schwarzen Tee 30% geringer als im grünen Tee.

Tabelle 1: Konzentrationen der verschiedenen Teeinhaltsstoffe in c[$\mu\text{mol/l}$] in Darjeeling green tea und Darjeeling black tea

c[$\mu\text{mol/l}$]	Darjeeling Green	Darjeeling Black
Gallussäure	30	91
Koffein	814	1034
Catechin	30	0
GC	52	0
EC	79	50
ECG	130	116
EGC	257	70
EGCG	464	324
Total catechin	1012	560

GC = Gallocatechin; EC = Epicatechin; ECG = Epicatechin-gallat; EGC = Epigallocatechin; EGCG = Epigallocatechin-3-gallat

4.2 Basischarakteristika und Laborparameter

Für die vorliegende Studie wurden 21 Probandinnen untersucht. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Basischarakteristika der Studienpopulation. Der Altersdurchschnitt der Probandinnen lag bei 59 Jahren. Die jüngste Probandin war zum Zeitpunkt der Untersuchung 54 Jahre, die älteste Probandin 71 Jahre alt. Der BMI wurde nach der Formel Körpergewicht/Körpergröße² errechnet. Der durchschnittliche BMI der Probandinnen lag bei 23 kg/m². Der höchste Wert lag bei 26,8 kg/m², der niedrigste bei 20,4 kg/m².

Tabelle 2: Charakteristika der untersuchten Probandinnen

	Mittelwert ± SD (n = 21)
Alter (Jahre)	59 ± 5
Größe (cm)	164 ± 6
Gewicht (kg)	62 ± 6
BMI (kg/m²)	23 ± 2
Systolischer Blutdruck (mmHg)	117 ± 14
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	73 ± 8

SD = Standardabweichung; BMI = body mass index

In Tabelle 3 sind die Laborparameter, die bei der Voruntersuchung bestimmt wurden, aufgeführt. Alle Werte lagen im Normbereich. Für eine Einschätzung des kardiovaskulären Risikos wurden die Lipidwerte bestimmt. Außerdem wurden die Hormone LH, FSH, Estradiol und Progesteron bestimmt, welche eine postmenopausale Konstellation im Sinne eines LH/FSH-Quotienten <0,7 aufweisen mussten.

Tabelle 3: Laborparameter der Voruntersuchung (n=21)

		Mittelwert ± SD	RB
CRP	(mg/dl)	0,1 ± 0,1	bis 0,5
Kalium	(mmol/l)	3,9 ± 0,3	3,4 bis 5,2
Glucose	(mg/dl)	91,9 ± 5,2	55,0 bis 100,0
Kreatinin	(mg/dl)	0,8 ± 0,1	bis 1,0
Harnsäure	(mg/dl)	4,3 ± 0,9	2,5 bis 6,5
Homocystein	(µmol/l)	10,2 ± 2,1	4,5 bis 12,4
Cholesterin	(mg/dl)	206,4 ± 32,7	bis 210,0
HDL-Cholesterin	(mg/dl)	72,6 ± 11,8	über 45
LDL-Cholesterin	(mg/dl)	119,9 ± 35,0	bis 180,0
Triglyceride	(mg/dl)	73,9 ± 25,6	bis 180,0
Lipoprotein (a)	(mg/dl)	10,0 ± 8,7	bis 30,0
ALT/P/37°	(U/l)	18,7 ± 3,9	bis 34,0
AST/P/37°	(U/l)	24,8 ± 4,0	bis 35,0
GGT/P/37°	(U/l)	18,7 ± 8,7	bis 38,0
LH/S	(U/L)	34,3 ± 11,6	
Estradiol/S	(pmol/l)	80,6 ± 37,3	
FSH/S	(U/l)	76,8 ± 28,7	
Progesteron/S	(nmol/l)	2,3 ± 1,2	
TSH/S	(mU/l)	1,5 ± 0,9	0,27 bis 4,2
Hb/B	(g/dl)	13,6 ± 0,6	12,0 bis 15,7
Hkt/B	(l/l)	0,4 ± 0,1	0,35 bis 0,47
Erythrozyten/B	(/pl)	4,5 ± 0,2	3,9 bis 5,4
Leukozyten/B	(/nl)	4,5 ± 0,7	4,5 bis 11,0
Thrombozyten	(/nl)	244,6 ± 50,8	150 bis 400,0
HbA1c/B	(%)	5,8 ± 0,9	4,3 bis 6,1

SD = Standardabweichung, RB = Referenzbereich, CRP = C-reaktives-Protein, ALT = Alaninaminotransferase, AST = Aspartataminotransferase, GGT = Gammaglutamyltransferase, LH = Luteinisierendes Hormon, FSH = Follikelstimulierendes Hormon, TSH = Thyreoideastimulierendes Hormon, Hb = Hämoglobin, Hkt = Hämatokrit

4.3 Hämodynamische Werte

Während der Endothelfunktionsmessung erfolgte die kontinuierliche Aufzeichnung der Parameter Blutdruck und Herzfrequenz. Beide Größen nehmen Einfluss auf die Blutflussgeschwindigkeit und damit auf den Gefäßdiameter. In Tabelle 4 sind die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte der 1. Messung, d.h. vor Einnahme des Getränks, dargestellt. Es fanden sich weder bei der endothelabhängigen noch bei der endothelunabhängigen Messung nach Nitrogabe signifikante Schwankungen von Blutdruck oder Herzfrequenz.

Tabelle 4: Blutdruck während der 1. Messung (mmHg) (Mittelwert ± Standardabweichung)

	SAP vor FMD	DAP vor FMD	SAP nach FMD	DAP nach FMD	SAP vor NMD	DAP vor NMD	SAP nach NMD	DAP nach NMD
Tee Grün	119 ± 13	72 ± 8	120 ± 13	72 ± 7	118 ± 10	73 ± 7	117 ± 13	72 ± 7
Tee Schwarz	117 ± 13	72 ± 8	118 ± 11	71 ± 6	118 ± 12	73 ± 8	115 ± 11	70 ± 6
Tee Schwarz m. Milch	117 ± 12	69 ± 9	117 ± 13	71 ± 8	116 ± 12	72 ± 8	114 ± 10	69 ± 7
Wasser	115 ± 12	71 ± 8	116 ± 12	72 ± 7	115 ± 12	70 ± 8	113 ± 11	69 ± 6

SAP = systolischer Blutdruck, DAP = diastolischer Blutdruck, FMD = Flow Mediated Dilatation, NMD = Nitro Mediated Dilatation

Nachfolgend wird die Herzfrequenz vor bzw. nach Messung der FMD sowie vor bzw. nach Messung der NMD während der 1. Messung, d.h. vor Einnahme des Getränkes dargestellt.

Tabelle 5: Herzfrequenz während der 1. Messung (Schläge/Minute) (Mittelwert ± Standardabweichung)

	HF vor FMD	HF nach FMD	HF vor NMD	HF nach NMD
Tee Grün	87 ± 9	90 ± 11	89 ± 8	88 ± 9
Tee Schwarz	87 ± 8	89 ± 8	89 ± 9	86 ± 9
Tee Schwarz m. Milch	85 ± 9	87 ± 10	88 ± 9	85 ± 8
Wasser	87 ± 10	88 ± 9	88 ± 12	85 ± 7

HF = Herzfrequenz, FMD = Flow Mediated Dilatation, NMD = Nitro Mediated Dilatation

Tabelle 6 stellt die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte während der 2. Messung, d.h. zwei Stunden nach Einnahme des jeweiligen Getränkes, dar. Auch zwei Stunden nach Teekonsum fanden sich weder bei der endothelabhängigen noch bei der endothelunabhängigen Endothelfunktionsmessung nach Nitrogabe signifikante Schwankungen der hämodynamischen Parameter.

Tabelle 6: Blutdruck während der 2. Messung (mmHg) (Mittelwert ± Standardabweichung)

	SAP vor FMD	DAP vor FMD	SAP nach FMD	DAP nach FMD	SAP vor NMD	DAP vor NMD	SAP nach NMD	DAP nach NMD
Tee Grün	122 ± 13	74 ± 8	121 ± 11	75 ± 6	121 ± 12	74 ± 8	119 ± 11	72 ± 7
Tee Schwarz	118 ± 12	72 ± 8	120 ± 11	73 ± 8	116 ± 11	72 ± 8	116 ± 10	72 ± 8
Tee Schwarz m. Milch	117 ± 9	72 ± 8	119 ± 11	73 ± 8	117 ± 11	71 ± 9	112 ± 11	70 ± 8
Wasser	113 ± 8	68 ± 7	117±12	72 ± 8	117±12	71±7	113±11	69 ± 7

SAP = systolischer Blutdruck, DAP = diastolischer Blutdruck, FMD = Flow Mediated Dilation, NMD = Nitro Mediated Dilation

Die folgende Tabelle zeigt die Herzfrequenz vor bzw. nach Messung der FMD, sowie vor bzw. nach Messung der NMD während der 2. Messung.

Tabelle 7: Herzfrequenzwerte während der 2. Messung (Schläge/Minute) (Mittelwert ± Standardabweichung)

	HF vor FMD	HF nach FMD	HF vor NMD	HF nach NMD
Tee Grün	91 ± 9	91 ± 8	91 ± 8	88 ± 9
Tee Schwarz	88 ± 8	90 ± 9	87 ± 8	87 ± 9
Tee Schwarz m. Milch	89 ± 9	90 ± 9	87 ± 9	84 ± 9
Wasser	85 ± 7	89 ± 9	87 ± 8	84 ± 7

HF = Herzfrequenz, FMD = Flow Mediated Dilation, NMD = Nitro Mediated Dilation

Es fanden sich keine signifikanten Schwankungen von Blutdruck und Herzfrequenz zwischen der 1. und der 2. Messung, d.h. vor und zwei Stunden nach Einnahme des jeweiligen Getränkes.

4.4 Ruhediameter der Arteria brachialis - ein intra- und interindividueller Vergleich

Um die Ergebnisse der Messungen einer Probandin nach Einnahme der unterschiedlichen Getränke sowie die Ergebnisse aller Probandinnen untereinander vergleichen zu können, sollte der Ruhediameter bei jeder Messung nahezu den gleichen Wert aufweisen. Corretti et al. beschreiben in ihren Richtlinien zur Endothelfunktionsmessung, dass der Ruhediameter ein potentieller Faktor ist, der die resultierende prozentuale Veränderung der FMD beeinflussen kann. Eine Vergrößerung des Ruhediameters um mehr als 10% kann eine geringere flussvermittelte Vasodilatation bewirken [29]. Der Grund hierfür kann, neben der endothelvermittelten Reaktion, eine Veränderung im Gefäßmuskeltonus oder, sollte der Schallkopf anders positioniert sein, ein anderer Messpunkt mit abweichendem Diameter sein. Wichtig ist aus diesem Grund, die Lage des Schallkopfes eindeutig zu markieren und ihn fest im Halteapparat zu fixieren, um bei jeder Messung die gleichen Ausgangsbedingungen vorzufinden. In Abbildung 4 und 5 sind die durchschnittlichen Ruhediameter der A. brachialis bei Messung der FMD vor bzw. zwei Stunden nach Einnahme der jeweiligen Getränke, in Abbildung 6 und 7 bei Messung der NMD vor bzw. zwei Stunden nach Einnahme der Getränke, dargestellt.

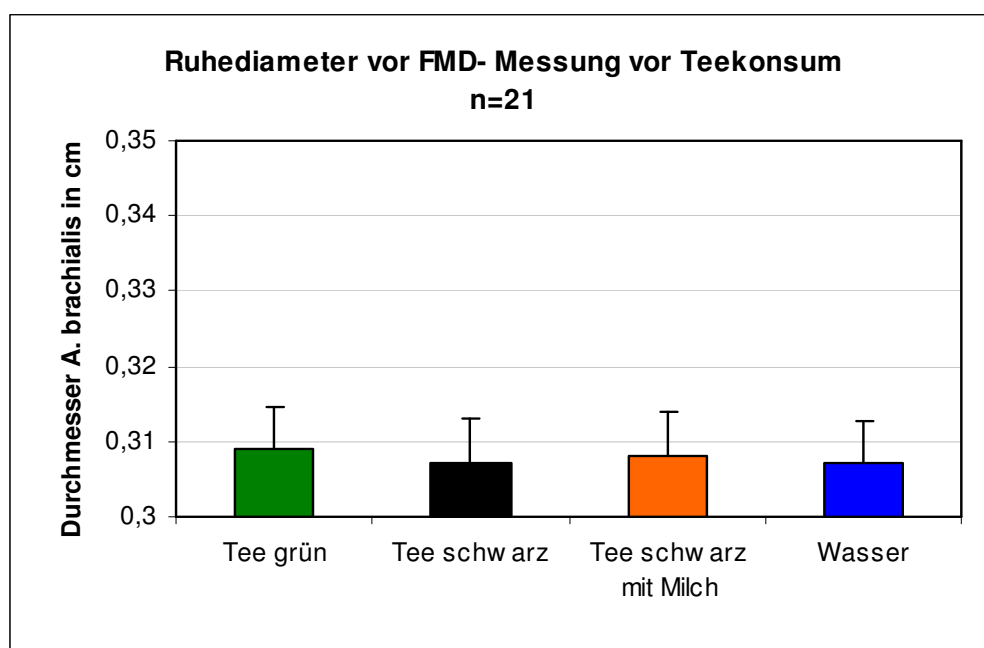


Abb. 4: Ruhediameter der A. brachialis vor FMD-Messung vor Einnahme des jeweiligen Getränkes

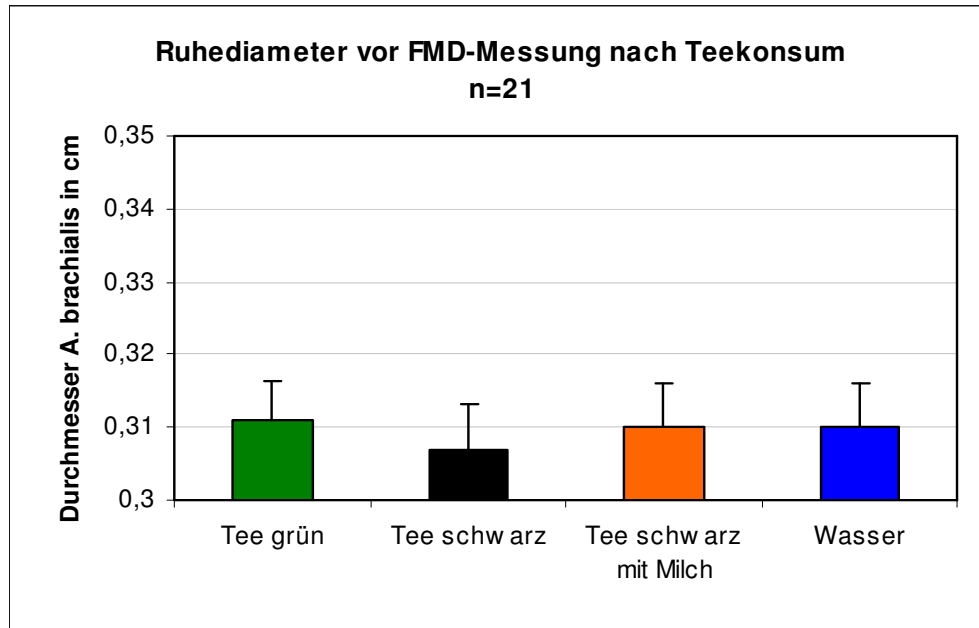


Abb. 5: Ruhediameter der A. brachialis vor FMD-Messung nach Einnahme des jeweiligen Getränkes

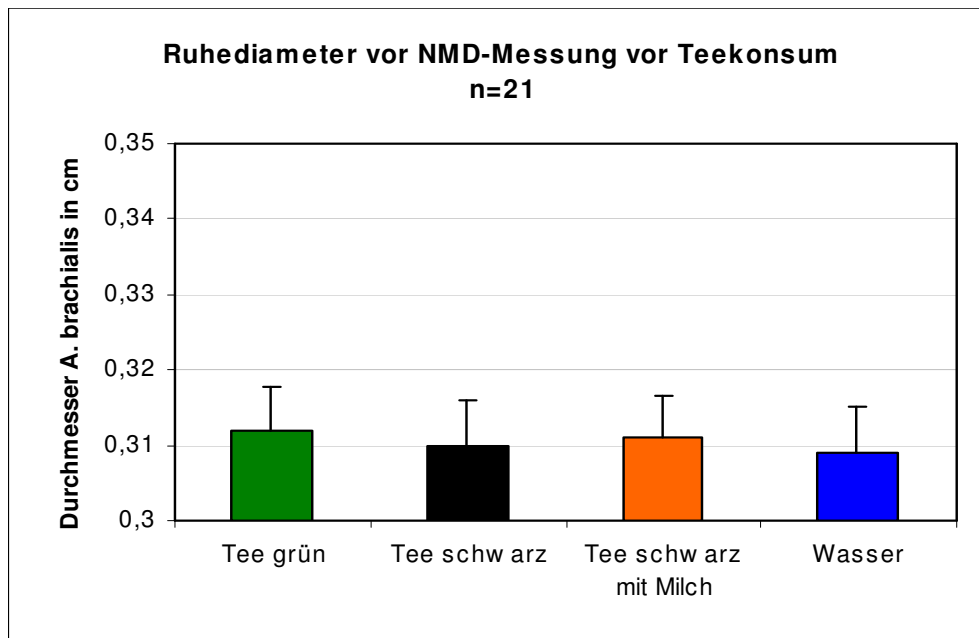


Abb. 6: Ruhediameter der A. brachialis vor NMD-Messung vor Einnahme des jeweiligen Getränkes

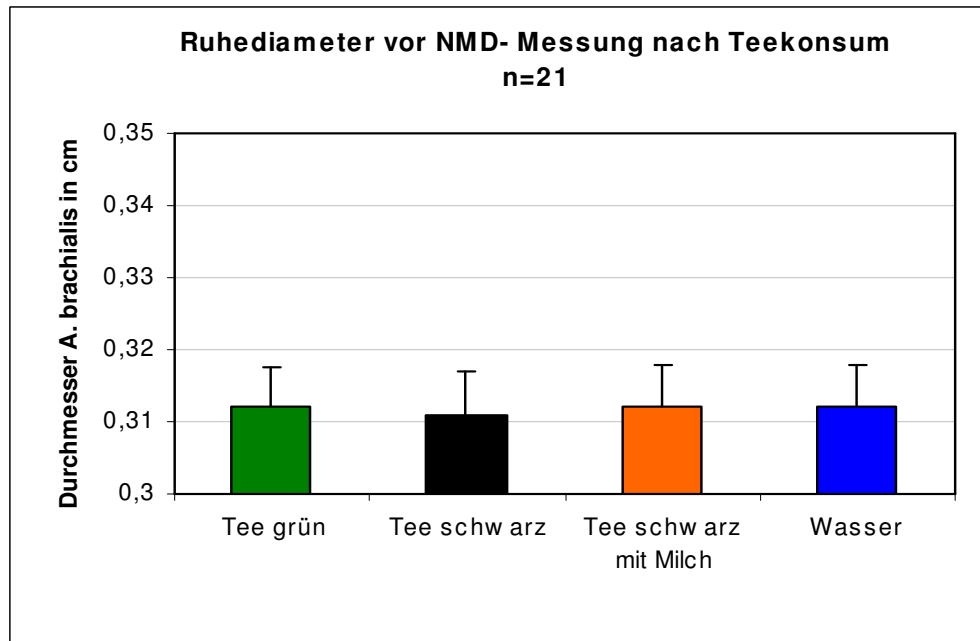


Abb. 7: Ruhediameter der A. brachialis vor NMD-Messung nach Einnahme des jeweiligen Getränkes

Die Ruhediameter der einzelnen Probandinnen unterscheiden sich naturgemäß. Der kleinste gemessene Durchmesser lag bei 0,24 cm, der größte bei 0,34 cm. Die Ruhediameter derselben Probandin bei den verschiedenen Messungen wichen jedoch nie mehr als $\pm 0,01$ cm voneinander ab, so dass die Daten gut verglichen werden konnten.

4.5 Maximale endothelabhängige Vasodilatation (FMD) vor und zwei Stunden nach Teekonsum

Die maximale flussvermittelte, endothelabhängige Dilatation (FMD %) betrug vor Einnahme des jeweiligen Getränkes bei grünem Tee 5,45% ($\pm 2,32\%$), bei schwarzem Tee 5,04% ($\pm 2,64\%$), bei Tee mit Milch 5,46% ($\pm 2,77\%$) und bei Wasser 5,47% ($\pm 2,85\%$). Dabei waren keine signifikanten Unterschiede für die verschiedenen Untersuchungstage feststellbar.

Zwei Stunden nach Einnahme von grünem Tee stieg die prozentuale Dilatation des Gefäßes bei dieser Messung von 5,45% auf 10,2% ($\pm 2,98\%$) an. Dies bedeutet, dass sich der Gefäßdurchmesser nach Konsum von grünem Tee durchschnittlich um 0,2 mm vergrößerte. Nach Konsum von schwarzem Tee kam es zu einer Zunahme der

Dilatation von 5,04% auf 9,13% ($\pm 3,62\%$). Dies entspricht einer Vergrößerung des Diameters der A. brachialis nach Konsum von schwarzem Tee von durchschnittlich 0,1 mm. Nach Einnahme des schwarzen Tees mit Milch zeigte sich mit einer prozentuellen Änderung von 5,46% zu 6,05% ($\pm 2,55\%$) kein signifikanter Anstieg der endothelvermittelten Vasodilatation. (Abb.8) Die Kontrollgruppe nach Einnahme von Wasser wies eine Änderung von 5,47% zu 6,37% ($\pm 2,83\%$) auf und zeigte ebenso keinen signifikanten Effekt auf die FMD (Abb. 8).

Der Anstieg der FMD nach Konsum von grünem und schwarzem Tee im Vergleich zur Kontrollgruppe Wasser war hochsignifikant ($p < 0,001$) (Abb. 8).

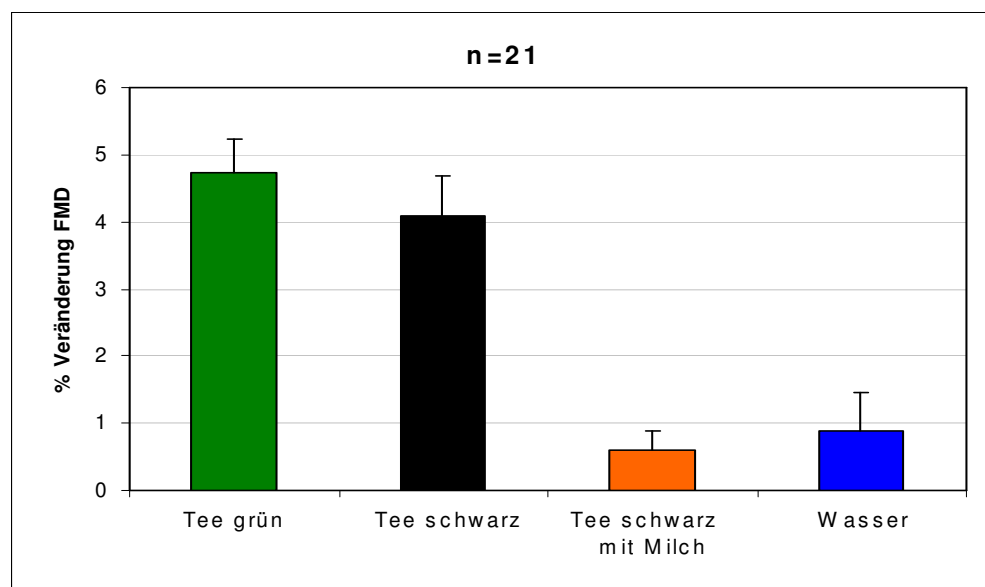


Abb. 8: Prozentuale Veränderung der FMD zwei Stunden nach Einnahme des jeweiligen Getränkes im Vergleich zur Ausgangsmessung

4.6 Maximale endothelunabhängige Vasodilatation (NMD) vor und zwei Stunden nach Teekonsum

Die Nitro-vermittelte und damit endothelunabhängige Vasodilatation zeigte zu keinem Zeitpunkt signifikante Veränderungen nach Einnahme der verschiedenen Getränke (Abb. 9).

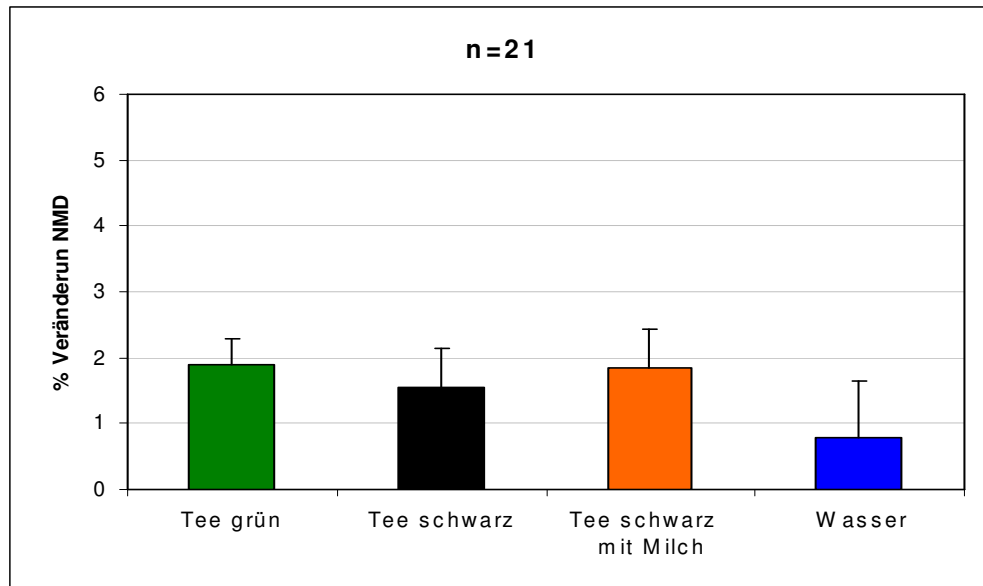


Abb. 9: Prozentuale Veränderung der NMD zwei Stunden nach Einnahme des jeweiligen Getränkes im Vergleich zur Ausgangsmessung

4.7 Zeitverlauf der endothelabhängigen Vasodilatation (FMD)

Bei Messung der FMD wurde alle 15 Sekunden über einen Zeitraum von zwei Minuten der Durchmesser der A. brachialis ermittelt. Daraus ergab sich, dass die maximale endothelabhängige Vasodilatation unabhängig von der Art der Getränke und unabhängig vom Zeitpunkt zwischen 45 Sekunden (schwarzer Tee) und 60 Sekunden (grüner Tee, Tee mit Milch und Wasser) erreicht wurde. Bei allen Messungen wurde zwei Minuten nach Ablassen der Blutdruckmanschette der Ruhediameter wieder nahezu erreicht (Abb. 10 und 11).

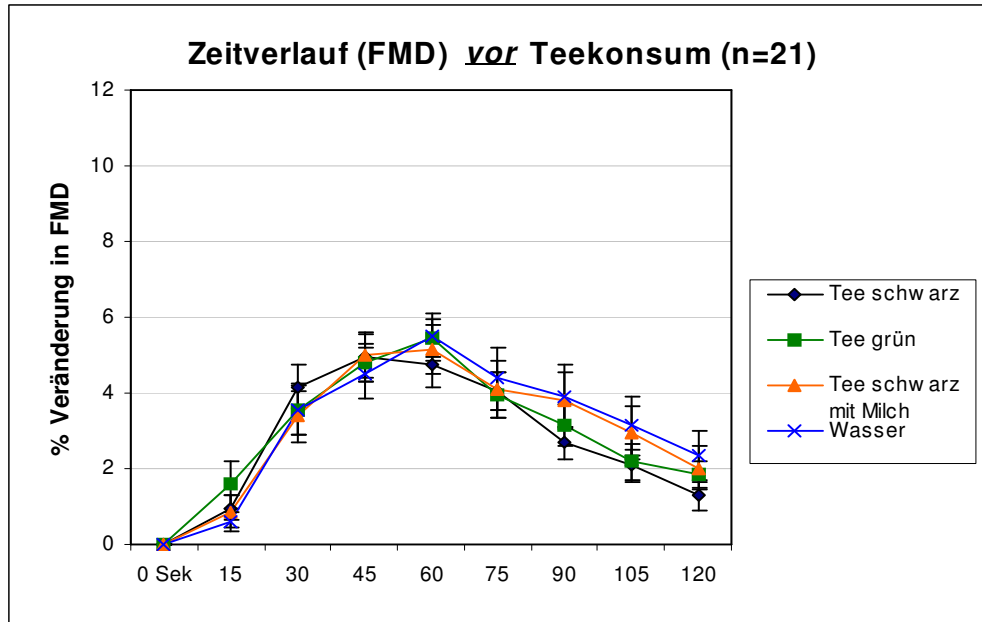


Abb. 10: Darstellung der FMD-Messpunkte über zwei Minuten alle 15 Sekunden vor Einnahme des Tees

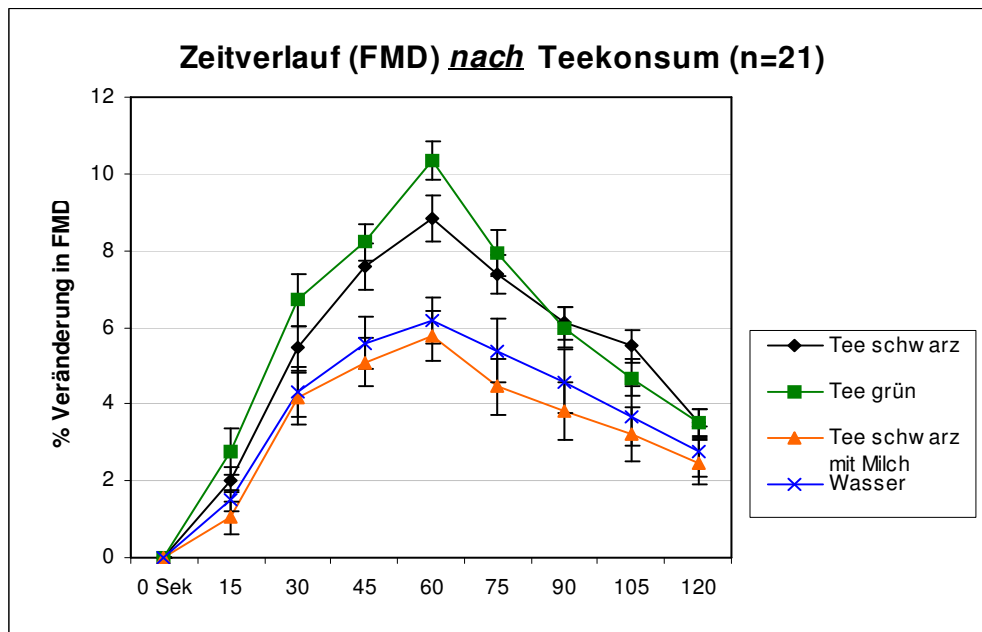


Abb. 11: Darstellung der FMD-Messpunkte über zwei Minuten alle 15 Sekunden nach Einnahme des Tees

4.8 Zeitverlauf der endothelunabhängigen Vasodilatation (NMD)

Bei Messung der endothelunabhängigen Vasodilatation durch Nitrogabe wurde alle 30 Sekunden über einen Zeitraum von sechs Minuten der Durchmesser der A. brachialis ermittelt. Die maximale endothelunabhängige Vasodilatation wurde bei allen Messungen, sowohl vor als auch nach Teekonsum, sechs Minuten nach NO-Applikation erreicht (Abb. 12 und 13).

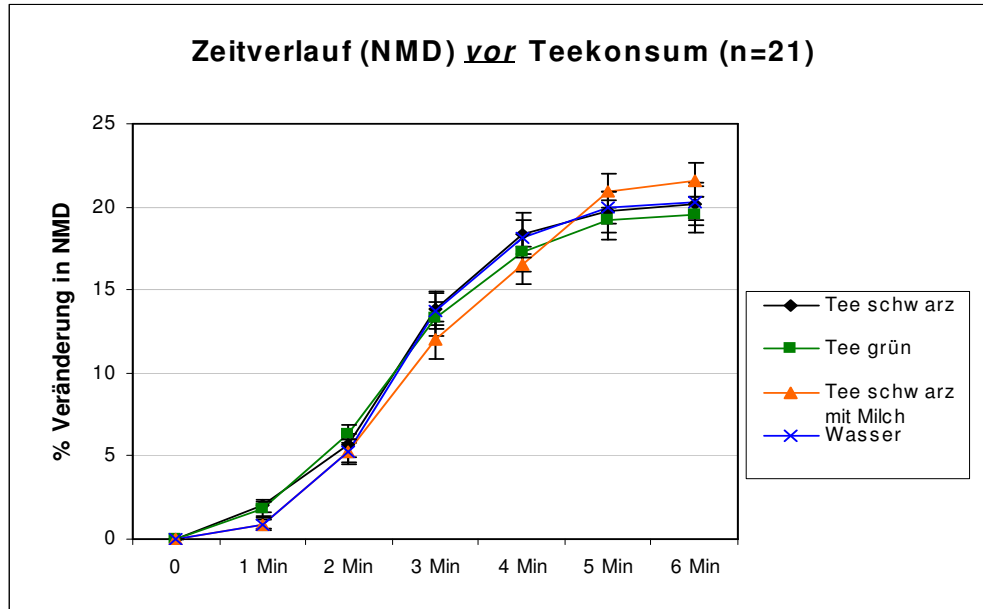


Abb. 12: Darstellung der NMD-Messpunkte über 6 Minuten vor Teekonsum

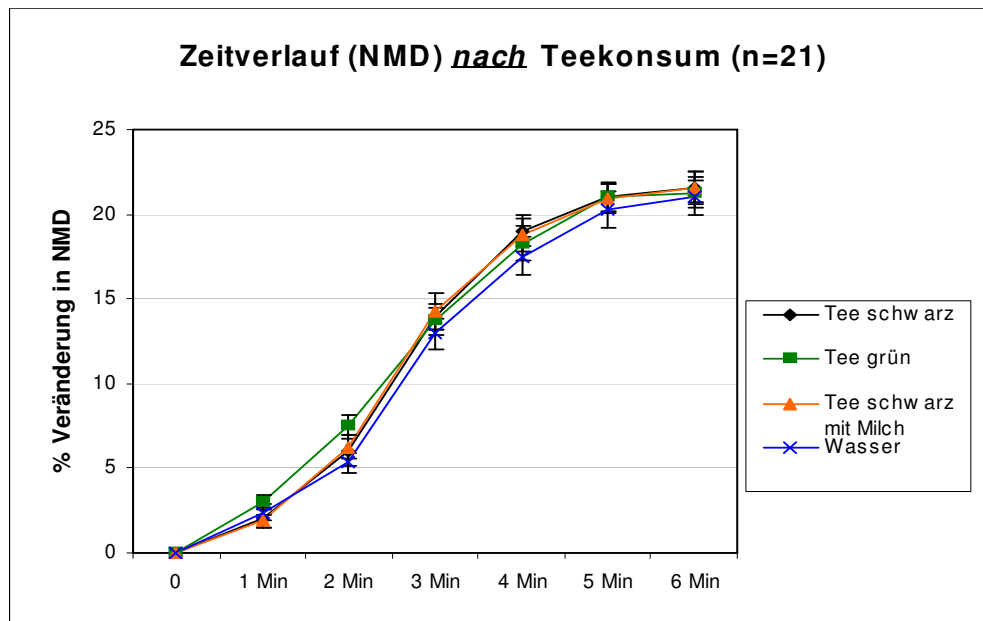


Abb. 13: Darstellung der NMD-Messpunkte über 6 Minuten nach Teekonsum

4.9 Originaldarstellung einer sonographischen Messung

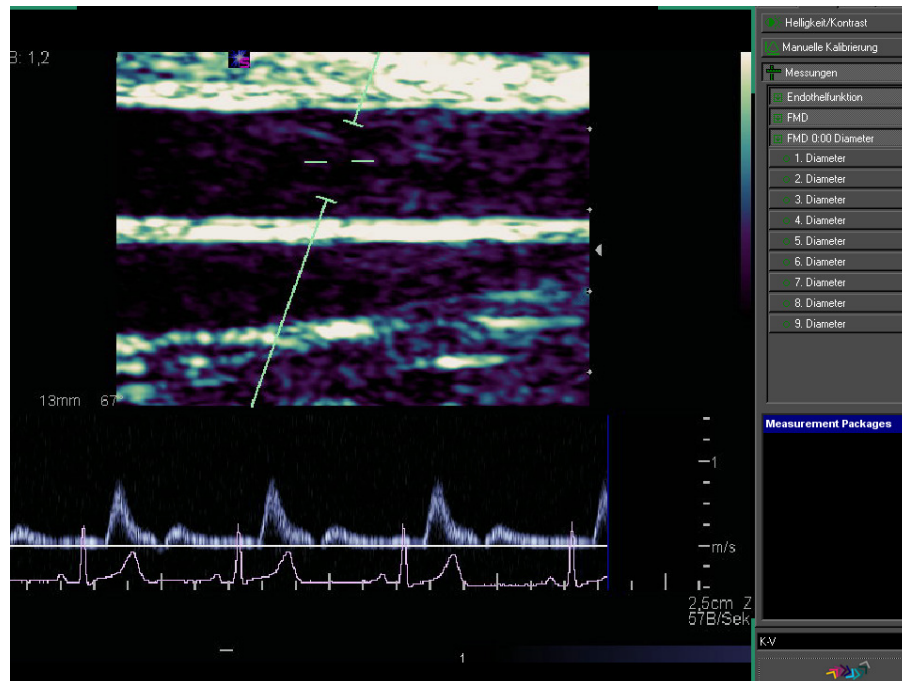


Abb. 14: Ultraschallbild der A. brachialis während der Stauungsphase durch eine Blutdruckmanschette auf suprasystolische Werte.

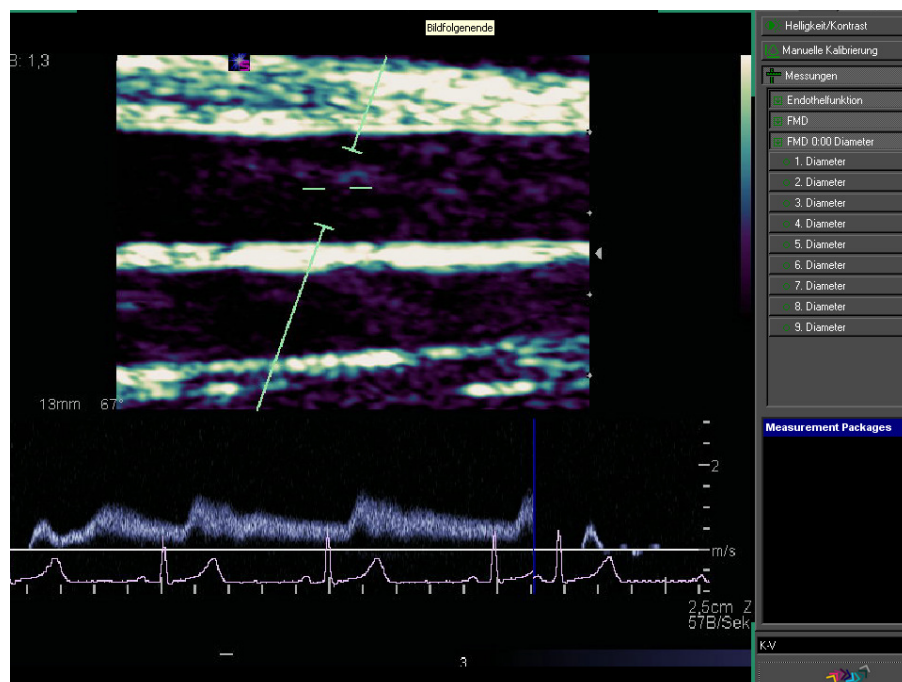


Abb. 15: Ultraschallbild der A. brachialis im Moment des Ablassens der Staumanschette

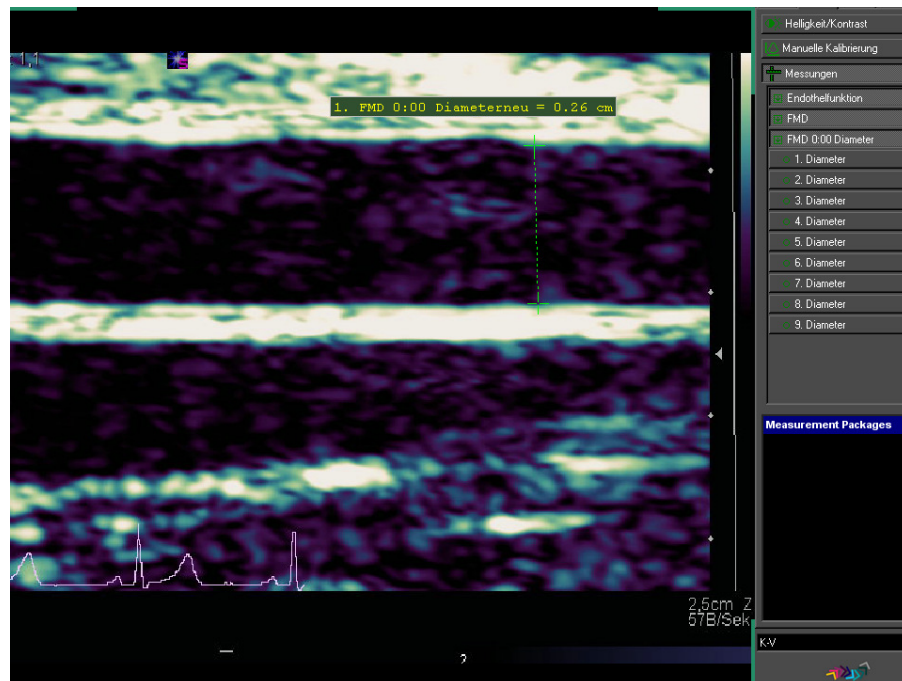


Abb. 16: Ultraschallbild der A. brachialis direkt nach Ablassen der Staumanschette bei Messung der FMD. Der Diameter beträgt zu diesem Zeitpunkt 0,26 cm.

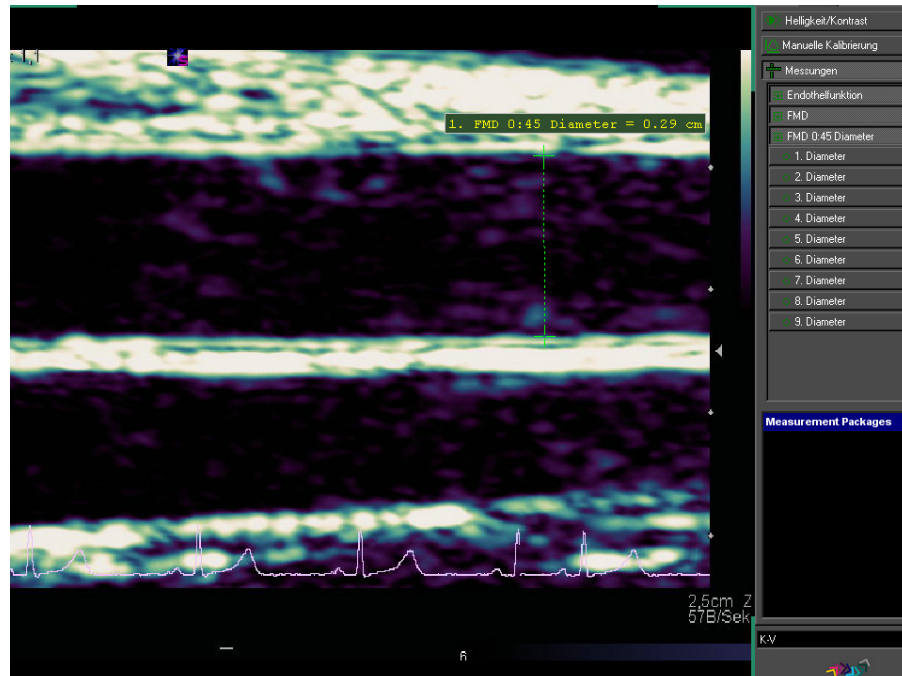


Abb. 17: Ultraschallbild der A. brachialis 45 sec nach Ablassen der Staumanschette bei Messung der FMD. Der Diameter beträgt inzwischen bereits 0,29 cm. Eine reaktive Vasodilatation hat stattgefunden.

5 Diskussion

Die vorliegende Studie ist die erste Studie, die die Effekte von grünem und schwarzem Tee sowie von schwarzem Tee mit Milch auf die vaskuläre Endothelfunktion bei postmenopausalen Frauen vergleicht. Unsere Hypothese 1 nicht bestätigend, verbesserten grüner Tee und schwarzer Tee die Endothelfunktion auf vergleichbare Weise signifikant. Dagegen verhinderte die Zugabe von Milch zum schwarzen Tee die biologische Aktivität des Tees im Sinne einer Verbesserung der Endothelfunktion vollständig, was unsere 2. Hypothese unterstützt.

5.1 Darstellung der protektiven Effekte des Tees in der Literatur

Wie bereits erwähnt, wurden die günstigen Auswirkungen des Teekonsums auf die vaskuläre Endothelfunktion in verschiedenen Studien beschrieben [40, 45, 53, 54]. Hierbei fällt auf, dass kaum eine Studie die Wirkung von grünem und schwarzem Tee miteinander vergleicht und oft nicht angegeben wird, welcher Tee getrunken wurde.

Für die Seven-Countries-Studie wurden 12 763 Männer über 25 Jahre beobachtet. Es konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von Flavonoiden in umgekehrter Weise mit dem Auftreten bzw. der Mortalität der koronaren Herzerkrankung assoziiert ist [57]. Im Rahmen der Zutphen Elderly Studie in Holland konnte die 5-Jahres-Mortalität durch koronare Ereignisse bei älteren Teetrinkern durch hohe Flavonoid-Einnahme um 50 % gesenkt werden [49]. Für eine weitere Studie, eine prospektive Kohortenstudie, wurden Überlebende eines akuten Herzinfarktes zu ihrem Teekonsum befragt. Dabei wurde gezeigt, dass Patienten, die nach eigenen Angaben während des Jahres vor dem Infarkt ereignis Tee tranken (14 und mehr Tassen pro Woche), eine geringere nachfolgende Mortalität aufwiesen, als Patienten ohne Teekonsum [60]. Die Oppland County Studie und die Boston Area Health Studie zeigen eine inverse Korrelation zwischen dem Konsum von schwarzem Tee und dem Risiko, eine koronare Herzerkrankung zu entwickeln [39, 59]. Auf die Wirkung von grünem Tee wird in dieser Studie nicht eingegangen. Eine andere prospektive Studie aus Holland konnte belegen, dass Teekonsum invers assoziiert ist mit dem Auftreten und dem Schweregrad von Atherosklerose. Diese Wirkung des Tees trat bei Frauen ausgeprägter auf als bei Männern [50]. Der Annahme, dass Frauen insgesamt besser auf die Wirkung des Tees ansprechen, widerspricht das Ergebnis einer japanischen Kohortenstudie, für die 8552

japanische Männer und Frauen, die regelmäßig grünen Tee konsumierten, untersucht wurden. Bei den Männern konnte eine 40%-ige Senkung der kardiovaskulären Mortalität beobachtet werden, während bei den Frauen nur eine Tendenz zur Besserung verzeichnet wurde [38].

Die Datenlage ist jedoch nicht übereinstimmend. Einige Studien konnten keinen günstigen Effekt des Teekonsums nachweisen [61, 62]. Sesso et al. konnten in einer Studie mit 17 228 Teilnehmern keine Assoziation zwischen Teekonsum und einem reduzierten Risiko für koronare Herzerkrankung feststellen [63]. Auch in der Caerphilly-Studie mit 334 männlichen Probanden zwischen 45 und 59 Jahren, beobachtet über einen Zeitraum von 14 Jahren, konnte kein Zusammenhang zwischen Teekonsum und einem geringeren Auftreten einer KHK festgestellt werden [53]. In dieser wie auch in der Scottish Heart Health Studie konnte nur ein Trend hin zu einer positiven Korrelation zwischen Teekonsum und Gesamtmortalität festgestellt werden [53, 62].

5.2 Die Wirkung von grünem Tee, schwarzem Tee und schwarzem Tee mit Milch auf die Endothelfunktion

Trotz des bedeutend geringeren Catechingehalts im schwarzen Tee im Vergleich zum grünen Tee, war in unserer Studie die Wirksamkeit des fermentierten schwarzen Tees in Bezug auf die Verbesserung der Endothelfunktion mit der von grünem Tee vergleichbar. Zahlreiche klinische Studien haben die positiven Effekte, sowohl von schwarzem als auch von grünem Tee, bestätigt [38, 40, 49, 57]. EGCG stellt im grünen Tee den Hauptanteil der Catechine dar. Im schwarzen Tee sind diese in sehr viel geringerem Maße vorhanden, jedoch scheinen dort die Oxidationsprodukte der Catechine, Theaflavine und Thearubigine, einen bedeutenden Einfluss auf die Endothelfunktion auszuüben. Diese Annahme unterstützt auch eine kürzlich erschienene Studie, die den vergleichbaren Effekt von grünem und schwarzem Tee auf die Endothelfunktion dadurch erklärt, dass die Theaflavine und Thearubigine im schwarzen Tee die Effekte fehlender Catechine kompensieren können. Vergleichbar mit Catechinen des grünen Tees sollen Theaflavine und Thearubigine im schwarzen Tee hocheffizient die NO-Produktion stimulieren und eine Vasodilatation bewirken [64]. Die dafür verantwortlichen molekularen Mechanismen sind vielfältig. Sowohl direkte Effekte auf das NO-System, als auch antioxidative Wirkungen in Verbindung mit einer erhöhten NO-Verfügbarkeit scheinen eine Rolle zu spielen.

Obwohl nur wenige Informationen über die biologische Wirksamkeit der Theaflavine, und besonders der Thearubigine, existieren, gibt es immer mehr Hinweise, dass diese effektive Antioxidantien darstellen [65, 66]. Die Datenlage in Bezug auf die antioxidative Kapazität der Theaflavine im Vergleich zu den Catechinen ist jedoch nicht übereinstimmend. Lee et al. zeigten, dass die Menge an Antioxidantien in handelsüblichen Teeprodukten in grünem Tee um einiges höher war als in schwarzem Tee [67]. Andere Autoren fanden heraus, dass die antioxidativen Effekte von Theaflavinen mit denen der Catechine vergleichbar sind [68]. Auch über antioxidative Aktivität auf die Peroxidation von Lipiden durch Thearubigine im schwarzen Tee wurde berichtet. [69]. Zusammenfassend zeigen diese Daten, dass die antioxidativen Effekte von grünem und schwarzem Tee, abhängig von ihrer Polyphenol-Komposition, differieren können. Neben den antioxidativen Eigenschaften von Catechinen und deren oxidierten Produkten, den Theaflavinen und Thearubiginen, könnten auch direkte Effekte auf das NO-System bei der Verbesserung der Endothelfunktion durch Teekonsum eine Rolle spielen. Die molekularen Mechanismen werden im folgenden Abschnitt genauer erläutert. Im Moment gibt es nur wenige Studien, die die Wirksamkeit von grünem und schwarzem Tee auf die kardiovaskuläre Gesundheit miteinander vergleichen. Mit der vorliegenden Studie zeigen wir zum ersten Mal, dass grüner und schwarzer Tee vergleichbare Effekte auf die Endothelfunktion ausüben. Dies könnte ein möglicher Hinweis dafür sein, dass die Einnahme von schwarzem Tee auch einen dem grünen Tee vergleichbaren positiven Effekt auf die kardiovaskuläre Gesundheit ausübt. Die zweite bemerkenswerte Entdeckung dieser Studie ist, dass die Zugabe von Milch zum schwarzen Tee die biologische Wirksamkeit des Tees auf die vaskuläre Endothelfunktion vollkommen unterdrückt. Nach Einnahme des schwarzen Tees mit Milch zeigte sich kein signifikanter Anstieg der endothelvermittelten Vasodilatation. Unsere Ergebnisse könnten eine mögliche Erklärung für die geringeren positiven Effekte des Tees auf das kardiovaskuläre Risiko in Großbritannien sein, wo der Tee normalerweise mit Milch getrunken wird [53]. Um die Trinkgewohnheiten der Briten nachzuahmen, fügten wir 10% Milch zu unserem schwarzem Tee. Wie in vielen Studien beschrieben [38, 39, 52], sind die gesundheitsfördernden Effekte des Tees hauptsächlich auf die verschiedenen Flavonoide und darunter besonders auf die Catechine zurückzuführen [70]. Die Entdeckung, dass die Zugabe von Milch die Tee-induzierte Verbesserung der Endothelfunktion beim Menschen komplett unterdrückt, kann deutliche Konsequenzen in Bezug auf die Art des Teekonsums haben. Außerdem

sollte auf diese Erkenntnis in zukünftigen Studien mit Flavonoiden Rücksicht genommen werden.

5.3 Zugrunde liegende molekulare Effekte der Teewirkung

Die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen für die Wirkung des Tees auf die Gefäße sind vielfältig. Teeinhaltsstoffe wie Catechine werden vorrangig für die biologische Aktivität des grünen Tees verantwortlich gemacht. Lorenz et al. zeigten, dass Epigallocatechin-3-gallat (EGCG) einen natürlichen Aktivator der endothelialen NO-Synthase darstellt, indem es durch einen Phosphatidylinositol-3-kinase-, PKA-, und Akt-abhängigen Reaktionsweg die eNOS-Aktivität steigert [58]. In ähnlicher Weise sollen andere Polyphenole im schwarzen Tee die eNos-Aktivität erhöhen, indem sie Alpha-Östrogenrezeptoren der vaskulären Endothelzellen aktivieren und dadurch die Bioverfügbarkeit von NO steigern [71]. Weiterhin besitzen Catechine antioxidative Eigenschaften, indem sie die NO-Bioverfügbarkeit steigern und dadurch zu einer Verbesserung der Endothelfunktion führen [40, 45, 53, 54]. Yoshida et al. zeigten, dass das Theaflavin Digallat im Schwarztee im Vergleich zu EGCG in grünem Tee einen größeren inhibierenden Effekt auf die LDL-Oxidation in Makrophagen in vitro aufweist. Verantwortlich für die größere antioxidative Kapazität der Theaflavine soll ihr höherer Anteil an Hydroxyl (OH)-Gruppen sein [65]. Es wird davon ausgegangen, dass Hydroxyierungsgrad und antioxidative Wirksamkeit in positiver Korrelation zueinander stehen [72]. Leung et al. zeigten im Gegensatz dazu, dass die radikalfangende Wirkung der Theaflavine im schwarzen Tee mit der Wirkung der Catechine im grünen Tee vergleichbar ist [68]. Dennoch überwiegt der Anteil der Studien, die belegen, dass die antioxidative Wirksamkeit des grünen Tees die des schwarzen Tees übertrifft. Dies wird auf den höheren Gehalt von EGCG im grünen Tee zurückgeführt. Lee et al. ermittelten den Gesamtgehalt an Polyphenolen und deren antioxidative Kapazität in handelsüblichen Teeprodukten. Ergebnis war eine unterschiedlich ausgeprägte biologische Wirksamkeit der verschiedenen Catechine. EGCG und ECG zeigten einen ähnlich hohen Effekt, die Wirksamkeit von EGC war geringer und die von EC am wenigsten nachweisbar. Außerdem beschrieben sie, dass die antioxidative Kapazität beim Konsum von grünem Tee höher ist als bei der Einnahme von schwarzem Tee [67]. Dementsprechend weisen diese Daten daraufhin, dass die protektiven Effekte auf die

Endothelfunktion von grünem und schwarzem Tee davon abhängig sind, welche Art von Polyphenolen sie beinhalten.

5.4 Zugrunde liegende molekulare Effekte der Milchzugabe auf die Teewirkung

Bei der Zugabe von Milch spielen andere molekulare Mechanismen eine Rolle. Schon vor einigen Jahren wurde berichtet, dass Polyphenole an Proteine binden können [73, 74]. Die Interaktion zwischen Proteinen und Flavonoiden scheinen die antioxidative Kapazität der Flavonoide in vitro zu beeinflussen [75]. Außerdem besitzen Polyphenole eine hohe Bindungsaffinität zu prolinreichen Proteinen, wie den Caseinen [76]. Eine jüngst veröffentlichte Studie zeigte, dass nichtkovalente, kreuzartige Verbindungen von EGCG und Caseinen für diesen Effekt verantwortlich sind und die Interaktion zwischen Catechinen im Tee und Caseinen in der Milch verstärken [77]. Milchbestandteile wie die Caseine scheinen die biologische Aktivität der Flavonoide, die wir mit der Nahrung zu uns nehmen, einzuschränken.

Dies bestätigt eine weitere Studie, die den menschlichen Gastrointestinaltrakt in vitro simulierte und zeigen konnte, dass die Zugabe von Milch zum Tee die antimutagenen Eigenschaften des Tees zunichte macht. Verglichen wurde die Wirkung von Vollmilch (Fettgehalt 3,5%) mit fettarmer Milch (Fettgehalt 1,5%) und Magermilch. Vollmilch und Magermilch verringerten den antikanzerogenen Effekt von grünem Tee um mehr als 90 %. Fettarme Milch verminderte den Effekt um mehr als 60 % [78]. Auch die antioxidativen Effekte des Tees in vivo werden durch die Zugabe von Milch zum Tee beeinflusst [79, 80]. Serafini et al. untersuchten zwei Gruppen mit jeweils fünf gesunden Männern, die nach einer 12-stündigen Nüchternphase 300 ml schwarzen bzw. grünen Tee einnahmen. Bei einem weiteren Termin konsumierten die Probanden den Tee mit 100 ml Vollmilch (Verhältnis 1:4). Untersuchungen des Blutplasmas auf antioxidative Stoffe ergaben einen signifikanten Anstieg der Antioxidantien nach Einnahme von sowohl schwarzem Tee als auch grünem Tee. Der Konsum von Tee mit Milch verhinderte diesen Effekt [79]. Langley-Evans untersuchte in einer ähnlichen Studie die Wirkung von Tee und Tee mit Milch auf die antioxidativen Stoffe im Blutplasma, welche mittels eines FRAP (ferric reducing antioxidant power) -Essays gemessen wurden. Neun gesunde Probanden tranken an drei Tagen einmal keinen Tee, einmal schwarzen Tee und ein drittes Mal Tee mit Milch. Im Blutplasma der Probanden, die keinen Tee bzw. Tee mit Zugabe von Milch eingenommen hatten, zeigte sich kein signifikanter

Anstieg der antioxidativen Substanzen. Nach Einnahme von schwarzem Tee kam es nach 6 Stunden zu einem 75%-igen Anstieg der antioxidativen Substanzen im Blutplasma im Vergleich zum Ausgangswert [80]. Serafini et al. zeigten weiterhin, dass der Konsum von dunkler Schokolade, ein natürlicher Lieferant von Epicatechinen, im Gegensatz zu Milkschokolade oder dunkler Schokolade mit Milchanteil, die radikalfangenden Eigenschaften des menschlichen Blutplasmas ansteigen ließ [81]. Einige Studien konnten keinen Effekt der Milchzugabe auf die antioxidativen Eigenschaften des Tees zeigen [82, 83]. Gründe für diese Diskrepanz der Daten sind noch nicht bekannt.

Zusammenfassend gibt es Hinweise darauf, dass Bestandteile der Milch den positiven Effekt des Tees auf die vaskuläre Endothelfunktion beeinflussen können.

5.5 Bedeutung von Tee in der Primärprävention

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen immer noch die häufigste Todesursache in den Industrienationen dar. Eine ausreichende Primärprävention spielt insofern eine entscheidende Rolle, da dadurch das Auftreten der Erkrankung verhindert oder zumindest verzögert werden kann. Präventive Ansätze sind einerseits der Abbau von Risikofaktoren wie Rauchen, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Adipositas oder Diabetes mellitus. Dazu gehört auch die medikamentöse Prävention, zu der die Behandlung mit Statinen, ASS oder auch Blutdrucksenkern gezählt wird.

Neben dem Abbau von Risikofaktoren müssen der Aufbau und die Bewahrung körpereigener Schutzfunktionen stehen. Ein allgemeines Gesundheitsbewusstsein, ausreichende Bewegung und Stressabbau fördern die Ökonomisierung der Herzfunktion. Bekannt ist, dass eine gesunde, fettarme Ernährung das kardiovaskuläre Risiko positiv beeinflusst. Nahrungsmittel mit einem hohen Anteil an bioaktiven Stoffen, wie Phenole oder ihre Untergruppe die Flavonoide, wurden bereits in vielen Studien untersucht und ihre protektiven Effekte nachgewiesen. Phenole sind in allen Pflanzen zu finden und wurden in hoher Konzentration in Cerealien, Gemüse, Früchten, Nüssen, Olivenöl, Rotwein und Tee gefunden [37]. Besonders Tee ist dabei in den Fokus der Forschung gerückt, da ihm neben seinem positiven Einfluss auf Herzerkrankungen auch antioxidative Eigenschaften und damit ein protektiver Effekt in Hinsicht auf Krebserkrankungen nachgewiesen wurde. Dazu kommen antithrombogene, antiinflammatorische und vielfältige andere Eigenschaften, die noch Thema neuerer

Studien sind. Tee stellt nach Wasser das weltweit am häufigsten konsumierte Getränk dar und spielt damit eine entscheidende Rolle in der Primärprävention.

5.6 Endothelfunktionsmessung mittels Ultraschall - von experimentellem oder auch klinischem Wert?

In der vorliegenden Studie wurde die Endothelfunktionsmessung als funktioneller Test genutzt, um den unmittelbaren Effekt des Tees auf die Endothelfunktion zu erfassen. Da eine endotheliale Dysfunktion von den Patienten unbemerkt eintritt und fortschreitet, spricht einiges dafür, diese Untersuchungsmethode in Zukunft auch im klinischen Alltag, etwa bei Patienten mit weiteren Risikofaktoren, einzusetzen und somit das Risikoprofil individuell besser einschätzen zu können. Durch die Endothelfunktionsmessung mit hochauflösendem Ultraschall besteht die Möglichkeit, eine beginnende funktionelle Schädigung des Endothels, das früheste Ereignis in der Atherogenese, zu erfassen. Im Vergleich zu anderen Methoden erfasst der Ultraschall eine vaskuläre Dysfunktion bereits dann, wenn im Lumen des Gefäßes noch keine Schäden sichtbar sind. Die Chancen, die beginnende Gefäßverletzung eventuell noch rückgängig zu machen oder zumindest frühzeitig zu behandeln, sind somit um einiges höher. Ein weiterer großer Vorteil der Methode ist, dass sie keinerlei Risiken für die Patienten birgt und somit auch beliebig oft wiederholt werden kann. Durch eine Langzeitbeobachtung des Gefäßes könnte ein Beitrag zur Risikoeinschätzung geleistet und das individuelle Risiko besser beurteilt werden. Andererseits ist eine Endothelfunktionsmessung aufwendig und somit problematisch in den Klinikalltag zu integrieren. Noch dazu ist es eine störanfällige Methode mit sehr großen, vermutlich schon hereditär bedingten, individuellen Unterschieden. Demzufolge stellt sich die Frage, ob eine solche Methode sinnvoll einzusetzen ist und für Patienten, die eine Endotheldysfunktion bei ansonsten völliger Gesundheit aufweisen, Konsequenzen hat.

Durch die ultraschallgesteuerte Endothelfunktionsmessung könnten die Erfolge von Präventionsmaßnahmen, sei es nichtmedikamentöser Art wie Teekonsum oder aber medikamentöser Art wie z. B. die Einnahme von Statinen, erfasst werden und somit die präventive Behandlung von Patienten überwacht und verbessert werden. Jedoch ist es bisher nur selten gelungen, eine prognostische Signifikanz der Endothelfunktionsmessung zu zeigen. Wichtig wäre deshalb, einen standardisierten Test für die Endothelfunktionsmessung im klinischen Alltag einzuführen, um eine

Reproduzierbarkeit der Messung und eine Minimierung der Störfaktoren, wie etwa tageszeitliche Schwankungen der Vasomotorik, zu garantieren [84]. Neben der endothelialen Vasodilatation gibt es noch eine Reihe endothelialer Marker im Serum, die eine Aussage über das Risiko kardiovaskuläre Ereignisse geben. Dazu gehören unter anderem Entzündungsmarker wie CRP oder Lipoprotein-assoziierte Phospholipase A₂, sowie die Adhäsionsmoleküle wie ICAM oder P-Selectin [84]. Diese Marker scheinen besonders beim asymptomatischen Patienten von prognostischem Wert zu sein. Auch der Vergleich dieser Marker untereinander gibt wichtige Informationen, jedoch sind weitere Studien erforderlich, um eine genauere Kenntnis über die Aussagekraft dieser Marker zu erhalten. Die ultraschallgestützte Endothelfunktionsmessung am Arm ist momentan als diagnostischer Marker für kardiovaskuläre Ereignisse im Klinikalltag zwar einsetzbar, jedoch wäre eine Kombination mit anderen Untersuchungen, wie der Messung der Intima-Media-Dicke mittels Ultraschall oder den Ergebnissen der Serummarker günstig, um eine genauere Aussage über das kardiovaskuläre Risiko zu erhalten [84].

5.7 Limitationen der Endothelfunktionsmessung und der vorliegenden Studie

Durch die Endothelfunktionsmessung mittels hochauflösenden Ultraschalls lässt sich die Wirkung des Tees auf die Gefäße des Menschen gut darstellen. Da es eine nichtinvasive Untersuchung ohne Strahlenbelastung ist, stellt es für den Patienten oder Probanden eine komplikationslose und risikofreie Untersuchungsmethode dar, die sich somit auch beliebig oft wiederholen lässt, um Messergebnisse über einen bestimmten Zeitraum miteinander zu vergleichen. Nachteil der Methode ist eine hohe Störanfälligkeit, der nur mit großer Sorgfalt bei der Messung begegnet werden kann. Bei häufiger Wiederholung der Messungen entsteht teilweise eine starke Variabilität der Messergebnisse, die besonders abhängig vom jeweiligen Untersucher ist [35]. Dies wurde in der vorliegenden Studie berücksichtigt, indem sämtliche Messungen von derselben Person durchgeführt wurden. Wichtig ist außerdem, dass der Untersucher den Messpunkt der A. brachialis auf dem Arm der Probandin genau dokumentiert und den Schallkopf bei jeder Messung erneut exakt einstellt, da sonst die Gefahr besteht, dass der Ruhediameter Schwankungen aufweist und die Messungen damit nicht verwertbar sind. Eine entscheidende Rolle spielt die Compliance der Probandinnen, die schon Wochen vor und während des Messzeitraumes auf Tee und Nahrungsmittel mit

hohem Polyphenolgehalt verzichten müssen. Ob diese Verhaltensregeln eingehalten werden, ist bei einem Messzeitraum über mehrere Wochen schwer zu kontrollieren. Die Motivation der Probandinnen zur Geduld und sorgfältigen Mitarbeit ist somit ein wichtiger Ausgangspunkt für gute Messergebnisse.

Obwohl unsere randomisierte Untersuchung signifikante Ergebnisse erbracht hat, müssen im Hinblick auf die Interpretation der Daten einige Limitationen diskutiert werden. So beispielsweise der eingeschränkte Probandenkreis der vorliegenden Studie. Wie bereits erwähnt, wurden nur Frauen mit postmenopausalem Hormonstatus eingeschlossen. Ob und wie sich der Teekonsum auf die Endothelfunktion anderer Probanden-Populationen, wie beispielsweise junge Frauen oder Männer auswirkt, bedarf weiterer Studien.

Weiterhin ist unklar, inwieweit die Messergebnisse von der Ausgangs-Endothelfunktion abhängen. Widlansky et al. haben in ihrer Arbeit den prädiktiven Wert der Endothelfunktionsmessung untersucht [35]. Das Ergebnis der Arbeit macht deutlich, dass der Großteil der Studien zur Aussagekraft der Endothelfunktionsmessung, so auch die vorliegende Studie, an Probanden durchgeführt wurde, die bereits eine basal eingeschränkte Endothelfunktion aufweisen. Ob und inwiefern grüner Tee, schwarzer Tee und schwarzer Tee mit Milch einen Einfluss auf die Endothelfunktion von Probanden mit einschränkungslos gesunden Gefäßen haben, bedarf weiterer Studien.

Eine weitere Schwierigkeit stellte die Verblindung der Getränke dar. Da es nicht möglich ist, den Geschmack von grünem Tee, schwarzem Tee, schwarzem Tee mit Milch und Wasser zu verblenden, ohne Stoffe mit möglicherweise neuen Wirkmechanismen zuzugeben, wurde darauf verzichtet. Welche Rolle das Wissen der Probandinnen, welches Getränk sie eingenommen haben, bei der Endothelfunktionsmessung spielt, bleibt unklar.

Weiterhin wurde nur auf ein „read out system“ zurückgegriffen, nämlich die Endothelfunktion. Ob die Ergebnisse noch eindeutiger werden, wenn noch weitere Daten, wie beispielsweise bestimmte Blutwerte der Patienten, ausgewertet werden, muss noch untersucht werden. Zudem haben wir in dieser Studie nur den akuten Effekt des Tees auf die Endothelfunktion festgestellt. Ob der Teekonsum auch einen Langzeiteffekt auf das Endothel ausübt, müssen weitere Studien zeigen.

6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Effekt von grünem und schwarzem Tee auf die vaskuläre Endothelfunktion zu vergleichen, sowie die Auswirkung der Milchzugabe zum Tee zu untersuchen.

Um diesen Effekt zu messen, wurde bei 21 postmenopausalen, gesunden Frauen eine vaskuläre Endothelfunktionsmessung der Arteria brachialis mittels hochauflösenden Ultraschalls durchgeführt. Die Probandinnen wurden an vier Terminen jeweils nüchtern untersucht und tranken dabei jeweils 500 ml grünen Tee, schwarzen Tee, schwarzen Tee mit Milch oder Wasser. Vor sowie zwei Stunden nach Einnahme des Getränkes wurde die endothelabhängige Vasodilatation (FMD) und die endothelunabhängige Vasodilatation durch Nitrospray (NMD) gemessen.

Es gibt Hinweise darauf, dass bestimmte Teeinhaltsstoffe, die Catechine, biologische Aktivität besitzen und zu einer messbaren Verbesserung der Endothelfunktion führen. Im schwarzen Tee ist der Anteil der Catechine wegen des Fermentationsprozesses signifikant geringer als im grünen Tee. Dennoch konnten wir zeigen, dass der positive Einfluß auf die Endothelfunktion von grünem und schwarzem Tee nahezu identisch ist. Dies lässt sich dadurch erklären, dass Oxidationsprodukte im schwarzen Tee, die Thearubigine und Theaflavine, die günstigen Effekte der fehlenden Catechine kompensieren können. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass die beiden Teesorten auch einen vergleichbaren Effekt auf die kardiovaskuläre Gesundheit ausüben.

Die Zugabe von Milch zum Tee führte zu einer vollkommenen Aufhebung der günstigen Effekte des Tees auf die Funktion des Endothels. Verantwortlich hierfür werden bestimmte Proteine der Milch, die Caseine, gemacht, die komplexe Verbindungen mit den Catechinen des Tees eingehen und deren biologische Aktivität beeinflussen.

Diese Erkenntnisse könnten in Zukunft im Rahmen der Primärprävention eine bedeutende Rolle spielen, denn ein jeder ist in der Lage und kann es sich leisten, regelmäßig Tee zu trinken.

7 Literaturverzeichnis

- [1] **Böcker W**, Denk H, Heitz P, Moch H: Pathologie. Urban und Fischer Verlag, 4. Auflage, 2008
- [2] **Herold, G**: Innere Medizin. Herold Verlag, 2007
- [3] **Siegenthaler W**, Blum HE: Klinische Pathophysiologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 9. Auflage, 2006
- [4] <http://www.framinghamheartstudy.org/about/history.html>
- [5] **Bühling, K J**, Lepenies, J, Witt, K: Intensivkurs Allgemeine und Spezielle Pathologie. Urban & Fischer Verlag, 4. Auflage, 2008
- [6] **Colditz GA**, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speitzer FE, Hennekens CH: Menopause and the risk of coronary heart disease in women. N Engl J Med 1987;316:1105-1110
- [7] **Hayashi S**, Yamada K, Esaki T et al.: Estrogen increases endothelial nitric oxide by a receptor-mediated system. Biochem Biophys Res Commun 1995;214:847-855
- [8] **Laursen JB**, Rajagopalan S, Galis Z et al.: Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension. Circulation 1997;95:588-593
- [9] **Walsh BW**, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravinkar V, Sacks FM: Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. N Engl J Med 1991;325:1196-1204
- [10] **Sack MN**, Rader JR, Cannon RO: Estrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. Lancet 1994;343:269-270
- [11] **Subbiah MT**, Kessel B, Agrawal M et al.: Antioxidant potential of specific estrogens on lipid peroxidation. J Clin Endocrinol Metab 1993;77:1095-1097
- [12] **Weiner CP**, Lizasoain I, Baylis SA et al.: Induction of calcium-dependent nitric oxide Synthase by sex hormones. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:5212-5216
- [13] **Furchgott RF**, Zawadski JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980;288:373-76
- [14] **Silbernagl S**, Despopoulos A: Taschenatlas der Physiologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 6. Auflage 2000
- [15] **Schmidt RF**, Thews G: Physiologie. Springer Verlag, 27. Auflage 1997
- [16] **Davies PF**, Tripathi SC: Mechanical stress mechanisms and the cell. An endothelial paradigm. Circ Res 1993;72:239-245

- [17] **Gnasso A**, Carallo C, Irace C et al.: Association between wall shear stress and flow-mediated vasodilation in healthy men. *Atherosclerosis* 2001;156:171-176
- [18] **Moens AL**, Goovaerts I, Claeys MJ, Vrints C: Flow-mediated Vasodilation: A Diagnostic Instrument, or an Experimental Tool? *Chest* 2005;127:2254-2263
- [19] **Parsi RA**, Parsi E: *Kardiologie Angiologie*. Urban und Fischer Verlag 1. Auflage 2001:371
- [20] **Halliwell B**, Gutteridge JMC: *Free Radicals in Biology and Medicine*. Clarendon Press, Oxford 1989
- [21] **Gryglewski RJ**, Palmer RM, Moncada S: Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature* 1986;320:454-456
- [22] **Ross R**: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990's. *Nature* 1993;362:801-9
- [23] **Kugiyama K**: Lysophosphatidylcholine inhibits surface receptor-mediated intracellular signals in endothelial cells by a pathway involving protein kinase C activation. *Cir Res* 1992;84:1420-5
- [24] **Ohgushi M**: Protein kinase C inhibitors prevent impairment of endothelium-dependent relaxation by oxidatively modified LDL. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1525-32
- [25] **Liao JK**: Regulation of G-protein alpha i2 subunit expression by oxidized low-density lipoprotein. *J Clin Invest* 1995;95:1457-63
- [26] **Tanner TF**, Noll G, Boulanger CM, Lüscher TF: Oxidized low density lipoproteins inhibits relaxation of porcine coronary arteries. Role of scavenger receptor and endothelium-derived nitric oxide. *Circulation* 1991;83:2012-20
- [27] **Al-Qaisi M**, Kharbanda R, Mittal T, Donald: Measurement of endothelial function and its clinical utility for cardiovascular risk. *Vascular Health and Risk Management* 2008;4:647-652
- [28] **Deanfield JE**, Halcox JP, Rabelink TJ: Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007;115:1285-1295
- [29] **Coretti 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;39:257-65
- [30] **Lieberman EH**, Gerhard MD, Uehata A et al.: Flow-induced vasodilation of the human brachial artery is impaired in patients 40 years of age with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996;78:1210-4

- [31] **Johannides R**, Richard V, Haefeli WE et al.: Role of nitric oxide in the regulation of the mechanical properties of peripheral conduit arteries in humans. *Hypertension* 1997;30:1465-70
- [32] **Neunteufl T**, Heher S, Katzenschlager R et al.: Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000;86:207-10
- [33] **Gokce N**, Keany JF Jr., Menziano JO et al.: Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function. *Circulation* 2002;105:1567-72
- [34] **Modena MG**, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R: Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:505-10
- [35] **Widlansky ME**, Gokce N, Keany JF, Vita JA: The clinical Implications of Endothelial Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;1149-60
- [36] **Gohlke H**, Kübler W, Mathes P et al.: Empfehlungen für Patienten mit KHK, Gefäßerkrankung und Diabetes; *Z Kardiol Steinkopff Verlag* 90:148-149 2001
- [37] **Kris-Etherton PM**, Hecker KD, Bonanome A et al.: Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *Am J Med.* 2002;113:71S-88S
- [38] **Nakachi K**, Matsuyama S, Miyake S, Suganuma M, Imai K: Preventive effects of drinking green tea on cancer and cardiovascular disease: epidemiological evidence for multiple targeting prevention. *Biofactors* 2000;13:49-54
- [39] **Stensvold I**, Tverdal A, Solvoll K, Foss OP: Tea consumption. relationship to cholesterol, blood pressure, and coronary and total mortality. *Prev. Med.* 1992;21:546-553
- [40] **Knekt P**, Järvinen R, Reunanen A, Maatela J: Flavonoid intake and coronary mortality in Finland. *Br Med J* 1996;312:478-481
- [41] **Yoshizawa T**, Horiuchi T, Fujiki H: Antitumor promoting activity of (-)-epigallocatechin gallate, the main constituent of "tannin" in green tea. *Phytother. Res.* 1987;44-47
- [42] **Oppliger P**: *Der Grüne Tee*. Lenzburg: pronto Kochbücher 2004
- [43] **Scholz E**, Bertram B: *Camellia sinensis (L.)*, O.Kuntze – *Der Teestrauch*. Zeitschrift *Phytoth* 1995;17:235- 250
- [44] **Schröder R**: *Kaffee, Tee und Kardamon*. Verlag Eugen Ulmer Stuttgart 1991

- [45] **Engelhardt U**: Grüner und schwarzer Tee- Gemeinsamkeiten und Unterschiede. Wissenschaftlicher Informationsdienst Tee. Ausgabe Frühjahr 1999 (www.teeverband.de)
- [46] **Balentine DA**, Wiseman SA, Bouwens LC: The chemistry of tea flavonoids. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 1997;37:693-704
- [47] **McKay DL**, Blumberg JB: The role of tea in human health. J Am Coll Nutr 2002;21:1-13
- [48] **Shahidi F**: Nahrung 2000;3:158-163
- [49] **Hertog MG**, Feskens EJ, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D: Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: The Zutphen elderly Study. Lancet 1993;342:1007-1011
- [50] **Geleijnse JM**, Launer LJ, Hofman A, Pols HA, Witteman JC: Tea flavonoids may protect against atherosclerosis: The Rotterdam Study. Arch Intern Med 1999;159:2170-2174
- [51] **Ishikawa T**, Suzukawa M, Ito T et al.: Effects of tea flavonoids supplementation on the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidate modification. Am J Clin Nutr 1997;66:261-266
- [52] **Sano J**, Inami S, Seimiya K et al.: Effects of green tea intake on the development of coronary artery disease. Circulation J 2004;68:665-670
- [53] **Hertog MG**, Sweetnam PM, Fehily AM, Elwood PC, Kromhout D: Antioxidant flavonols and ischemic heart disease in a Welsh population of men: the Caerphilly Study. Am J Clin Nutr 1997;65:1489-1494
- [54] **Stangl V**, Lorenz M, Stangl K: The role of tea flavonoids in cardiovascular health. Mol. Nutr. Food Res. 2006;50:218-228
- [55] **Sanae F**, Miyaichi Y, Kizu H, Hayashi H: Effects of catechins on vascular tone in rat thoracic aorta with endothelium. Life Sci 2002;71:2553-2562
- [56] **Shen JZ**, Zheng XF, Wie EQ, Kwan CY: Green tea catechins evoke a phasic contraction in rat aorta via H₂O₂-mediated multiple signalling pathways. Clin Exp Pharmacol Physiol 2003;30:89-95
- [57] **Hertog M**, Kromhout D, Aravanis C et al.: Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the Seven Countries Study. Arch Intern Med 1995;155:381-386
- [58] **Lorenz M**, Wesseler S, Follmann E et al.: A constituent of green tea, epigallocatechin-3-gallate, activates endothelial nitric oxide synthase by a

phosphatidylinositol-3-OH-kinase-, cAMP-dependent protein-kinase-, and Akt-dependent pathway and leads to endothelial-dependent vasorelaxation. *J Biol Chem* 2004 ;279:6190-6195

[59] Duffy SJ, Keany JF, Holbrook M: Short- and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:151-156

[60] Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, Sherwood JB, Mittleman MA: Tea consumption and mortality after acute myocardial infarction. *Circulation* 2002;105:2476-2481

[61] Rimm EB, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC: Relation between intake of flavonoids and risk for coronary heart disease in male health professionals. *Ann Intern. Med.* 1996;125:384-389

[62] Woodward M, Tunstall-Pedoe H: Coffee and tea consumption in the Scottish Heart Health Study follow up: conflicting relations with coronary risk factors, coronary disease, and all cause mortality. *J Epidemiol Community Health.* 1999;53:481-487.

[63] Sesso HD, Pfaffenbarger RS Jr, Oguma Y, Lee IM: Lack of association between tea and cardiovascular disease in college alumni. *Int J Epidemiol.* 2003;32:527-533.

[64] Lorenz M, Urban J, Engelhardt U, Baumann G, Stangl K, Stangl V: Green and black tea are equally potent stimuli of NO production and vasodilation: new insights into tea ingredients involved. *Basic Res Cardiol* 2008;104:100-110

[65] Yoshida H, Ishikawa T, Hosoi H et al.: Inhibitory effect of tea flavonoids on the ability of cells to oxidize low density lipoprotein. *Biochem Pharm* 1999;58:1695-1703

[66] Menet MC, Sang S, Yang CS: Ho CT & Rosen RT Analysis of theaflavins and thearubigins from black tea extract by MALDI-TOF mass spectrometry. *J Agric Food Chem* 2004;52:2455-2461

[67] Lee KW, Lee HJ, Lee CY: Antioxidant activity of black tea vs. Green tea. *J Nutr* 2002;132:785

[68] Leung LK, Su Y, Chen R, Zhang Z, Huang Y, Chen ZY: Theaflavins in black tea and catechins in green tea are equally effective antioxidants. *J Nutr.* 2001;131:2248-2251

- [69] **Yoshino K**, Hara Y, Sano M, Tomita I: Antioxidative effects of black tea theaflavins and thearubigins on lipid peroxidation of rat liver homogenates induced by tert-butyl hydroperoxide. *Biol Pharm Bull* 1994;17:146-149
- [70] **Graham HN**: Green tea composition, consumption and polyphenol chemistry. *Prev Med* 1992;21:334-350
- [71] **Anter E**, Chen K, Shapira OM et al.: p38 mitogen-activated protein kinase activates eNos in endothelial cells by an estrogen receptor alpha-dependent pathway in response to black tea polyphenols. *Circ Res* 2005;96:1072-1078
- [72] **Rice Evans CA**, Miller NJ, Papaganga G: Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic Biol Med* 1996;20:933-956
- [73] **Papadopoulo A**, Frazier RA: Characterization of protein-polyphenol interactions. *Trends in Food Science & Technology* 2004;15:186-190
- [74] **Siebert KJ**, Troukhanova NV, Lynn PY: Nature of polyphenol-protein interactions. *Agric Food Chem* 1996;44:80-85
- [75] **Arts MJ**, Haenen GR, Voss HP, Bast A: Masking of antioxidant capacity by the interaction of flavonoids with proteins. *Food Chem Toxicol* 2001;39:787-791
- [76] **Luck G**, Lioa H, Murray NJ et al.: Polyphenols, astringency and proline-rich proteins. *Phytochemistry* 1994;37:357-371
- [77] **Jobstl E**, Howse JR, Fairclough JP, Williamson MP: Noncovalent cross-linking of casein by epigallocatechin gallate characterized by single molecule force microscopy. *J Agric Food Chem* 2006;54:4077-4081
- [78] **Krul C**, Luiten-Schuite A, Tenfelde A et al.: Antimutagenic activity of green tea and black tea extracts studied in a dynamic in vitro gastrointestinal model. *Mutat Res* 2001;474:71-85
- [79] **Serafini M**, Ghiselli A, Ferro-Luzzi A: In vivo antioxidant effect of green and black tea in man. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:28-32
- [80] **Langley-Evans SC**: Consumption of black tea elicits an increase in plasma antioxidant potential in humans. *Int J Food Sci Nutr* 2000;51:309-315
- [81] **Serafini M**, Bugianesi R, Maiani G, Valtuena S, De Santis S, Crozier A: Plasma antioxidants from chocolate. *Nature* 2003;424:1013
- [82] **Leenen R**, Roodenburg AJ, Tijburg LB, Wiseman SA: A single dose of tea with or without milk increases plasma antioxidant activity in humans. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:87-92

[83] Reddy VC, Vidya Sagar GV Sreeramulu D, Venu L, Raghunath M: Addition of milk does not alter the antioxidant activity of black tea. *Ann Nutr Metab* 2005;49:189-195

[84] Schächinger V, Zeiher AM: Prognostic implications of endothelial dysfunction: does it mean anything? *Coronary artery disease* 2001;12:435-443

Mein **Lebenslauf** wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationen:

1. Jochmann N, Lorenz M, von Krosigk A, Martus P, Böhm V, Baumann G, Stangl K, Stangl V. The efficacy of black tea in ameliorating endothelial function is equivalent to that of green tea. *British Journal of Nutrition*. 2008 Apr; 99 (4):863-8. Epub 2007 Oct 5.
2. Lorenz M, Jochmann N, von Krosigk A, Martus P, Baumann G, Stangl K, Stangl V. Addition of milk prevents vascular protective effects of tea. *European Heart Journal*. 2007 Jan; 28 (2):219-23. Epub 2007 Jan 9.

Erklärung

„Ich, Amélie von Portatius, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:
„ Die Wirkung von grünem Tee, schwarzem Tee sowie schwarzem Tee mit Milch auf die
vaskuläre Endothelfunktion bei postmenopausalen Frauen“ selbst verfasst und keine
anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige)
Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Professor Verena Stangl, die mir mit ihrer zuverlässigen Betreuung, ihren vielfältigen Ratschlägen und ihrem fachlichen Wissen sehr geholfen hat.

Meiner Betreuerin, Dr. med. Nicoline Jochmann, danke ich für ihre Geduld, Motivation und ihre hilfreichen Ideen.

Meiner Mutter danke ich für das geduldige Korrekturlesen, meinem Mann für seine Hilfe bei allen technischen Fragen und seine große Unterstützung.